



Parecer Técnico-Científico



OXLUMO® (lumasirana sódica) para o tratamento de pacientes
com hiperoxalúria primária tipo 1

Projeto nº 2.10.1494
25 de outubro de 2024

Parecer Técnico-Científico

***OXLUMO® (lumasirana sódica) para o tratamento de pacientes
com hiperoxalúria primária tipo 1***

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação de OXLUMO® (lumasirana sódica), conforme solicitação da Alnylam Pharmaceuticals, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Outubro de 2024

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: OXLUMO® (lumasirana sódica) para o tratamento de pacientes com hiperoxalúria primária tipo 1.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Alnylam Pharmaceuticals.

AUTORES: Roberto Muniz¹, Vanessa Gomes², Lucas Fahham³ e Laura Murta⁴

REVISORES: Renan Rosa⁵, Renata Porto⁶, Raphael Sayegh⁷ e Viviane Sawano⁸

¹ Farmacêutico, analista de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

² Farmacêutica, gerente de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

³ Matemático, consultor de Economic Modelling na ORIGIN Health;

⁴ Biomédica, head da unidade de Health Economics na ORIGIN Health;

⁵ Diretor Geral, Alnylam;

⁶ Diretora Comercial Associada, Alnylam;

⁷ Diretor Médico, Alnylam;

⁸ Diretora Regulatória, Alnylam.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam Pharmaceuticals.

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: A hiperoxalúria Primária tipo 1 (HP1) é uma doença ultrarrara autossômica recessiva potencialmente fatal, causada por mutações no gene *AGXT*. A doença leva a um acúmulo excessivo de oxalato que, quando combinado com cálcio livre, forma cristais de oxalato de cálcio que se depositam nos rins, causando nefrolitíase e nefrocalcinose, levando à doença renal crônica e progressiva perda da função renal. Atualmente não há Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica disponível no SUS para essa doença. Segundo as diretrizes elaboradas pelo *European Hyperoxaluria Consortium* (OxalEurope) e do *European Rare Kidney Disease* (ERKNet), dependendo do grau da doença, o tratamento conservador inclui hiper-hidratação, administração oral de citrato de potássio, dieta balanceada, evitando alimentos que contenham níveis extremamente elevados de oxalato. Contudo, o tratamento conservador não preserva a função renal dos pacientes com HP1, logo eles ficam suscetíveis a serem submetidos à hemodiálise e ao transplante de rim ou combinado de rim e fígado. Nesse cenário, há uma necessidade médica não atendida de opções terapêuticas capazes de preservar a função renal dos pacientes com HP1. Diante disso, OXLUMO® (lumasirana) é um RNAi eficaz em longo prazo na preservação da função renal e redução dos níveis de oxalato em pacientes com HP1 de todas as idades e estágios da função renal, que é amplamente recomendado pelas principais diretrizes de tratamento da doença.

Título/pergunta: O uso de OXLUMO® (lumasirana sódica) no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com HP1 é eficaz e seguro?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (X) Favor () Incerta () Contra

População-alvo: Pacientes adultos e pediátricos com HP1

Tecnologia: OXLUMO® (lumasirana)

Comparadores: Sem restrição de comparador

Local de utilização da tecnologia: Uso restrito a estabelecimentos de saúde

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): OXLUMO® (lumasirana) recebeu pareceres positivos para incorporação pelas agências do Reino Unido (2023), Canadá (2023), França (2021), Itália (2022) e Alemanha (2021).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até setembro de 2024 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos sete artigos que reportaram três ensaios clínicos, os estudos ILLUMINATE-A, B e C e as análises de eficácia em longo prazo dos estudos ILLUMINATE-A e B. O estudo ILLUMINATE-A foi um ensaio clínico randomizado que comparou a eficácia e segurança do OXLUMO® (lumasirana) com placebo em pacientes com HP1 a partir de seis anos. De acordo com os resultados, OXLUMO® (lumasirana) demonstrou ser eficaz na preservação da função renal (em até 36 meses de uso) e na redução dos níveis de oxalato urinário. O estudo ILLUMINATE-B foi um ensaio clínico de braço único que avaliou a eficácia e segurança do OXLUMO® (lumasirana) em pessoas com HP1 abaixo de seis anos, o medicamento demonstrou eficácia na redução da relação oxalato:creatinina e, após 30 meses de uso, também foi verificada a preservação da função renal dos pacientes. Por fim, o estudo ILLUMINATE-C foi um ensaio clínico de braço único que avaliou a eficácia e segurança do OXLUMO® (lumasirana) em pacientes com HP1 de todas as idades com doença renal avançada. OXLUMO® (lumasirana) demonstrou eficácia em reduzir os níveis de oxalato plasmático e de estabilizar a taxa de filtração glomerular ao longo do seu período de uso nessa população. Ainda,

dados de um modelo de transplantes evitados demonstrou que os pacientes com doença em estágio inicial tratados com lumasirana apresentaram risco reduzido de progredir para doença renal terminal e também da necessidade de transplante (fígado e/ou rim) ao longo do horizonte da análise (*lifetime*). Nesse mesmo modelo, os pacientes que iniciam o tratamento com lumasirana já em doença renal terminal possuem risco reduzido da necessidade do transplante duplo (rim e fígado), seguindo unicamente com a necessidade de transplante renal.

Qualidade da evidência:

Versus placebo

Variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Variação a relação oxalato:creatinina na urina de 24 horas	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Variação nos níveis plasmáticos de oxalato	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior ao limite superior da faixa normal	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Função renal	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

EC braço único

Variação da excreção urinária de oxalato	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Variação a relação oxalato:creatinina na urina	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Variação nos níveis plasmáticos de oxalato	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de não superior ao limite superior da faixa normal	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Função renal	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: Um modelo de Markov foi elaborado para avaliar a relação de custo-efetividade da lumasirana comparada ao melhor cuidado de suporte em pacientes adultos e pediátricos com HP1, sob a perspectiva do SUS. O modelo considerou um horizonte temporal de toda a vida, em ciclos semestrais, e foi parametrizado com dados de eficácia dos estudos ILLUMINATE. O preço proposto para a incorporação do medicamento foi de R\$ 364.303,25 por frasco-ampola de 189 mg/mL x 0,5 mL, para o cenário onde o medicamento é adquirido no mercado nacional, e R\$ 259.570,54, para a mesma apresentação, na aquisição por importação direta. Os valores propostos consideram um desconto de 10% em relação ao PMVG 18% e PMVG sem impostos do medicamento, respectivamente, de acordo com a lista CMED de outubro de 2024. Os custos de manejo da doença e fim da vida foram obtidos a partir de fontes públicas adequados à perspectiva adotada. A avaliação econômica resultou em uma razão de custo-utilidade incremental de aproximadamente R\$ 8,6 milhões e R\$ 6,1 milhões por ano de vida ajustado por qualidade ganho para o cenário onde o medicamento é adquirido no mercado nacional e por importação direta, respectivamente. É importante ressaltar o alto impacto do tratamento com lumasirana na qualidade de vida dos pacientes. Este impacto é capturado na modelagem econômica através de um ganho incremental de aproximadamente 7 anos de vida ajustados por qualidade entre os pacientes tratados com lumasirana quando comparados aos pacientes tratados com cuidado de suporte. Demonstrando, assim, o alto impacto clínico do tratamento na vida do paciente. Os resultados da modelagem econômica foram avaliados em análise de sensibilidade e mostraram-se robustos. A análise de impacto orçamentário estimou uma população, através do método epidemiológico, que varia entre 19 pacientes, no primeiro ano, alcançando 38 pacientes no quinto ano após a incorporação. Considerou-se uma participação de mercado de 60% no primeiro ano, até atingir 80% no quinto ano a partir da incorporação, o que resultou em um impacto orçamentário incremental, acumulado em 5 anos, de aproximadamente R\$ 324 milhões e R\$ 231 milhões, de acordo com a forma de aquisição do medicamento (aquisição no mercado nacional ou importação direta, respectivamente). Reforça-se ainda, a disposição do proponente em garantir melhores condições de acesso ao tratamento para os pacientes com HP1, com seu comprometimento

em oferecer, além do desconto inicial de 10%, um desconto progressivo de 1% ao ano nos primeiros 5 anos após a incorporação do medicamento ao mercado público.

Considerações finais: Em resumo, observa-se que OXLUMO® (lumasirana) é eficaz e seguro, preservando a função renal em longo prazo de pacientes com HP1 de todas as idades e estágios de função renal, sendo uma opção terapêutica para estes pacientes que hoje encontram-se desassistidos no âmbito do SUS. A HP1 é uma doença potencialmente fatal que leva à perda progressiva da função renal e à falência de múltiplos órgãos. A intervenção precoce com OXLUMO® (lumasirana) preserva a função renal e pode melhorar os desfechos dos pacientes, evitando a progressão para doença renal terminal (DRT), reduzindo assim a necessidade de transplantes e suas consequências potencialmente fatais. Mesmo em pacientes que já evoluíram para DRT, o tratamento com OXLUMO® (lumasirana) pode diminuir a necessidade de transplante duplo (rim/fígado).

Sumário

Parecer Técnico-Científico	3
Resumo executivo	4
Sumário	7
Lista de siglas e abreviações.....	10
Lista de tabelas.....	12
Lista de figuras	15
1. Contexto	17
1.1 Objetivo do parecer	17
1.2 Identificação da proposta.....	17
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	17
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia	20
2.1 Visão geral da doença	20
2.2 Epidemiologia.....	21
2.3 Manifestações	26
2.4 Fisiopatologia	28
2.5 Diagnóstico.....	30
2.6 Classificação da doença.....	32
2.7 Impacto da doença.....	32
2.8 Tratamento.....	39
2.9 Necessidades médicas não atendidas	44
3. Descrição da tecnologia proposta.....	49
3.1 Ficha técnica.....	49
3.2 Mecanismo de ação	50
3.3 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).....	51
3.4 Posicionamento no mercado atual	51
4. Descrição das tecnologias alternativas	52
5. Evidências científicas.....	53
5.1 Questão do Estudo	53
5.1.1 Intervenção	53
5.1.2 População	53
5.1.3 Comparação	53
5.2 Estratégia de busca	54
	7

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam Pharmaceuticals.

5.2.1	Fontes de dados	54
5.2.2	Vocabulário controlado.....	54
5.3	Crítérios de seleção e exclusão dos artigos.....	57
5.4	Seleção e extração.....	57
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	57
5.4.2	Qualidade da evidência	58
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	58
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados	60
5.5.2	Análise da qualidade da evidência	95
5.6	Outras evidências científicas	98
	Relatos de casos	98
	Estudo observacional	107
	Estudo de fase II	108
	Estudo de fase III – análise preliminar	109
	Modelo de transplantes evitados	110
6.	Avaliação econômica.....	114
6.1	Objetivo	114
6.2	Métodos	114
6.2.1	População de interesse	114
6.2.2	Perspectiva	114
6.2.3	Intervenção e comparadores	114
6.2.4	Desfechos considerados.....	115
6.2.5	Estrutura do modelo	116
6.2.6	Horizonte temporal	120
6.2.7	Taxa de desconto	120
6.2.8	Parâmetros clínicos	120
6.2.9	Parâmetros de utilidade.....	134
6.2.10	Parâmetros de custo	141
6.2.11	Análise de sensibilidade	152
6.3	Resumo das principais características do modelo	153
6.4	Resultados	154
6.4.1	Cenário base.....	154
6.4.2	Análise de sensibilidade determinística	156
6.4.3	Análise de sensibilidade probabilística	157

7.	Impacto orçamentário	160
7.1	Objetivo	160
7.2	Métodos	160
7.2.1	Perspectiva	160
7.2.2	Intervenção e comparadores	160
7.2.3	Horizonte temporal	161
7.2.4	Definição de população de interesse	161
7.2.5	Participação de mercado.....	162
7.2.6	Custos	163
7.2.7	Análise de sensibilidade	164
7.3	Resumo das principais características do modelo	164
7.4	Resultados	165
7.4.1	Cenário 1 – Modelo de aquisição no mercado nacional	165
7.4.2	Cenário 2 – Modelo de aquisição por importação direta	166
7.4.3	Análise de cenários.....	166
8.	Considerações finais.....	168
9.	Referências bibliográficas	172
ANEXO 1.	DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – OXLUMO®	185
ANEXO 2.	PREÇO - OXLUMO®	186
ANEXO 3.	BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	187
ANEXO 4.	FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS.....	188
ANEXO 5.	ESTUDOS EXCLUÍDOS	190
ANEXO 6.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	192
ANEXO 7.	DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	194
ANEXO 8.	REPORT MODELO DE TRANSPLANTES EVITADOS	209
ANEXO 9.	MICROCOSTING	210
ANEXO 10.	PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	212

Lista de siglas e abreviações

AGT	Alanina-glioxilato aminotransferase
AIC	<i>Akaike Information Criteria</i>
ASC	Área de superfície corporal
AspAT	Aspartato aminotransferase
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AV	Anos de vida
AVAQ	Ano de vida ajustado pela qualidade
BIC	<i>Bayesian Information Criteria</i>
BSC	Melhor cuidado de suporte
Ca	Cálcio
CADTH	<i>Canada's Drug and Health Technology Agency</i>
CDEC	Comitê de especialistas em medicamentos
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
Cr	Creatinina
DII	Doença inflamatória intestinal
DHG	2,4-di-hidroxiglutarato
DP	Desvio padrão
DPN	Diálise peritoneal
DRC	Doença renal crônica
DRC-DOM	Doença renal crônica - doença óssea mineral
DRT	Doença renal terminal
EAG	Evento adverso grave
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ERKNet	<i>European Rare Kidney Disease</i>
ESP	Projeto de Sequenciamento de Exoma
Euo	Excreção urinária de oxalato
GO	Glicolato oxidase
GR	Glicolato redutase
GRHPR	Glioxilato e hidroxipiruvato redutase
HD	Hemodiálise
HOG	4-hidroxi-2-oxoglutarato

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam Pharmaceuticals.

HOGA 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolase

HP Hiperoxalúria primária

HP1 Hiperoxalúria primária tipo 1

HP2 Hiperoxalúria primária tipo 2

HYODH Hidroxiprolina desidrogenase

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IIQ Intervalo interquartil

ISPOR *The International Society for Health Economics and Outcomes Research*

LDH Lactato desidrogenase

Mg Magnésio

NHLBI *National Heart, Lung, and Blood Institute*

NICE *National Institute for Health and Care Excellence*

NLPC Nefrolitotomia percutânea

OP Oxalato plasmático

OxalEurope *European Hyperoxaluria Consortium*

P Fósforo

PBS *The Pharmaceutical Benefits Scheme*

PCDT Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PTH Hormônio da paratireoide

RBTO Registro Brasileiro de Transplante de Órgãos

RCEI Razão custo-efetividade incremental

RCUI Razão de custo-utilidade incremental

RNAi Interferência de RNA

siRNA Pequeno ácido ribonucleico de interferência

SMC *Scottish Medicines Consortium*

SUS Sistema Único de Saúde

TFGe Taxa de filtração glomerular estimada

VB6 Vitamina B6

1P5CDH Δ 1-pirrolina-5-carboxilato desidrogenase

Lista de tabelas

Tabela 1. Taxas de prevalência e incidência da HP1 na França.	23
Tabela 2. Dados da coorte brasileira.....	24
Tabela 3. Hospitalizações, consultas de urgência/emergência e consultas ambulatoriais durante o acompanhamento relacionadas ao HP1.	36
Tabela 4. Procedimentos médicos relacionados ao HP1 durante o acompanhamento.....	36
Tabela 5. Custos relacionados à saúde.	38
Tabela 6. Recomendações de consenso sobre o manejo de pacientes com suspeita ou diagnóstico de HP com RNAi.	40
Tabela 7. Recomendações de manejo e monitoramento de pacientes com HP1 em terapia com RNAi.....	41
Tabela 8. Ficha técnica de lumasirana sódica.	49
Tabela 9. Questão estruturada no formato PICO.	53
Tabela 10. Termos utilizados nas estratégias de busca.	55
Tabela 11. Estratégias de busca.	56
Tabela 12. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	58
Tabela 13. Estudos incluídos para análise.....	60
Tabela 14. Resumo dos artigos incluídos.	62
Tabela 15. Resumo dos artigos incluídos (2).....	66
Tabela 16. Desfechos de segurança.	75
Tabela 17. Eventos adversos de lumasirana no estudo ILLUMINATE-B.....	85
Tabela 18. Eventos adversos no estudo ILLUMINATE-C.	94
Tabela 19. Classificação da qualidade das evidências do estudo ILLUMINATE-A.	95
Tabela 20. Classificação da qualidade das evidências do estudo ILLUMINATE-B e C.	97
Tabela 21. TFG _e (ml/min/1,73 m ³) de pacientes ao longo do tempo de acompanhamento. ...	107
Tabela 22. Definição dos estágios da DRC.	117
Tabela 23. Parâmetro demográficos.....	120
Tabela 24. Distribuição inicial de pacientes por estágio da DRC.	121
Tabela 25. Matriz de transição em pacientes pré DREF - lumasirana.....	122
Tabela 26. Taxa de variação, por ciclo, da TFG _e em pacientes tratados com BSC.	123
Tabela 27. TFG _e média por estágio da DRC.	123
Tabela 28. Matriz de transição em paciente pré DREF - BSC.	124
Tabela 29. Probabilidade de transição de O _{xu} para O _{xc} em pacientes em DRC 4 e DREF.	125

Tabela 30. Probabilidade de transplante renal em pacientes DRC 4 e DREF com ou sem controle da oxalose (por ciclo semestral).....	127
Tabela 31. Probabilidade de transplante sequencial de fígado por ciclo.	128
Tabela 32. Probabilidade de retransplante por ciclo pós-transplante combinado de fígado/rim.	128
Tabela 33. Taxa anualizada de eventos de nefrolitíase.	129
Tabela 34. Prevalência de complicações sistêmicas relacionadas à oxalose.	130
Tabela 35. Distribuição de diálise por intensidade e população.....	130
Tabela 36. Critério AIC e BIC para o ajuste da curva de tempo em tratamento com lumasirana.	131
Tabela 37. Risco de morte relacionada à HP1 por estágio da DRC.	132
Tabela 38. Probabilidade de morte após transplante renal e de fígado.....	133
Tabela 39. Eventos adversos relacionados ao tratamento (por ciclo).	133
Tabela 40. Resumo da origem e valores dos dados de utilidade.	135
Tabela 41. Preço proposto para a incorporação.	141
Tabela 42. Dose média estimada para adultos e criança – Dose inicial.....	142
Tabela 43. Dose média estimada para adultos e criança – Manutenção.	142
Tabela 44. Custo de tratamento trimestral – Dose inicial.	143
Tabela 45. Custo de tratamento trimestral – Manutenção.	143
Tabela 46. Custo de tratamento anual – Cenário 1.	143
Tabela 47. Custo de tratamento anual – Cenário 2.	143
Tabela 48. Custo da sessão de diálise.	145
Tabela 49. Custo semestral do tratamento dialítico por intensidade e população.....	145
Tabela 50. Custo de complicações sistêmicas e nefrolitíase (por evento).	146
Tabela 51. Custo médio do transplante por tipo.	146
Tabela 52. Custo anual da imunossupressão pós-transplante.....	147
Tabela 53. Padrão de uso de recursos (semestral) por estado de saúde - Adultos.	148
Tabela 54. Padrão de uso de recursos (semestral) por estado de saúde - Crianças.....	149
Tabela 55. Custo unitário por item de custo.....	150
Tabela 56. Custo de manejo de eventos adversos (por evento).....	152
Tabela 57. Resumo das principais características do modelo.....	153
Tabela 58. Resultado da análise de custo-efetividade.....	154
Tabela 59. Resultado da análise de custo-efetividade.....	155
Tabela 60. Projeção da população elegível (2025-2029).	162

Tabela 61. Participação de mercado estimada – Cenário base.	162
Tabela 62. Número de pacientes em tratamento com as diferentes alternativas de tratamento.	163
Tabela 63. Custo de aquisição do medicamento por ano e cenário de preço (custo por frasco).	164
Tabela 64. Cenários de participação de mercado da lumasirana no SUS.	164
Tabela 65. Resumo das principais características do modelo.....	164
Tabela 66. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário 1 (em R\$).	165
Tabela 67. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário 2 (em R\$).	166
Tabela 68. Cenário 1: Análise de sensibilidade – Impacto incremental acumulado em 5 anos.	166
Tabela 69. Cenário 2: Análise de sensibilidade – Impacto incremental acumulado em 5 anos.	167
Tabela 70. Publicações excluída após leitura na íntegra.....	190

Lista de figuras

Figura 1. Cortes histológicos de túbulos renais observados por microscopia convencional.....	26
Figura 2. Manifestações clínicas da oxalose sistêmica infantil.	27
Figura 3. Metabolismo do glioxilato na HP1.	30
Figura 4. Algoritmo para diagnóstico de HP em criança.	32
Figura 5. Utilização de recursos relacionada à HP.	34
Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	59
Figura 7. Estudos do programa de desenvolvimento clínico de Oxlumo® (lumasirana sódica). .	60
Figura 8. Excreção urinária de oxalato em 24 horas. A) Porcentagem da variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas. B) Excreção urinária de oxalato em 24 horas ao longo do tempo.	72
Figura 9. Valores de TFGe a partir do <i>baseline</i> até o mês seis.	74
Figura 10. Variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas em relação ao <i>baseline</i>	76
Figura 11. Excreção de oxalato na urina de 24 horas.	77
Figura 12. Valores de TFGe a partir do <i>baseline</i> até o mês seis.	78
Figura 13. Estabilização da função renal após 36 meses	80
Figura 14. Variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas em 36 meses.	80
Figura 15. Porcentagem da variação a partir do <i>baseline</i> da relação oxalato:creatinina na amostra isolada de urina.	83
Figura 16. Relação oxalato:creatinina na amostra isolada de urina.	84
Figura 17. Valores de TFGe de cada paciente do estudo ILLUMINATE B com o de lumasirana.	85
Figura 18. Porcentagem da variação a partir do <i>baseline</i> da relação oxalato:creatinina na urina de amostra isolada.	87
Figura 19. Relação oxalato:creatinina na urina de amostra isolada.	88
Figura 20. Preservação da função renal ao longo de 30 meses.	89
Figura 21. Variação da relação oxalato:creatinina na urina isolada.	90
Figura 22. Variação na porcentagem a partir do <i>baseline</i> do oxalato plasmático.	92
Figura 23. Níveis de oxalato plasmático.	92
Figura 24. TFGe dos pacientes ao longo de seis meses.	104
Figura 25. Variação de oxalato plasmático.	109
Figura 26. Sobrevida dos pacientes tratados com lumasirana vs. tratamento padrão.	110
Figura 27. Progressão para doença renal em estágio final.	111
Figura 28. Pacientes livres do transplante combinado de fígado-rim.	113
Figura 29. Representação esquemática do modelo.	119
	15

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam Pharmaceuticals.

Figura 30. Diagrama de tornado.	156
Figura 31. Diagrama de tornado.	157
Figura 32. Plano de custo-efetividade.....	157
Figura 33. Curva de aceitabilidade.	158
Figura 34. Plano de custo-efetividade.....	159
Figura 35. Curva de aceitabilidade.	159
Figura 36. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>	188
Figura 37. Avaliação do risco de viés segundo <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i>	189

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

OXLUMO® (lumasirana sódica) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Hiperoxalúria primária tipo 1 (HP1)
--

Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com HP1.
--

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-utilidade de OXLUMO® (lumasirana sódica) no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com HP1.

1.2 Identificação da proposta

☒ Incorporação

☐ Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

As hiperoxalúrias primárias (HP) são um conjunto de doenças autossômicas recessivas hereditárias e ultrarraras, categorizadas em três tipos diferentes de acordo com a presença de variantes em genes específicos. A hiperoxalúria primária tipo 1 (HP1) é a mais comum, e é caracterizada pela superprodução de oxalato devido à presença de variantes no gene AGXT que provocam uma deficiência da atividade da enzima hepática alanina-glioxilato aminotransferase que atua no metabolismo do glioxilato. O excesso de oxalato produzido no fígado pode progressivamente ser depositado em vários órgãos (oxalose sistêmica), principalmente nos rins, na forma de cristal de oxalato de cálcio. Por consequência, diversos sinais e sintomas podem se manifestar nos pacientes, como litíase renal e nefrocalcinose, podendo progredir para insuficiência renal, doença renal crônica (DRC), e por fim doença renal em estágio 5 (DRC5), caracterizada pela falência renal e a consequente necessidade de hemodiálise e transplante renal. (1,2) A manifestação clínica da hiperoxalúria primária em crianças pode variar desde uma nefrocalcinose ligeiramente sintomática até a falência renal em estágio terminal de início muito precoce, acompanhada por oxalose sistêmica. A oxalose infantil corresponde ao aparecimento

de nefrocalcinose difusa e DRC avançada nas primeiras semanas/meses de vida, com rápida progressão para DRC5. (3)

A HP1 é uma doença pouco reconhecida entre os profissionais da saúde e subdiagnosticada, o que leva a um atraso considerável para sua detecção, e consequentemente, início tardio do tratamento, prejudicando o prognóstico do paciente. (4) O manejo conservador da HP1 é limitado e inclui o uso de inibidores de cristalização (citrato de potássio), aumento da ingestão de água e outros medicamentos (tiazidas, magnésio). Além destes, pacientes com algumas variantes específicas no gene *AGXT* podem utilizar piridoxina (vitamina B6) com o intuito de reduzir a excreção urinária de oxalato. Os pacientes necessitam de atendimento médico contínuo para as diferentes complicações associadas à doença, e como grande parte evolui para a insuficiência renal, as diálises (convencional e peritoneal) poderão fazer parte do tratamento em algum momento de suas vidas. (2,5,6) No entanto, mesmo as sessões diárias de diálise não são capazes de reduzir suficientemente os níveis de oxalato para diminuir o acúmulo sistêmico, e por isso a diálise representa uma solução temporária antes do encaminhamento para o transplante de fígado e/ou rim. (5)

O transplante é um procedimento normalmente realizado de forma combinada (fígado e rim concomitantemente) ou sequencial (inicialmente fígado e depois rim), pois é um defeito no metabolismo hepático do oxalato que leva ao acometimento renal, proporcionando assim melhor sobrevida do enxerto comparado ao transplante renal isolado. Além disso, o transplante é um procedimento associado a morbidade e mortalidade, riscos operatórios, rejeição de enxertos, falência de órgãos pós-transplante, além de haver a necessidade de medicamentos imunossupressores permanentemente, predispondo os pacientes aos seus eventos adversos associados. (4,5,7,8)

Considerando a heterogeneidade das respostas aos medicamentos e esquemas terapêuticos disponíveis para o manejo da HP1, as dificuldades vividas pelos pacientes em aderir e ter acesso a um tratamento adequado e o fardo que a hemodiálise representa na vida dos pacientes, novas terapias foram desenvolvidas. Elas atuam diretamente na via bioquímica do metabolismo do oxalato com o objetivo de diminuir a produção de oxalato plasmático e assim contribuir com a redução de seu acúmulo pelo corpo. (5,9) A lumasirana é uma terapia de RNA de interferência que atua na via de biossíntese do oxalato promovendo a redução dos níveis da enzima glicolato oxidase (GO) através da degradação do seu RNA mensageiro (HAO1) nos hepatócitos. Lumasirana reduz efetivamente e mantém os níveis de oxalato a longo prazo em todas as idades e estágios da função renal. Em decorrência disso, o tratamento com lumasirana preserva a

função renal a longo prazo. Esse é o único tratamento para pessoas com HP1 de todas as idades e estágios da função renal com segurança comprovada por até 3 anos.

No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), até o momento, não há alternativas farmacológicas específicas para o tratamento de HP1, tampouco um Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) que define a linhas de cuidado para esses pacientes.

Portanto, o objetivo deste dossiê é fornecer dados sobre a eficácia, segurança e custo-efetividade para a incorporação de OXLUMO® (lumasirana sódica) em pacientes adultos e pediátricos com HP1 no âmbito do SUS.

2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

2.1 Visão geral da doença

A HP1 é causada por alterações genéticas que provocam uma deficiência na atividade da enzima peroxissomal dependente de piridoxal fosfato, denominada alanina-glioxilato aminotransferase (AGT), que é codificada pelo gene *AGXT*. Foram identificadas mais de 200 mutações patogênicas em todo gene *AGXT*, que podem acarretar na perda da atividade catalítica enzimática com conservação da imunorreatividade da AGT, perda da atividade catalítica e imunorreatividade ou direcionamento incorreto da enzima para as mitocôndrias em vez dos peroxissomos. (8,10) O diagnóstico tardio resulta num pior prognóstico, sendo que a presença de DRC5 está associada a um maior risco de mortalidade. (4)

A hiperoxalúria corresponde a um estado metabólico alterado, em que o indivíduo tem a excreção urinária de oxalato aumentada. O oxalato é a apresentação iônica do ácido oxálico e está presente em diversas fontes animais e vegetais consumíveis, mas também é produzido naturalmente pelo organismo como produto de metabolismo, e excretado pelo rim. Tal condição pode ser resultante do aumento da produção endógena de oxalato (hiperoxalúria primária) no fígado, ou pelo aumento da absorção intestinal ou aumento da ingestão dessa substância através da dieta (hiperoxalúria secundária). (11,12)

Nos estágios iniciais da doença, em altas concentrações, o oxalato tende a formar cristais com cálcio nos túbulos renais, levando à formação de cálculos renais (urolitíase), nefrocalcinose ou ambos. Já nos estágios avançados da hiperoxalúria primária, a deposição intratubular e intersticial de oxalato de cálcio causa obstrução renal e uma inflamação crônica desta região, o que pode levar à insuficiência renal. Quando a taxa de filtração glomerular (TFGe) fica abaixo de 30-40 mL/min/1,73 m², a superprodução hepática de oxalato excede a capacidade de remoção renal. A partir desse momento, inicia-se o acúmulo de oxalato sistêmico, havendo deposição de cristais em vários tecidos, como ossos, coração, vasos sanguíneos, nervos e olhos, causando assim uma doença multiorgânica (oxalose sistêmica) que representa um elevado risco de vida aos pacientes. (8,12)

A HP é um conjunto de doenças genéticas ultrarraras caracterizada por distúrbios autossômicos recessivos do metabolismo do glioxilato, um precursor da via de síntese do oxalato, que causam a superprodução de oxalato endógeno. Dentre eles, a HP do tipo 1 (HP1) é a forma mais comum,

acomete cerca de 80% dos pacientes com HP, e apresenta o fenótipo clínico mais grave com risco de insuficiência renal durante as primeiras três décadas de vida. (10,12,13) A HP tipo 2 é uma forma menos agressiva de HP, com menor impacto na função renal, menor incidência de DRC5 e nefrocalcinose menos grave. Essas características estão relacionadas com a menor excreção de oxalato e maiores níveis urinários de citrato e magnésio em comparação com HP1. Já a HP tipo 3 geralmente se apresenta com nefrolitíase recorrente nas primeiras décadas de vida, e em alguns casos, urolitíase idiopática por oxalato de cálcio, entretanto, a doença é mais benigna em comparação com as outras formas. (11)

A manifestação clínica da HP1 é heterogênea, progressiva e apresenta relação com o genótipo da doença. Os sintomas iniciais são urolitíase e nefrocalcinose, tanto na infância quanto na fase adulta, e podem evoluir para insuficiência renal. (14,15)

A oxalose infantil, definida pelo aparecimento de nefrocalcinose difusa e DRC avançada em pacientes com menos de um ano de idade com rápida progressão para doença renal terminal, é a forma mais grave da HP1 em pacientes pediátricos. Praticamente todos os pacientes com oxalose infantil são acometidos por HP1. Esta população sofre de dificuldade de ganho de peso e crescimento inadequado, e podem apresentar também urolitíase significativa. (3) Além disso, 96% dos pacientes apresentam oxalose sistêmica, tornando a doença ainda mais agressiva e de difícil manejo. (8)

2.2 Epidemiologia

A HP1 é considerada uma doença ultrarrara⁹ com uma prevalência estimada de 1 a 3:1.000.000 na Europa e América do Norte, tendo sido observadas prevalências mais elevadas em populações isoladas. (16–21)

A prevalência e incidência da HP1 na população francesa foram calculadas por Cochat *et al.* (1995), utilizando dados de um censo demográfico nacional referente ao ano de 1992. A taxa média de prevalência foi de 1,05 a cada 1.000.000 habitantes, variando conforme a idade do diagnóstico: 1,90 (0 a 14 anos), 1,19 (15 a 49 anos) e 0,19 (50 anos ou mais) a cada 1.000.000 habitantes, enquanto a taxa média de incidência foi de 0,116 novos casos a cada 1.000.000 habitantes por ano, sem diferença significativa entre homens e mulheres (Tabela 1). (17)

⁹ Considera-se doença ultrarrara a doença crônica, debilitante ou que ameace a vida, com incidência ≤ 1 caso a cada 50.000 habitantes. (147,148)

Em estudo retrospectivo publicado em 2003, foram calculadas a prevalência e incidência da HP1 na população holandesa, com base nos dados do Registro Nacional Holandês (RENINE) de pacientes em terapia renal substitutiva, desde 1985. Os resultados indicaram uma taxa de prevalência de 2,9 casos a cada 1.000.000 habitantes e uma taxa de incidência de 0,15 novos casos a cada 1.000.000 habitantes por ano. (18)

Dados mais recentes publicados por Hopp *et al.* (2015), em que calcularam a prevalência de HP1 utilizando dados de pacientes de diferentes países que foram incluídos no Projeto de Sequenciamento de Exoma (ESP) e disponibilizados publicamente pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), indicaram prevalência de 1 caso a cada 149.347 Europeus Americanos e de 1 caso a cada 157.032 Afro-Americanos. Os dados epidemiológicos desse estudo foram estimados por cálculos teóricos a partir dados de sequenciamento de exoma completo disponíveis publicamente. Eles indicam uma taxa de portadores muito maior do que a estimada em populações clínicas, sugerindo um nível significativo de subdiagnóstico e/ou penetrância incompleta/expressividade variável. (22)

No Brasil, a coorte de pacientes com HP1 acompanhada por Vaisbich *et al.*, 2024 (23), identificou 21 pacientes brasileiros com HP1, sendo maioria deles (71%) com DRC5. As características genéticas observadas no estudo são semelhantes às descrições genéticas da Europa e da América do Norte e 2 variantes novas foram identificadas, expandindo o perfil das variantes do gene *AGXT* (Tabela 2).

Tabela 1. Taxas de prevalência e incidência da HP1 na França.

	Ano					Média
	1988	1989	1990	1991	1992	
Número total de casos	51	54 ^a	58 ^a	64 ^a	67 ^a	58,8
Número de novos casos	5	6	6	9	7	6,6
População francesa (x 1.000 habitantes)	56,118	56,423	56,735	57,050	57,372	56,740
Taxa de prevalência (x 10 ⁻⁶ habitantes) (IC 95%)	0,91 (0,66 a 1,16)	0,96 (0,7 a 1,22)	1,02 (0,76 a 1,29)	1,12 (0,85 a 1,4)	1,17 (0,9 a 1,47)	1,04 (0,78 a 1,32)
Taxa de incidência (x 10 ⁻⁶ habitantes/ano) (IC 95%)	0,089 (0,012 a 0,17)	0,106 (0,021 a 0,193)	0,106 (0,074 a 0,244)	0,158 (0,056 a 0,262)	0,122 (0,033 a 0,215)	0,116 (0,029 a 0,21)

Fonte: Cochat, 1995. (17) HP1: hiperoxalúria primária tipo 1; IC: intervalo de confiança. ^a Além de novos casos, alguns pacientes morreram e outros perderam o *follow*

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylan Pharmaceuticals.

Tabela 2. Dados da coorte brasileira.

Nos primeiros sintomas				No diagnóstico de HP		Atraso no diagnóstico (anos)	Desfechos	
Grupo (nº casos) /masculino (%)	Idade (anos) - mediana (intervalo)	Nº de casos: NC isoladas/ NL isoladas/ NC+NL	Outros sintomas	Idade (anos) - mediana (intervalo)	DRC estágio 5 – n (%)	Mediana (intervalo)	DRC 5 nos casos iniciais	Não-DRC 5 nos casos iniciais
Grupo 1 (5)/4 (80%)	0,4 (0,16 a 1,5)	2/1/2	Falha no desenvolvimento (n=4) Oxalose sistêmica (n=2)	4 (2 a 25)	3 (60%)	3,6 (1,7 a 23,5)	DP urgente (n=3): - n=1 morreu aos 6 anos de idade. - n=1 SLKT após 8 meses em DP - n=1 mudou para HD após o diagnóstico de - n=1 iniciou lumasirana	- n=1 diagnosticado na DRC - n=1 alcançou CKD 5 em 24 anos → HD → CLKT - n=1 na DRC 1 em 8 anos (caso com apenas NL em apresentação)
Grupo 2 (5)/4 (80%)	3,5 (3 a 6)	0/2/3	ITU (n=10) Cálculos renais (n=3) OKS (n= 2)	17 (6 a 36)	4 (80%)	11 (1 a 32,5)	- n=2 evoluíram para DRC 5 após LRA para OKS - n= 1 diagnosticado por RRG - n=2 em HD intensiva - n=1 iniciou lumasirana	n=1 DRC 3 ao diagnóstico e avaliação final. Lumasirana foi iniciado neste caso.
Grupo 3 (9)/4 (44,5%)	22 (13 a 38)	1/3/5	Sinais clínicos de DRC (n=5) Cálculos renais (n=4)	38 (22 a 55)	8 (88,9%)	9 (0 a 33)	- n=3 alcançaram DRC 5 depois de um OKS e DRA - n=4 diagnosticado por RRG.	- n=1 diagnosticado por SF com pedras nos rins - DRC 1 → PLT

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam Pharmaceuticals.

			OKS (n= 3)				• n=1 iniciou lumasirana	
Todos os pacientes sintomáticos (19) /12 (63%)	6 (0,16 a 38)	2/6/11	Cálculos renais n=11	22 (2 a 55)	15 (79 %)	11 (0 a 33)	A evolução foi descrita para cada grupo	A evolução foi descrita para cada grupo

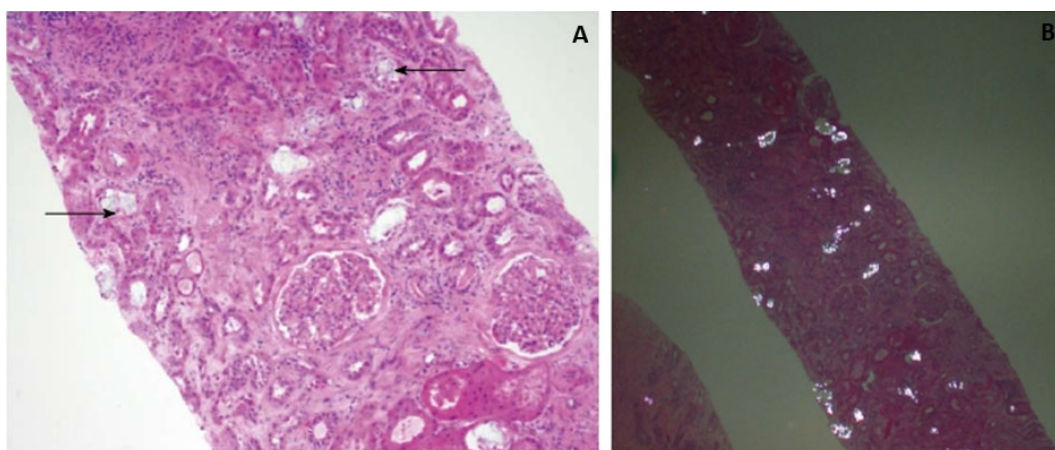
Fonte: adaptado de Vaisbich *et al.*, 2024. (23). HP: hidroxalúria primária; NC: nefrocalcinose; NL: nefrolitíase; DRC: doença renal crônica; DP: diálise peritoneal; SLKT: transplante de rim e fígado simultâneo; HD: hemodiálise; ITU: infecção do trato urinário; LRA: lesão renal aguda; RNAi: ácido ribonucleico de interferência; PLT: transplante de fígado preemptivo; SF: *screening* familiar; RRG: recorrência no enxerto renal; OKS: cálculo renal obstrutivo .

2.3 Manifestações

Os sintomas clínicos da HP1 estão relacionados com a deposição do oxalato na forma de cristais de oxalato de cálcio (Figura 1), podendo se formar cálculos renais (urolitíase), levar à nefrocalcinose (deposição generalizada de cálcio no rim), ou ainda se depositar em diferentes órgãos como olhos, ossos, coração e tecido moles, caracterizando a oxalose sistêmica. Os cristais de oxalato de cálcio causam ruptura tecidual, e ocorre ainda um quadro inflamatório e de estresse oxidativo que, associados à diminuição da função renal, levam ao aumento da concentração plasmática de oxalato, e consequente a uma piora das lesões sistêmicas. (2,10) Mesmo que as manifestações clínicas da HP1 sejam heterogêneas, relacionadas com idade e genótipo, mais de 70% dos pacientes desenvolverão insuficiência renal em algum momento da vida. (2,14)

Entre os pacientes com HP1, a maior excreção urinária de oxalato é um fator preditivo de um prognóstico renal ruim. Em Zaho *et al.*, 2016, a sobrevida renal foi examinada por quartil da excreção de oxalato urinário (U[ox]) ($\text{mmol}/1,73 \text{ m}^2/24 \text{ horas}$) no momento do diagnóstico. Entre os pacientes com HP1 que não tinham DRT no momento do diagnóstico, as estimativas de sobrevida renal em 10, 20 e 30 anos foram mais baixas para aqueles com excreção de U[ox] $\geq 2,4 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2$ (quartil 4) por 24 horas (HR 3,4 para o quartil Q4 *versus* os quartis Q1–Q3; IC 95% 1,4 a 7,9). (24)

Figura 1. Cortes histológicos de túbulos renais observados por microscopia convencional.

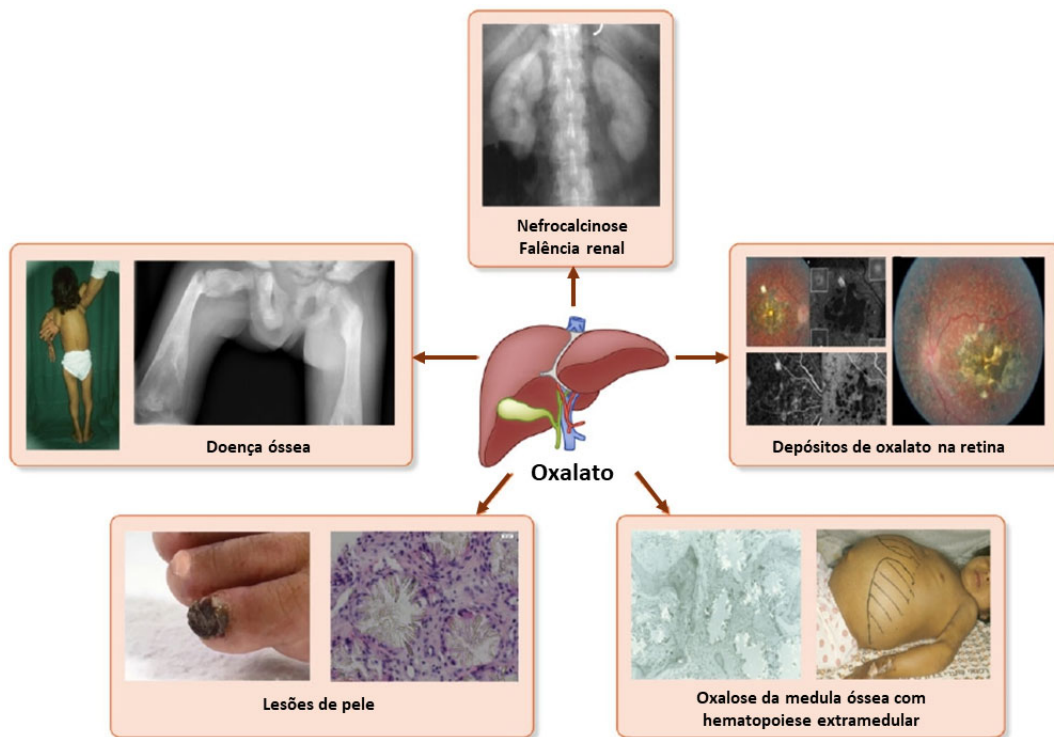


Fonte: adaptado de Bhasin, 2015. (11) A: Deposição de oxalato de cálcio nos túbulos renais (setas pretas); B: Cristais de oxalato de cálcio apresentando birrefringência característica sob luz polarizada.

O início dos sintomas ocorre na infância e adolescência em 90% dos casos, e estão relacionados ao desenvolvimento de cálculos renais, incluindo hematúria, disúria, dor, infecção do trato urinário ou passagem de cálculos. (25–27) Manifestações relacionadas à oxalose sistêmica (Figura 2) incluem neuropatia, hipotireoidismo e lesões cutâneas, como nódulos subcutâneos, escaras e úlceras causadas por vasculite, mas frequentemente são menos aparentes em crianças. A deposição de oxalato de cálcio no coração pode causar arritmias e cardiomiopatia, levando à insuficiência cardíaca e é mais comumente encontrada em pacientes adultos. (2,3)

Conforme já mencionado, a oxalose infantil é o termo usado para caracterizar o surgimento de nefrocalcinose difusa e DRC avançada em pacientes de até um ano de idade, que rapidamente progride para DRC5. (3,28) Em uma coorte europeia, todos os pacientes com HP1 e oxalose infantil, definida como desenvolvimento de DRT antes de um ano de idade, foram identificados. Nesse quadro, também pode ser observado anemia resistente ao tratamento. (11,29) Foi verificado que a oxalose sistêmica estava presente em quase todos os pacientes avaliados (n=54; 96%). (28)

Figura 2. Manifestações clínicas da oxalose sistêmica infantil.



Fonte: adaptado de Bem-Shalom, 2022. (3)

A doença óssea é frequente na oxalose infantil e é responsável por grande parte da morbidade relacionada à doença. A deposição de oxalato nos ossos e a doença óssea mineral relacionada à insuficiência renal levam a múltiplas fraturas e malformações esqueléticas. Normalmente os traumas têm início quando a criança já completou seis meses de diálise, e paralelamente ao aprendizado do andar, quando as quedas são inevitáveis. Porém, com o passar do tempo podem surgir em outros lugares e de forma mais grave, fraturas vertebrais causando piora da cifose e dor óssea intensa que requer tratamento com opioides. Os cristais de oxalato podem penetrar no espaço medular e induzir uma inflamação granulomatosa crônica e fibrose, com substituição do tecido saudável, causando hematopoiese extramedular. Como consequência, ocorre anemia resistente à eritropoietina ou pancitopenia e esplenomegalia. (3) Além disso, a deposição de oxalato no esqueleto exacerba a osteodistrofia típica que acompanha a DRC5, aumentando o risco de problemas ósseos. (7)

O comprometimento ocular é normalmente observado em bebês e crianças com HP1, marcado por alterações retinianas graves que incluem cristais maculares e hiperpigmentação, com ou sem edema retiniano crônico. Em pacientes com envolvimento grave, como atrofia do disco óptico ou fibrose sub-retiniana, a acuidade visual também pode estar comprometida. (3)

Em um estudo de coorte envolvendo holandeses adultos e crianças com HP1 (n = 79) publicado em 2012, a sobrevida cumulativa dos pacientes foi de 95% aos 10 anos de idade, 80% aos 30 anos e de 72% aos 50 anos de idade. (26) Deesker *et al.* (2021) relataram mortalidade precoce de 28% (n = 95) em pacientes europeus com HP1 manifestando oxalose infantil, que vai de encontro com os dados de Harambat *et al.* (2012), que descrevem uma mortalidade de 26% em três anos em crianças com HP1 com idade inferior a dois anos. (28,30) Neste segundo estudo, foi observado ainda que pacientes com oxalose infantil tinham um risco 3,4 vezes maior de morte precoce (*hazard ratio* ajustado: 3,44; IC 95%: 1,15 a 10,28; p-valor = 0,02) em comparação com pacientes com idade superior a dois anos no início da terapia renal substitutiva. (30)

2.4 Fisiopatologia

O oxalato é produzido no fígado como produto do metabolismo normal, mas também é absorvido pelo intestino a partir dos alimentos como vegetais folhosos, nozes, chá e frutas ricas em vitamina C. A ingestão diária de oxalato varia entre 80 e 130 mg, porém sua absorção é muito baixa (5% a 15%) uma vez que é degradado por bactérias intestinais (*Oxalobacter formigenes*) ou se liga ao cálcio e é eliminado nas fezes. A absorção do oxalato no intestino acontece por

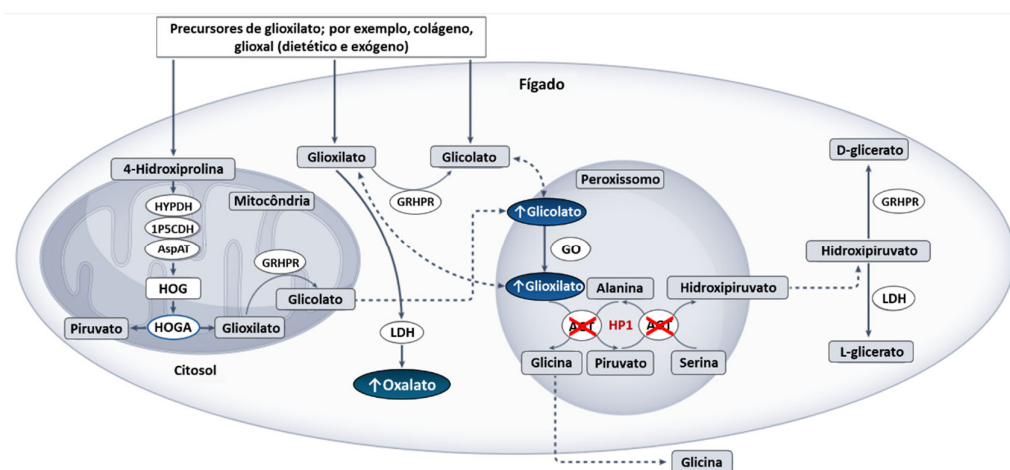
meio de transporte passivo paracelular, mas pode também ser absorvido e secretado de forma ativa, por trocadores de ânions de oxalato transcelulares, que determinam o movimento total do oxalato através do intestino. (10,12)

A síntese hepática do oxalato a partir do glioxilato é responsável por até 80% dos níveis de oxalato plasmático. Apesar desta produção, o oxalato plasmático não tem nenhuma função conhecida no corpo humano e é rapidamente excretado pelos rins por meio da filtração glomerular e secreção tubular. Os mesmos trocadores de ânions de oxalato também estão localizados na membrana apical do túbulo proximal e na membrana basolateral da célula tubular, participando do transporte ativo do oxalato para o filtrado urinário. (10,12)

O glioxilato é um precursor direto do oxalato, ao ser catalisado pela lactato desidrogenase (LDH). Na HP1, a deficiência de AGT resulta na falta de transaminação de glioxilato e alanina em glicina e piruvato (Figura 3), causando assim um aumento nos níveis de glioxilato no peroxissomo, pela oxidação do glicolato através da glicolato oxidase (GO), que é então transportado para o citosol onde é oxidado a oxalato pela LDH ou reduzido novamente a glicolato pela glioxilato e hidroxipiruvato redutase (GHPR). Tanto o oxalato quanto o glicolato são transportados para fora do hepatócito por mecanismos indefinidos.

Outros precursores indiretos de oxalato foram identificados: ácido ascórbico, hidroxiprolina, glicolato e glicina. Estes processos acontecem dentro das células e entre tecidos/órgãos, uma vez que algumas destas enzimas, como AGT, GO e GR, têm localizações subcelulares específicas e expressões específicas de alguns tecidos. (10,12)

Figura 3. Metabolismo do glicoxilato na HP1.



Fonte: adaptado de Groothoff, 2023. (8) Visão geral do metabolismo do glicoxilato em pacientes com hiperoxalúria primária tipo 1 (HP1), caracterizada por uma deficiência na alanina-glicoxilato aminotransferase (AGT), que leva ao aumento dos níveis de glicolato, glicoxilato e oxalato. GRHPR: glicoxilato e hidroxipiruvato redutase; HOG: 4-hidroxi-2-oxoglutarato; GO: glicolato oxidase; LDH: lactato desidrogenase; AspAT: aspartato aminotransferase; HYPDH: hidroxiprolina desidrogenase; HOGA: 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolase; 1P5CDH: Δ 1-pirrolina-5-carboxilato desidrogenase.

Destaca-se ainda que existem mais de 200 mutações causais no gene *AGXT* que afetam a AGT, causando efeitos negativos como perda de atividade catalítica, direcionamento incorreto do peroxissomo para a mitocôndria, degradação enzimática acelerada e agregação proteica. (10,14) Dentre as mutações associadas à HP1, a p.G170R é a mais frequente (28–30% de alelos mutantes) e ocorre em cis com o alelo menor, seguida da c.33dupC (12-15 e p.I244T) (6%). (22,30–32) Na coorte brasileira, também foi verificada maior frequência da variante p.G170R. Além disso, foi identificado que a maioria das famílias investigadas no estudo possuem mais variantes heterozigóticas do que homozigóticas em *AGXT*. (23)

2.5 Diagnóstico

Os testes genéticos representam o padrão ouro para o diagnóstico da HP1, devendo ser realizados em qualquer paciente com suspeita da doença, independente do comprometimento renal (DRC 0-5). A identificação precisa e precoce são fundamentais para o manejo adequado dos pacientes, porém, alguns pacientes só recebem o diagnóstico na fase adulta por

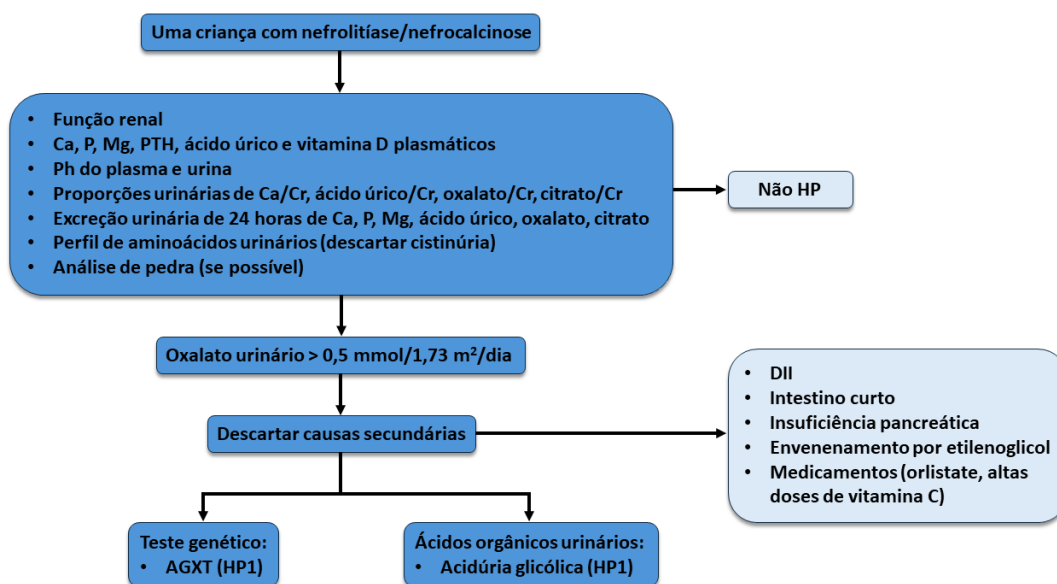
apresentarem somente um sintoma clínico como urolitíase ocasional ou recorrente. Neste sentido, a investigação de HP deve ser considerada em qualquer criança que apresente cálculos renais ou nefrocalcinose, e em adultos com recorrência de cálculos de oxalato de cálcio e declínio da função renal. (8,12,14)

Análises bioquímicas também podem ser utilizadas na investigação de HP em pacientes com sintomas indicativos. A primeira análise a ser realizada, mesmo em pacientes em função renal preservada, é a dosagem de oxalato urinário. Com a mesma amostra é possível ainda analisar os metabólitos urinários (glicolato, l-glicerato, 4-hidroxi-2-oxoglutarato [HOG] e 2,4-dihidroxiglutarato [DHG]) como suporte adicional para o diagnóstico e de triagem para a confirmação genética. (8)

A medição dos níveis plasmáticos de oxalato só deve ser utilizada para o diagnóstico de HP em pacientes com insuficiência renal, pois estes aumentam em função da diminuição da TFG_e. Nestes pacientes, a excreção de oxalato está prejudicada e diminuiu a tal ponto que podem tornar os resultados dos níveis na urina não confiáveis. Os métodos mais utilizados para quantificação de oxalato plasmático são cromatografia gasosa acoplada espectrometria de massas, cromatografia iônica acoplada a espectrometria de massas e teste de oxalato oxidase. Por fim, a avaliação do volume urinário de cristais de oxalato de cálcio (cristalúria) e a análise morfológica dos cristais urinários (tipicamente monohidratado, branco ou amarelo pálido com estrutura interna desorganizada) também podem ser úteis na avaliação diagnóstica, de forma rápida, não invasiva e de baixo custo. A presença de >200 cristais/mm³ no sedimento urinário é altamente sugestiva de HP1, especialmente em crianças pequenas. (8)

Considerando as particularidades para o diagnóstico de HP1 em crianças, Ben-Shalom *et al.* (2022) elaboraram uma abordagem diagnóstica para crianças que apresentem nefrocalcinose ou cálculos renais, e que está resumida na Figura 4. (3)

Figura 4. Algoritmo para diagnóstico de HP em criança.



Fonte: adaptado de Bem-Shalom, 2022. (3) HP: hiperoxalúria primária Ca: cálcio; P: fósforo; Mg: magnésio; PTH: hormônio da paratireoide; Cr: creatinina; HP: hiperoxalúria primária; DII: doença inflamatória intestinal; HP1: hiperoxalúria primária tipo 1.

2.6 Classificação da doença

Existem três tipos de HP (1, 2 e 3) que apresentam alteração metabólica causal e mutações associadas bem definidas em diferentes genes, *AGXT*, *GRHPR* e *HOGA1*, respectivamente. Entretanto, o fenótipo clínico e bioquímico é extremamente heterogêneo, podendo haver alta variação dentre os membros de uma família. (13,14,22) HP1 é o tipo mais comum (80% dos casos) e com as mais graves manifestações clínicas. HP2 e HP3 são as formas menos agressivas da doença, com menor impacto na função renal. (11,14)

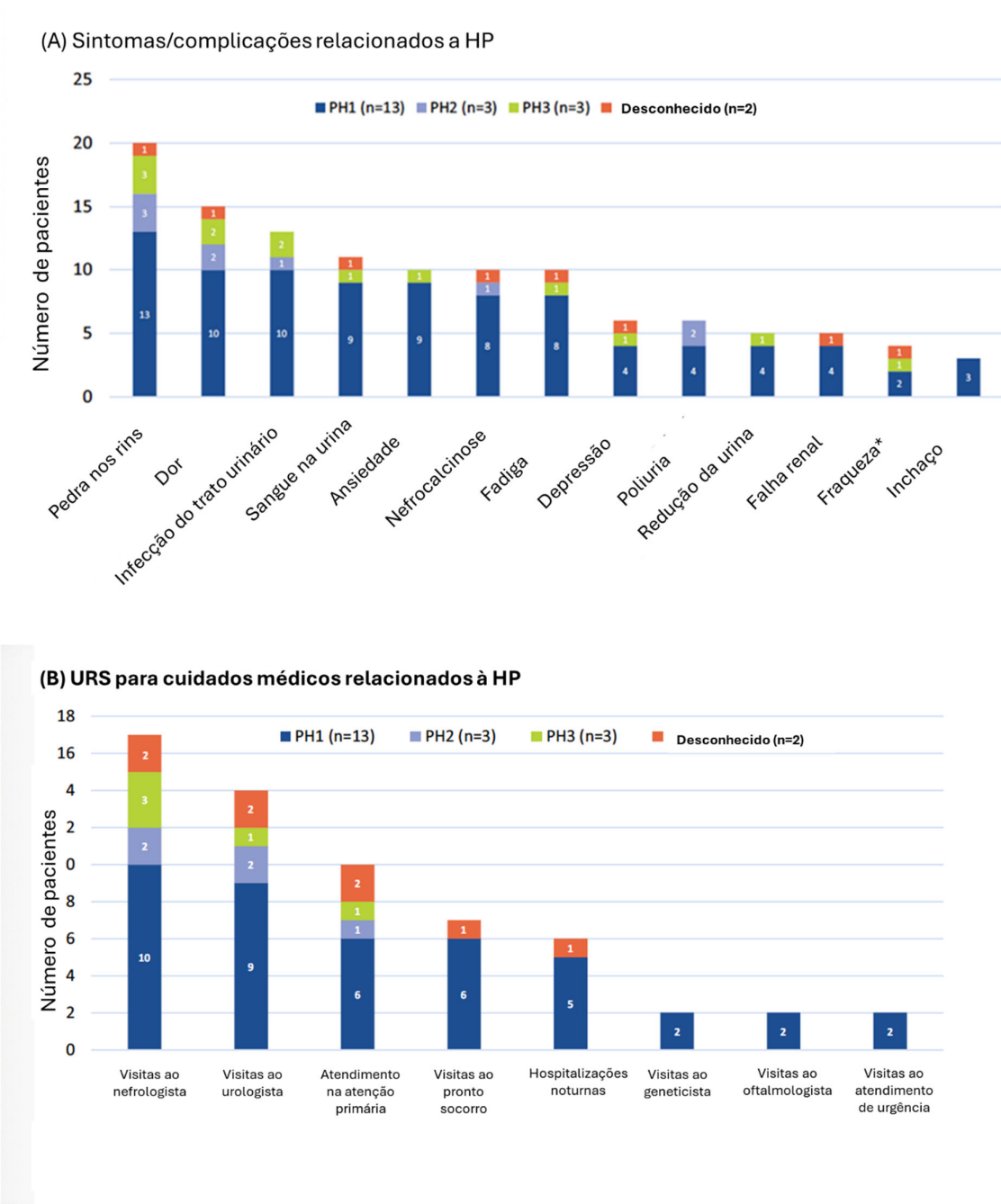
2.7 Impacto da doença

A HP1 representa um importante fardo para a sociedade e pacientes, tendo impacto variável entre as diferentes regiões por conta de fatores como a prevalência da doença, diagnóstico tardio (influenciado pelo baixo conhecimento dos profissionais sobre a HP1 e das ferramentas de diagnóstico disponíveis), e o acesso aos recursos terapêuticos. (4,33) A HP1 ainda é considerada uma doença desafiadora, uma vez que a dependência hospitalar, desconforto permanente e eventos com risco de vida podem ocorrer em qualquer estágio da doença. (4)

Os sintomas clínicos da HP1 e as medidas para gestão da doença podem criar desafios para os pacientes em termos de dor e outros traumas físicos que afetam sua vida e de seus cuidadores. A maioria dos pacientes e cuidadores vivem estresse emocional contínuo devido à incerteza sobre quando pode ocorrer um evento doloroso de cálculo, complicação de oxalose ou insuficiência renal. (34)

No estudo transversal conduzido nos Estados Unidos por Goldfarb *et al.*, 2023 (35), foi avaliado o impacto da HP (62% HP1) para pacientes e cuidadores, além do impacto econômico. Com relação ao tratamento, 56% dos pacientes entrevistados disseram que a hiper-hidratação foi considerada o aspecto mais (ou um dos mais) onerosos no tratamento da HP. Para todos os pacientes com <10 anos (n=7) a hiper-hidratação foi considerada difícil (71%) ou muito difícil (29%), sendo a falta de sede ou dificuldade de lembrar de beber grande quantidade de água os principais motivos para a não adesão. Com relação à utilização de recursos, os sintomas e complicações relacionadas à doença que apresentaram maior impacto estão indicados na Figura 5. Destaca-se que 24% dos pacientes estavam em hemodiálise (HD) (n=3) ou diálise peritoneal (DPN) (n=2), o que consumia uma mediana de 24h por semana. Todas as crianças em diálise tinham HP1. Ainda, todos os quatro cuidadores de crianças em diálise afirmaram que este é um dos aspectos mais prejudiciais do tratamento da doença. (35)

Figura 5. Utilização de recursos relacionada à HP.



Fonte: Adaptado de Goldfarb et al., 2023. (35) PH: Hiperoxalúria primária; URS: uso de recursos de saúde.

Os níveis de absenteísmo, presenteísmo, perda geral de produtividade no trabalho, e comprometimento de atividades devido à saúde são semelhantes entre os cuidadores de

crianças com HP1 e os cuidadores de crianças com atrofia muscular espinhal (7% vs. 4%, 28% vs. 18%, 31% vs. 26%, e 30% vs. 41%, respectivamente). (35)

A maior parte dos respondentes (81%) informou que a hiperoxalúria primária (HP) impactou negativamente suas condições financeiras. Adultos empregados, cuidadores e crianças com HP demonstraram comprometimento moderado na produtividade laboral, na assiduidade escolar e na realização de atividades cotidianas. O nível de ansiedade em relação a possíveis complicações futuras decorrentes da HP1 variou de moderado a elevado. Esses resultados enfatizam a necessidade de aprimoramentos no manejo clínico da HP.

Com relação ao sono foi reportado que a doença afeta negativamente o sono de cuidadores (mediana de 3 noites/semana) e das crianças (mediana de 3,5 noites/semana). Para as crianças que frequentavam a escola (n=14), uma mediana de 15h de aula foi perdida em um mês devido à doença, sendo de 20h especificamente para HP1. Por fim, para os cuidadores, absenteísmo, presenteísmo e perda de produtividade geral devido à HP foi reportada em 7%, 28%, 31%, respectivamente. (35)

Com relação ao impacto econômico, no estudo de Goldfarb *et al.*, 2023, a mediana de gastos *out-of-pocket* ao longo de seis meses foi de \$600 e aumentou para \$2000 entre crianças de 11 a 17 anos. Especificamente para HP1 (n=13), a mediana foi de \$600 podendo chegar a \$20.000. (35)

Ainda, Wang *et al.* (2021) conduziram um estudo retrospectivo de revisão de prontuários de pacientes com HP1 sob cuidados de nefrologistas nos Estados Unidos, Reino Unido, França, Alemanha, Itália e Canadá, para caracterizar a carga clínica e de uso de recursos de saúde relacionados à HP1 em vários estágios da doença renal, com foco na carga da doença antes da insuficiência renal. Durante o seguimento do estudo, 84,0% dos pacientes necessitaram de internação e 81,6% necessitaram de ≥ 1 consulta de emergência, ambos relacionados à HP1 (Tabela 3). As hospitalizações e visitas de emergência ocorreram a uma taxa de 1,1 por pessoa/ano, e o tempo médio de internação foi de cinco dias. Com relação aos procedimentos médicos específicos relacionados à HP1, aproximadamente um terço dos pacientes realizou ≥ 1 litotripsia ou ureterosopia para tratamento de cálculos renais durante o acompanhamento, enquanto 9,6% foram submetidos a ≥ 1 nefrolitotomia percutânea (Tabela 4). Além disso, 4,3% dos pacientes foram submetidos à colocação de sonda de gastrostomia e 6,1% à sonda nasogástrica. Os sintomas mais comuns vividos pelos pacientes dessa coorte foram dor, fadiga/fraqueza e hematúria (sangue na urina). (36)

Tabela 3. Hospitalizações, consultas de urgência/emergência e consultas ambulatoriais durante o acompanhamento relacionadas ao HP1.

Tipo de visita	Valor
Hospitalizações (n = 94)	
Número (%) de pacientes com ≥1 durante o acompanhamento	79 (84,0%)
Número total durante o acompanhamento	167
Acompanhamento total entre pacientes com dados disponíveis	159,2 pacientes/ano
Taxa	1,1 por paciente/ano
Tempo de permanência, média ± DP	6,8 ± 11,5 dias
Tempo de permanência, mediana (IIQ)	5,0 (3,0 a 7,5)
Atendimentos de urgência ou emergência (n = 87)	
Número (%) de pacientes com ≥1 durante o acompanhamento	71 (81,6%)
Número total durante o acompanhamento	161
Acompanhamento total entre pacientes com dados disponíveis	140,7 pacientes/ano
Taxa	1,1 por paciente/ano
Consultas ambulatoriais (n = 89)	
Número (%) de pacientes com ≥1 durante o acompanhamento	87 (97,8%)
Número total durante o acompanhamento	589
Acompanhamento total entre pacientes com dados disponíveis	150,4 pacientes/ano
Taxa	4,0 por pacientes/ano

Fonte: Wang, 2021. (36) HP1: hiperoxalúria primária tipo 1, IIQ: intervalo interquartil.

Tabela 4. Procedimentos médicos relacionados ao HP1 durante o acompanhamento.

Procedimento	Valor
Litotripsia	

Número (%) de pacientes submetidos a ≥ 1 litotripsia (n = 115)	43 (37,4%)
Entre pacientes com ≥ 1 litotripsia e número conhecido de procedimentos (n = 30)	
Número total realizado	72
Acompanhamento total	59,2 pacientes/ano
Taxa	1,2 por pacientes/ano
Ureteroscopia	
Número (%) de pacientes submetidos a ≥ 1 ureteroscopia (n = 115)	36 (31,3%)
Entre pacientes com ≥ 1 ureteroscopia e número conhecido de procedimentos (n = 30)	
Número total realizado	51
Acompanhamento total	49,3 pacientes/ano
Taxa	1,0 por pacientes/ano
Nefrolitotomia percutânea	
Número (%) de pacientes submetidos a ≥ 1 NLPC (n = 115)	11 (9,6%)
Entre pacientes com ≥ 1 NLPC e número conhecido de procedimentos (n = 7)	
Número total realizado	8
Acompanhamento total	12,7 pacientes/ano
Taxa	0,6 por pacientes/ano

Fonte: Wang, 2021. (36) HP1: hiperoxalúria primária tipo 1; NLPC: nefrolitotomia percutânea.

Em outro estudo retrospectivo conduzido por Mucha *et al.* (2022), foram avaliadas as diferenças de custos farmacêuticos e médicos entre duas coortes correspondentes de pacientes com (n = 324) e sem HP (n = 1,620). (37) Os custos médios anuais de cuidados de saúde foram significativamente maiores para os pacientes com HP (Tabela 5). Em relação aos custos totais de saúde, os custos médios foram 2,9 vezes maiores para os pacientes com HP em comparação aos pacientes sem HP (22,529 USD vs. 7,852 USD; p-valor < 0,001), e os custos médios foram 6,5 vezes maiores (11,017 USD vs. 1,685 USD; p-valor < 0,001). Ao longo de um ano, as maiores despesas para a coorte com HP em comparação com a coorte sem HP foram em consultas

ambulatoriais (13,894 USD vs. 3,784 USD; p-valor < 0,001) e consultas de internação (4,530 USD vs. 1.605 USD; p-valor < 0,001). Os custos foram consistentemente maiores para os pacientes com HP, variando de 40% maior em medicamentos prescritos a 77% maior para cirurgia ambulatorial. (37)

Tabela 5. Custos relacionados à saúde.

Custos em saúde, USD	Com HP, média (DP)	Sem HP, média (DP)	p-valor
Custos médios totais (DP)	22,549 (36,716)	7,852 (23,552)	< 0.001
Custos medianos totais	11,017	1,685	< 0.001
Custos médios por tipo de cuidado			
Consultas ambulatoriais	13,894 (19,444)	3,784 (8,636)	< 0.001
Visitas de pacientes internados	4,530 (18,176)	1,605 (12,282)	< 0.001
Medicamentos prescritos	4,125 (10,620)	2,464 (13,311)	< 0.001
Cirurgia ambulatoria	3,379 (6,514)	785 (3,180)	< 0.001
Valor de participação nos custos do paciente	2,737 (2,728)	1,145 (1,927)	< 0.001
Visitas ao consultório médico	1,759 (2,126)	684 (1,014)	< 0.001
Visitas ao departamento de emergência	651 (1,250)	211 (769)	< 0.001

Fonte: Mucha, 2022. (37) HP: hiperoxalúria primária; DP: desvio padrão.

Em relação aos custos anuais com medicamentos, o custo total médio dos medicamentos prescritos foi 1,7 vezes maior para os pacientes com HP do que para os pacientes sem HP (4,125 USD vs. 2,464 USD; p-valor < 0,001), entretanto, foram observadas diferenças entre os medicamentos prescritos mais caros utilizados pelas coortes. Os custos médios das prescrições foram maiores para os pacientes com HP para antiartríticos (1,077 USD vs. 278 USD; p-valor = 0,02), anticoagulantes (107 USD vs. 35 USD; p-valor = 0,012), lipotrópicos (80 USD vs. 38 USD; p-valor < 0,001), adrenérgicos (69 USD vs. 4 USD; p-valor = 0,012), preparações oftálmicas (69 USD vs. 18 USD; p-valor = 0,004) e eletrólitos/nutrientes diversos (56 USD vs. 2 USD; p-valor < 0,001) em comparação com a coorte sem HP. Em suma, custos econômicos substanciais estão

associados à HP, tendo custos anuais totais dos cuidados em saúde substancialmente mais elevados para esta população. (37)

Em estudo observacional retrospectivo do mundo real mais recente, Fazio-Eynullayeva *et al.* (2023) caracterizaram a carga econômica da HP para 47 pacientes dos Estados Unidos, antes e depois do início de tratamento dialítico. (38) A média dos custos médicos gerais associados à HP foi de 150.346 USD (DP: 222.789) por pessoa durante o período inicial de 12 meses a partir da *baseline* e de 217.784 USD (DP: 515.809) durante os primeiros 12 meses de acompanhamento após o início da diálise, e os custos mais elevados foram associados a internações hospitalares durante ambos os períodos (176.877 USD [DP: 227.942] e 208.156 [DP: 259.932], respectivamente). De modo geral, altos custos com cuidados relacionados ao manejo da HP foram relatados neste estudo (38)

2.8 Tratamento

Atualmente não existe um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que oriente o manejo adequado da HP1 no Sistema Único de Saúde (SUS). Entretanto, um grupo europeu formado por membros do *European Hyperoxaluria Consortium* (OxalEurope) e do *European Rare Kidney Disease* (ERKNet) apresentou em 2023 atualizações de uma primeira versão (16) e novas recomendações para o manejo de todos os tipos de HP, em vários estágios de comprometimento renal, e que fossem possíveis de aplicação na prática clínica em todo o mundo. (8) Dependendo do grau da doença, as principais recomendações são o tratamento conservador com hiper-hidratação, administração oral de citrato de potássio, dieta balanceada, evitando alimentos que contenham níveis extremamente elevados de oxalato; além de tratamento de diálise, transplante de fígado ou fígado-rim, nefrolitotomia percutânea e ureterosopia. A terapia com ácido ribonucleico de interferência (RNAi) é recomendada para os pacientes com HP nas condições descritas na Tabela 6.

Tabela 6. Recomendações de consenso sobre o manejo de pacientes com suspeita ou diagnóstico de HP com RNAi.

Recomendação	Grau de recomendação ¹⁰
Terapia com RNAi	
Condições para este tratamento:	
- Para pacientes de qualquer idade com HP1 geneticamente diagnosticado e, - Que não respondem bioquimicamente à piridoxina ou têm uma mutação consistente com a falta de resposta à piridoxina e, - A excreção de oxalato na urina é >1,5 vezes o limite superior de referência e, - Os pacientes demonstrem um fenótipo clínico de HP1, caracterizado por litíase ativa e/ou nefrocalcinose e/ou insuficiência renal	B (forte)
Condições para este tratamento:	
- Para pacientes de qualquer idade com HP1 geneticamente diagnosticado com uma mutação consistente com falta de resposta à piridoxina e TFGe <30 mL/min/1,73 m² ou, - Para pacientes com suspeita de HP1 com base nos achados de níveis elevados de oxalato plasmático e glicolato plasmático com doença renal crônica em estágio 5D, mas aguardando confirmação genética	B (forte)
Condições para este tratamento:	
- Para pacientes de qualquer idade com HP1 geneticamente diagnosticado e, - A resposta parcial à piridoxina foi estabelecida bioquimicamente até o oxalato urinário permanecer >1,5 vezes o limite superior da normalidade e, - Pacientes com fenótipo clínico de HP1, caracterizado por litíase ativa e/ou nefrocalcinose e/ou insuficiência renal	B (moderado)
Condições para este tratamento:	
- HP1 geneticamente estabelecido e, - A falta de resposta à piridoxina está bioquimicamente estabelecida ou os pacientes têm uma mutação consistente com a falta de resposta à piridoxina e, - A excreção de oxalato na urina é >1,5 vezes o limite superior de referência e, - Os pacientes não apresentam doença clínica em curso	C (fraco)

¹⁰ As afirmações foram classificadas de acordo com o sistema utilizado pela Academia Americana de Pediatria. (149) Os membros do painel de votação forneceram um nível de concordância para todas as afirmações, baseada numa escala de 5 pontos (discordo totalmente, discordo, não concordo nem discordo, concordo, concordo totalmente) de acordo com o método Delphi. (150)

Fonte: Groothoff, 2023. (8) HP: hiperoxalúria primária; HP1: hiperoxalúria primária tipo 1; ASC: área de superfície corporal; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; RNAi: interferência de RNA; HP2: hiperoxalúria primária tipo2; EAU: *European Association of Urology*.

O consenso europeu fornece ainda recomendações específicas quanto às duas possibilidades de terapia baseada em RNAi (lumasirana e nedosiran*) disponíveis no momento, e o monitoramento de pacientes durante o tratamento (Tabela 7). (8)

*não aprovado no Brasil

Tabela 7. Recomendações de manejo e monitoramento de pacientes com HP1 em terapia com RNAi.

Grupo ^a	Início	Critérios de cessação após 6 meses de terapia	Análises semestrais durante cinco anos e critérios de cessação
Grupo A (VB6⁻, TFGe >30)	Iniciar a terapia	Uox >1,5 LSN ou redução inferior a 30% na EUO ^b ou deterioração da condição clínica ou evidência de evento adverso grave EAG ^c	EAG ou deterioração da condição clínica relacionada à RNAi ^c
Grupo B (VB6⁺, TFGe >30)	Iniciar a terapia com base nas características do paciente (doença grave não totalmente responsiva ao VB6)	Uox >1,5 LSN ou redução <30% de Uox ^b ou deterioração da condição clínica ou evidência de EAG ^c	EAG ou deterioração da condição clínica relacionada à RNAi ^c
Grupo C (VB6⁻, TFGe <30)	Iniciar a terapia	Diminuição de Pox <20% em relação ao valor basal ou deterioração da condição clínica ou evidência de EAG ^c	Parar se a diminuição de Pox <20% ^{d,e} do valor basal: discutir opções se a diminuição de OP for <30% do valor basal ^{d,e} ; interromper se houver evidência de EAG ou deterioração da condição clínica relacionada à RNAi ^c
Grupo D (VB6⁺, TFGe <30)	Iniciar a terapia com base nas características do paciente (não totalmente sensível ao VB6, função renal em rápida	Diminuição de Pox <20% em relação ao valor basal ^{d,f} , ou deterioração da condição clínica avaliada por um comitê ou evidência de um EAG ^c	Interromper a terapia se a diminuição da Pox for <20%; discutir opções se a diminuição de OP for <30% ^{d,f} ; interromper se houver evidência de EAG

	deterioração no caso de TFGe = 20–30)		ou deterioração da condição clínica relacionada à RNAi ^c
Grupo E (sem diagnóstico genético, TFGe <30)	Iniciar a terapia com monitoramento mensal dos níveis de Pox	Diminuir Pox <20% do valor basal ou deterioração da condição clínica conforme avaliado por um comitê ou evidência de um EAG ^c ; interromper se o diagnóstico de HP não for confirmado geneticamente	Não se aplica
Grupo F (sem doença clínica em curso)	Iniciar a terapia em adultos e recomendamos iniciar a terapia em crianças	Pox >1,5 LSN ou redução <30% da Pox da linha de base ou deterioração da condição clínica avaliada por um comitê ou evidência de um EAG ^c	EAG ou deterioração da condição clínica relacionada à RNAi ^c
Grupo G (VB6⁺ completo)	Não iniciar a terapia	Não se aplica	Não se aplica

Fonte: Groothoff, 2023. (8) VB6: vitamina B6; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada (mL/min/1,73 m²); Uox: excreção oxalato urinário; EAG: evento adverso grave; Pox: excreção oxalato plasmático; LSN: limite superior da normalidade.

^a Pacientes do Grupo A são definidos como pacientes de qualquer idade com HP1 (geneticamente estabelecido); e não responsividade à terapia com piridoxina bioquimicamente estabelecida ou com mutação consistente com não responsividade à piridoxina; e excreção urinária de oxalato >1,5 vezes o limite superior de referência (com base em pelo menos duas amostras); e um fenótipo clínico de HP1, caracterizado por doença de cálculo ativa e/ou nefrocalcinose e/ou comprometimento renal (mas com TFGe >30 mL/min/1,73 m²). Pacientes do Grupo B são definidos como pacientes de qualquer idade com HP1 geneticamente estabelecido; e responsividade parcial à terapia com piridoxina bioquimicamente estabelecida (ou seja, nível de oxalato urinário 1,0-1,5 vezes o limite superior de referência normal enquanto em tratamento com piridoxina); e um fenótipo clínico de HP1, caracterizado por doença de cálculo ativa e/ou nefrocalcinose e/ou comprometimento renal (mas com TFGe >30 mL/min/1,73 m²). Pacientes do Grupo C são definidos como pacientes de qualquer idade com HP1 geneticamente estabelecido; e uma mutação consistente com não responsividade à piridoxina e TFGe <30 mL/min/1,73 m². Pacientes do Grupo D são definidos como pacientes de qualquer idade com HP1 geneticamente estabelecido; e uma mutação consistente com responsividade à piridoxina e TFGe <30 mL/min/1,73 m². Pacientes do Grupo E são definidos como pacientes com suspeita clínica de HP1 com DRC estágio 5 com base em níveis elevados de oxalato plasmático (>80 µmol/l naqueles com DRC estágio 5D; >10 µmol/l em pacientes não em diálise) e níveis plasmáticos de glicolato, mas aguardando confirmação genética. Pacientes do Grupo F são definidos como pacientes de qualquer idade com HP1 geneticamente estabelecido; e não responsividade à terapia com piridoxina bioquimicamente estabelecida ou com uma mutação consistente com não responsividade à piridoxina; e excreção urinária de oxalato >1,5 vezes o limite superior de referência (com base em pelo menos duas amostras); e sem doença clínica em andamento. Pacientes do Grupo G são definidos como pacientes de qualquer idade com HP1 geneticamente estabelecido; e responsividade total à

piridoxina bioquimicamente estabelecida (oxalato urinário abaixo do limite superior de referência normal enquanto em tratamento com piridoxina); e um fenótipo clínico de HP1, caracterizado por doença de cálculo ativa e/ou nefrocalcinose e/ou comprometimento renal (mas com TFG >30 ml/min/1,73 m²).

^b Oxalato na urina de 24 horas ou relação oxalato:creatinina na urina.

^c A deterioração deve ser avaliada no contexto do paciente individual; ataques recorrentes devido a cálculos preexistentes não são um critério para falha. Considere apenas eventos adversos graves que sejam potencialmente relacionados ao lumasirana.

^d Avaliado em pacientes em um regime de diálise estável ou em pacientes pré-diálise com TFG estável; caso contrário, discussão.

^e Em pacientes que não se submetem a transplante renal durante o curso da terapia. Em pacientes que se submetem a transplante renal, avalie a resposta à terapia de RNAi sobre o oxalato plasmático, levando em consideração a redução esperada em relação ao TFG e a estimativa do oxalato armazenado. Níveis elevados de oxalato urinário após o transplante renal podem ser resultado da liberação de oxalato dos ossos.

^f Em pacientes que não se submeteram a transplante renal; em pacientes que se submetem a transplante renal, considere interromper o lumasiran 3 meses após o transplante renal se a excreção de urinária de oxalato estiver normalizada; repita a medição de oxalato urinário a cada mês e reinicie o lumasirana se o oxalato urinário aumentar >1 UL.

O transplante hepático é considerado a única solução para a HP1. Em pacientes com HP1 e insuficiência renal, o transplante combinado de fígado e rim proporciona uma maior taxa de sobrevivência do enxerto renal em comparação ao transplante renal isolado (87% vs. 14% em 15 anos). Para aqueles que respondem ao tratamento com piridoxina (vitamina B6), o transplante exclusivo de rim pode ser adequado. Pesquisas também mostram que os resultados entre transplantes simultâneos e realizados em etapas são equivalentes. Entretanto, o transplante de fígado preventivo (preemptivo) obteve desfechos negativos e não é recomendado. (8)

2.9 Necessidades médicas não atendidas

MENSAGENS-CHAVE:

- HP1 é uma doença ultrarrara potencialmente fatal
- HP1 é associada com um alto impacto da doença e desafios importantes relacionados à diálise;
- HP1 leva a uma rápida e progressiva perda da função renal em indivíduos mais jovens;
- Existe uma falta de conhecimento sobre a doença que implica em subdiagnóstico e diagnóstico tardio e alto impacto econômico, social e de qualidade de vida;
- Com o diagnóstico tardio, a função renal pode ter sofrido declínio irreversível, o que leva a necessidade de transplante e diálise, até 6x por semana;
- O tratamento padrão consiste em uma terapia conservadora que não preserva a função renal ou previne a falência do órgão;
- Os desafios com o tratamento padrão incluem a dificuldade de adesão como nos casos de hiper-hidratação e eficácia/efetividade limitada com o uso de citrato de potássio e piridoxina.
- O transplante de fígado (em combinação com rim nos casos de DRC em estágio avançado) apresenta limitações importantes como a identificação do momento ideal para sua realização como estratégia preventiva, a escassez mundial de órgãos, riscos significativos, como mortalidade perioperatória (10 a 15%), complicações médicas e exposição crônica à imunossupressores;
- Frente as limitações e desafios observados no manejo da HP1, novas terapêuticas estão sendo desenvolvidas, como as terapias baseadas em RNAi;
- OXLUMO® (lumasirana sódica), um pequeno ácido ribonucleico de interferência (siRNA) avaliado em três estudos de fase 3 pode ser considerado como uma opção de tratamento de pacientes adultos e pediátricos com HP1, independente da função renal, no âmbito do SUS.

A HP1 é uma doença ultrarrara que acomete pessoas de todas as idades, apresenta fenótipo clínico amplamente heterogêneo, mesmo entre os membros da mesma família. O atraso no diagnóstico representa um dos principais problemas para esta doença, com estudos indicando intervalo médio de tempo entre o início dos sintomas e diagnóstico superior a cinco anos. As razões consideradas para o subdiagnóstico da HP1 são a sua raridade, a falta de familiaridade com a doença entre os profissionais de saúde e as dificuldades diagnósticas. (4)

A HP1 leva a uma rápida e progressiva perda da função renal a partir dos primeiros anos de vida. Como consequência direta do atraso no início do tratamento da HP1 observa-se que muitos pacientes acabam apresentando DRC no momento do diagnóstico. Ainda, mais de 50% dos pacientes diagnosticados na idade adulta desenvolvem DRC e oxalose sistêmica no momento do

diagnóstico (26,39), e em cerca de 10% dos pacientes o diagnóstico só é estabelecido após recorrência da doença no enxerto renal após transplante. (40,41)

A oxalose sistêmica vivida pelos pacientes com HP1 compromete diferentes órgãos e está associada a elevada morbidade, dor, incapacidade, e impacto relevante na qualidade de vida e, se tratada tardiamente ou não tratada, morte precoce. Além disso, em algum momento durante o curso da doença, a função renal será comprometida. (4)

Os níveis urinários de oxalato predizem a alteração da função renal nos estágios iniciais da doença renal. (42) Alta excreção urinária de oxalato na urina está associada com a disfunção renal progressiva em pacientes com HP1. (43) Além disso, inflamação intersticial e fibrose podem ser causadas, contribuindo para a progressão da doença renal crônica e para ocorrência de doença renal terminal. (44) Portanto, tratamentos capazes de reduzir os níveis de excreção de oxalato na urina, como OXLUMO® (lumasirana), têm o potencial de preservar a função renal de pacientes com HP1. (45)

O tratamento padrão da HP1 é o tratamento conservador que tem como um dos objetivos diluir a urina, produzindo uma quantidade diária adequada, para prevenir a formação de cálculos renais de oxalato de cálcio. Entretanto, a ingestão recomendada de líquidos (hiper-hidratação) pode não ser possível em bebês com HP1, sendo necessário a colocação cirúrgica de um tubo de gastrostomia para atender essa recomendação. (7,8) O citrato de potássio também está incluso dentro desta linha de tratamento, uma vez que pode diminuir a formação de cristais de oxalato. Todavia, de acordo com a literatura, somente o estudo de Leumann *et al.* (1993) relatou benefícios com a administração oral de citrato (0,1 a 0,15 g/kg) em pacientes pediátricos com HP, enquanto em outro estudo de 2009, com 27 pacientes menores de 15 anos, não foi observado melhora nos resultados renais com uso de alcalinizantes urinários. (46,47) Ainda, destaca-se que ambas as abordagens não resolvem a causa da doença e só podem ser utilizadas em pacientes com função renal preservada. A vitamina B6 (piridoxina) também faz parte do tratamento conservador, porém, a resposta à terapia (ou resposta parcial) é alcançada somente em alguns tipos de mutação causadoras de HP1, como em pacientes com mutações p.Gly170Arg, p.Phe125Ile ou p.Gly41Arg. Para as demais mutações, o tratamento com vitamina B6 pode não apresentar eficácia, o que mantém os pacientes em alto risco de desenvolver doença renal terminal. (8)

Tratamentos não baseados em RNAi não são capazes de preservar a função renal. Portanto, mesmo com o uso do tratamento padrão, a insuficiência renal é uma condição comum em

pacientes com HP1, tanto em adultos quanto em crianças. A diálise é uma intervenção utilizada para manter os níveis plasmáticos de oxalato baixos suficientes para prevenir a oxalose. (3,7,8) Contudo, a diálise pode acarretar risco inerente de complicações infecciosas, complicações cardiovasculares e óbito, devido aos longos períodos de tratamento necessários. (8,30,48) Ainda, a geração endógena de oxalato excede as taxas de remoção pela HD convencional (4 a 7 vs. 1 a 4 mmol/1,73 m²/dia) (49,50), e por isso, grande parte dos pacientes vão necessitar de sessões prolongadas, cinco a seis vezes por semana, combinado ou não à DPN diária. (48,51–53)

Os longos períodos de regime intensivo de diálise são especialmente complicados de manter em crianças muito pequenas com HP1, e está associado a maior chance de manifestações clínicas da doença, como fraturas ósseas, e menor sobrevida. (3,7,30) A HD é desafiadora por si em crianças abaixo de dois anos, pois o volume extracorpóreo relativamente alto pode induzir episódios de hipotensão, e os cateteres centrais com pequenos volumes são especialmente suscetíveis a infecções e oclusões do cateter. (54) Por fim, destaca-se que em crianças com diagnóstico de HP1 e insuficiência renal associada, nem mesmo a HD intensiva pode ser eficiente para diminuir os níveis de oxalato de cálcio.(2)

No Brasil, o tratamento dialítico da HP1 pelo SUS se torna ainda mais desafiador. Em consulta ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de procedimentos, Medicamentos e OPM (SIGTAP) do SUS, o procedimento de HD é autorizado para no máximo três sessões por semana, com a possibilidade de solicitar em excepcionalidade mais uma sessão semanal. (55,56) Contudo, os pacientes com HP1 necessitariam de cinco a seis sessões de HD por semana para um manejo mais adequado. A falta de serviços de HD e/ou a falta de recursos para financiar a HD intensiva representa um desafio que pode impactar no prognóstico dos pacientes e é enfrentado pela maioria dos países de média e baixa renda. (8)

O transplante de fígado (em combinação com rim nos casos de DRC em estágio avançado) é o tratamento curativo da HP1, que pode reverter a condição e prevenir as manifestações relacionadas ao oxalato, além de poder ser realizada como método preventivo. (8,9,12) Entretanto, é difícil identificar o momento ideal para sua realização como estratégia preventiva devido à imprevisibilidade da doença, principalmente quando associada à DRC (necessidade de transplante combinado fígado/rim), e a escassez mundial de órgãos atrasa o acesso ao transplante. (4,7) Além disso, essa abordagem preventiva está associada a riscos significativos, como mortalidade perioperatória (10 a 15%), complicações médicas e exposição crônica à imunossupressores que podem ter efeito nefrotóxico e podem aumentar o declínio da TFGe ao longo do tempo. (7) Jamieson e o *European PHI Transplantation Study Group* publicaram em

2005 um registro de transplantes entre 1984 e 2004 ocorridos em centros de saúde europeus, no qual 127 transplantes de fígado foram realizados em 117 pacientes com HP1 e idade média de 16,5 anos, incluindo transplantes combinados ou sequenciais de fígado e rim. As taxas de sobrevida dos pacientes em um, cinco e dez anos foram de 86%, 80% e 69%, respectivamente, e as taxas de sobrevida do enxerto hepático de 80%, 72% e 60% nos mesmos intervalos de tempo. (57)

O manejo da oxalose infantil representa um desafio médico ainda maior devido a diversos fatores que envolvem, por exemplo, a necessidade de prescrição de dieta personalizada ou alimentação por sonda, o tratamento de fraturas ósseas recorrentes, dificuldade de acesso à diálise e de distúrbios eletrolíticos provenientes desta terapia intensificada. As medidas conservadoras como a alta ingestão de líquidos e o tratamento com citrato de potássio representam uma dificuldade para as crianças. A ingestão de citrato de potássio se torna difícil, pois a solução costuma ser desagradável, e a consequência da ingestão inadequada de líquidos é a possibilidade de substituição de fluidos por gastrostomia ou sonda nasogástrica. (3) Além disso, a população pediátrica de pacientes com HP1 necessita de atendimento em centros de nefrologia altamente especializados, que tenham estrutura adequada e equipe multidisciplinar com experiência para realizar o tratamento dialítico e transplante de órgãos sólidos. (8)

Diante o exposto, fica evidente os desafios e limitações que os pacientes com HP1 enfrentam no que se refere ao tratamento da doença tanto em pacientes adultos quanto os pediátricos. Dessa forma, considerando a heterogeneidade das respostas aos medicamentos e esquemas terapêuticos disponíveis para o manejo da HP1, as dificuldades vividas pelos pacientes em aderir e ter acesso a um tratamento adequado e o fardo que a HD representa na vida dos pacientes, novas terapêuticas estão sendo desenvolvidas.

OXLUMO® (lumasirana sódica) demonstra benefício na proteção da função renal a longo prazo ao promover a redução da produção endógena de oxalato em pacientes com HP1 de todas as idades e com diferentes estágios da função renal, demonstrando impacto clínico na recorrência de cálculos renais, regressão da nefrocalcinose, disfunção renal, além de apresentar potencial de prevenir a necessidade de HD e do transplante, e manter a qualidade de vida dos pacientes. A preservação da função renal foi demonstrada a partir da sustentação da TFGe ao longo de 36 meses de uso de OXLUMO® (lumasirana). (45,58) O uso precoce de OXLUMO® (lumasirana) pode reduzir o risco de progressão para DRT e de transplante. Em pacientes que já desenvolveram a DRT, o uso de OXLUMO® (lumasirana) pode reduzir a necessidade do transplante simultâneo de fígado e rim.

A terapia com RNAi, devido a seu mecanismo de ação capaz de reduzir a expressão da proteína alvo, se mostra como uma alternativa para pacientes com doenças genéticas e raras que carecem de tratamentos eficazes. (59)

Nesse contexto, OXLUMO® (lumasirana sódica), um pequeno ácido ribonucleico de interferência (siRNA), que reduz a expressão hepática da glicolato oxidase (GO), reduzindo assim os níveis de oxalato produzidos pelo fígado, pode ser considerado como uma opção de tratamento específico para pacientes adultos e pediátricos com HP1 em qualquer estágio no âmbito do SUS. Garantir o acesso a novas terapias, como o OXLUMO® (lumasirana), se torna ainda mais importante, dada a sua relativa facilidade de administração e seu potencial de transformador da história natural da HP1 ao conter a perda progressiva da função renal do indivíduo em longo prazo. O acesso a essa terapia específica pode ser crucial para a melhoria dos cuidados em saúde da HP1, uma vez que ela é a única com eficácia comprovada para todas as faixas etárias e estágios da função renal. (8,9,33,45,60,61)

3. Descrição da tecnologia proposta

OXLUMO® (lumasirana sódica) é um siRNA e possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2021. (62) No cenário internacional, OXLUMO® (lumasirana sódica) possui registro na *Europe Medicine Agency* e no *Food and Drug Administration* desde 2020. (63,64)

3.1 Ficha técnica

Tabela 8. Ficha técnica de lumasirana sódica.

Tipo:	Medicamento novo
Tecnologia:	Lumasirana sódica
Nome comercial:	OXLUMO®
Apresentação:	189 mg/mL - 1 frasco-ampola de vidro com 0,5 mL de solução (94,5 mg de lumasirana)
Detentor do registro:	Specialty Pharma Goias LTDA
Fabricante:	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Nº do registro:	1936100030010
Data de publicação do registro:	07/06/2021
Validade do registro	06/2029
Indicação aprovada na ANVISA:	Tratamento da hiperoxalúria primária tipo 1 (HP1) para reduzir os níveis de oxalato urinário e plasmático em pacientes pediátricos e adultos
Indicação proposta:	Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com HP1. Injeção para uso subcutâneo.
Posologia e forma de administração:	A posologia recomendada de OXLUMO® consiste em doses progressivas seguidas de doses de manutenção. A dose é baseada no peso corporal Dose progressiva: menos de 10 kg - 6 mg/kg uma vez por mês por 3 doses 10 kg a menos de 20 kg - 6 mg/kg uma vez por mês por 3 doses 20 kg e acima - 3 mg/kg uma vez por mês por 3 doses

	Dose de manutenção (começando um mês após a última dose progressiva): menos de 10 kg - 3 mg/kg uma vez por mês, começando um mês após a última dose progressiva. 10 kg a menos de 20 kg - 6 mg/kg uma vez a cada 3 meses (trimestralmente), começando um mês após a última dose progressiva. 20 kg e acima - 3 mg/kg uma vez a cada 3 meses (trimestralmente), começando um mês após a última dose progressiva.
Patente:	Patente: BR122022024440-8; Concedida em 1 de agosto de 2023; data de validade: 9 de outubro de 2035
Contraindicações:	Hipersensibilidade à lumasirana ou seus excipientes.
Precauções:	Não existem dados sobre os efeitos de OXLUMO® na fertilidade humana. Não existem dados disponíveis sobre o uso de OXLUMO® em mulheres grávidas. A necessidade clínica de OXLUMO® durante a gravidez deve ser considerada juntamente com os benefícios de saúde esperados para a mãe e quaisquer possíveis efeitos adversos no feto causados pelo OXLUMO® ou pela condição materna subjacente. Não existem dados sobre a presença de OXLUMO® no leite humano, os efeitos no lactente amamentado ou os efeitos na produção de leite. O desenvolvimento e os benefícios de saúde da amamentação devem ser considerados, juntamente com a necessidade clínica da mãe pelo OXLUMO® e quaisquer possíveis efeitos adversos no lactente amamentado a partir do uso do OXLUMO® ou da condição materna subjacente.
Riscos associados:	Categoria C de risco de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
EAs:	Dor abdominal, reação no local de injeção (muito comuns) e hipersensibilidade (frequência não conhecida)

Fonte: Elaboração própria

3.2 Mecanismo de ação

O princípio ativo da lumasirana corresponde a um siRNA que atua na redução dos níveis da enzima glicolato oxidase (GO) hepática através da degradação de seu RNA mensageiro (*HAO1*) por meio do processo de RNA de interferência. Os níveis reduzidos GO reduzem a quantidade de glioxilato disponível, que por sua vez é o substrato para a produção de oxalato, resultando

assim na redução dos níveis de oxalato urinário e plasmático que são as causas subjacentes das manifestações clínicas observadas em pacientes com HP1. (65)

3.3 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) publicou em 2023 um *highly specialised technologies guidance* (referência HST25), recomendando lumasirana como opção terapêutica para HP1 em pessoas de todas as idades, em seu sistema de saúde nacional mediante acordo comercial. (66)

Um comitê de especialistas em medicamentos (CDEC) do *Canada's Drug Agency* (CDA) avaliaram lumasirana e recomendaram que fosse incorporado para o tratamento de HP1 em pacientes pediátricos e adultos, com intuito de reduzir os níveis de oxalato urinário. (67)

A *Haute Autorité de Santé* da França recomendou o reembolso de lumasirana para o tratamento da HP1 em todas as faixas etárias. (68) Da mesma forma, a *Agenzia Italiana del Farmaco* e o G-BA da Alemanha autorizaram o reembolso de lumasirana para a mesma população. (69,70)

3.4 Posicionamento no mercado atual

Especialistas do *European Hyperoxaluria Consortium* (OxalEurope) e *European Rare Kidney Disease* (ERKNet) elaboraram recomendações de prática clínica para a HP (2023) com terapias baseadas em RNAi, das quais, lumasirana é indicado para pacientes de qualquer idade com diagnóstico geneticamente confirmado de HP1, que não respondem ou que apresentem carreguem mutação relacionada à falta de resposta à piridoxina. Os pacientes devem apresentar litíase ativa e/ou nefrocalcinose e/ou comprometimento renal, e no caso de pacientes com diagnóstico genético não confirmado, é recomendado somente se apresentarem níveis elevados de oxalato e glicolato plasmático, além de DRC em estágio 5D. Os especialistas recomendam lumasirana considerando os benefícios em relação aos possíveis riscos associados a longo prazo. (8)

Como dito anteriormente, não há PCDT definido pelo Ministério da Saúde para o manejo da HP1.

4. Descrição das tecnologias alternativas

Até o momento, não foi publicado pelo Ministério da Saúde, um PCDT para o tratamento da HP1. Dessa forma, não há recomendação nacional para o manejo da HP1 pelo SUS. Por esse motivo não houve restrição de comparador na presente avaliação.

5. Evidências científicas

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 9).

Tabela 9. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos e pediátricos com HP1
I - Intervenção	OXLUMO® (lumasirana sódica)
C - Comparação	Sem restrição de comparador
O - Desfechos	Variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas, variação a relação oxalato:creatinina na urina de 24 horas, variação nos níveis plasmáticos de oxalato, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior ao limite superior da faixa normal, função renal, eventos adversos.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos

Fonte: elaboração própria. HP1: hiperoxalúria primária tipo 1.

Pergunta: O uso de OXLUMO® (lumasirana sódica) no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com HP1 é eficaz e seguro?

5.1.1 Intervenção

OXLUMO® (lumasirana sódica).

5.1.2 População

Pacientes adultos e pediátricos com HP1.

5.1.3 Comparação

Sem restrição de comparador.

Não foi publicado, até o momento, PCDT para o tratamento da HP1. Dessa forma, não há medicamentos padronizados para o manejo da doença no SUS, e por esse motivo não houve restrição de comparador na avaliação do medicamento.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos (EC) que avaliaram o uso de uso de OXLUMO® (lumasirana sódica) no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com HP1. As buscas eletrônicas foram realizadas até setembro de 2024 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 10). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 11.

Tabela 10. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia		Linha da Intervenção	
PUBMED	("Primary hyperoxaluria type 1" [Supplementary Concept] OR "Primary hyperoxaluria type 1" OR "Oxalosis 1" OR "Glycolic aciduria" OR "Alanine-glyoxylate aminotransferase deficiency" OR "Peroxisomal alanine glyoxylate aminotransferase deficiency" OR "Hyperoxaluria, Primary, Type I" OR "Peroxisomal Alanine:Glyoxylate Aminotransferase Deficiency" OR "Serine:Pyruvate Aminotransferase Deficiency" OR "Oxalosis I" OR "Hepatic AGT Deficiency")		("lumasiran" [Supplementary Concept] OR "lumasiran" OR "AD-65585" OR "ALN-65585" OR "ALN-G01" OR "oxlumo")	
LILACS	("Hiperoxalúria Primária" OR "Hyperoxaluria, Primary" OR "Hiperoxaluria Primaria")		("lumasirana" OR "lumasiran" OR "AD-65585" OR "ALN-65585" OR "ALN-G01" OR "oxlumo")	
BIBLIOTECA COCHRANE	#1	MeSH descriptor: [Hyperoxaluria, Primary] explode all trees		
	#2	"Primary Oxaloses" OR "Primary Oxalosis" OR "Oxalosis, Primary" OR "Oxaloses, Primary" OR "Primary Hyperoxalurias" OR "Primary Hyperoxaluria" OR "Primary Oxalurias" OR "Oxaluria, Primary" OR "Oxalurias, Primary" OR "Hyperoxalurias, Primary" OR "Primary Oxaluria" OR "Primary hyperoxaluria type 1"	#4	"lumasiran" OR "AD-65585" OR "ALN-65585" OR "ALN-G01" OR "oxlumo"
	#3	#1 OR #2		
EMBASE	('oxalosis 1'/exp OR 'mckusick 25990' OR 'alanine-glyoxylate aminotransferase deficiency' OR 'glycolic aciduria' OR 'hyperoxaluria type 1' OR 'hyperoxaluria type i' OR 'oxalosis 1' OR 'oxalosis i' OR 'peroxisomal alanine-glyoxylate aminotransferase deficiency' OR 'primary hyperoxaluria type 1' OR 'primary hyperoxaluria type i' OR 'primary type 1 hyperoxaluria' OR 'type 1 primary hyperoxaluria' OR 'type i primary hyperoxaluria')		('lumasiran'/exp OR 'ad 65585' OR 'ad65585' OR 'aln 65585' OR 'aln g01' OR 'aln go1' OR 'aln65585' OR 'alnG01' OR 'alnGo1' OR 'lumasiran' OR 'lumasiran sodium' OR 'oxlumo')	

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylan Pharmaceuticals.

Tabela 11. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Primary hyperoxaluria type 1" [Supplementary Concept] OR "Primary hyperoxaluria type 1" OR "Oxalosis 1" OR "Glycolic aciduria" OR "Alanine-glyoxylate aminotransferase deficiency" OR "Peroxisomal alanine glyoxylate aminotransferase deficiency" OR "Hyperoxaluria, Primary, Type I" OR "Peroxisomal Alanine:Glyoxylate Aminotransferase Deficiency" OR "Serine:Pyruvate Aminotransferase Deficiency" OR "Oxalosis I" OR "Hepatic AGT Deficiency") AND ("lumasiran" [Supplementary Concept] OR "lumasiran" OR "AD-65585" OR "ALN-65585" OR "ALN-G01" OR "oxlumo"))

Resultados: 50 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Hiperoxalúria Primária" OR "Hyperoxaluria, Primary" OR "Hiperoxaluria Primaria") AND ("lumasirana" OR "lumasiran" OR "AD-65585" OR "ALN-65585" OR "ALN-G01" OR "oxlumo"))

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Hyperoxaluria, Primary] explode all trees

#2 "Primary Oxaloses" OR "Primary Oxalosis" OR "Oxalosis, Primary" OR "Oxaloses, Primary" OR "Primary Hyperoxalurias" OR "Primary Hyperoxaluria" OR "Primary Oxalurias" OR "Oxaluria, Primary" OR "Oxalurias, Primary" OR "Hyperoxalurias, Primary" OR "Primary Oxaluria" OR "Primary hyperoxaluria type 1"

#3 #1 OR #2

#4 "lumasiran" OR "AD-65585" OR "ALN-65585" OR "ALN-G01" OR "oxlumo"

#5 #3 AND #4

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

EMBASE

▪ **BUSCA SIMPLES**

('oxalosis 1'/exp OR 'mckusick 25990' OR 'alanine-glyoxylate aminotransferase deficiency' OR 'glycolic aciduria' OR 'hyperoxaluria type 1' OR 'hyperoxaluria type i' OR 'oxalosis 1' OR 'oxalosis i' OR 'peroxisomal alanine-glyoxylate aminotransferase deficiency' OR 'primary hyperoxaluria type 1' OR 'primary hyperoxaluria type i' OR 'primary type 1 hyperoxaluria' OR 'type 1 primary hyperoxaluria' OR 'type i primary hyperoxaluria') AND ('lumasiran'/exp OR 'ad 65585' OR 'ad65585' OR 'aln 65585' OR 'aln g01' OR 'aln go1' OR 'aln65585' OR 'alng01' OR 'alngo1' OR 'lumasiran' OR 'lumasiran sodium' OR 'oxlumo')

Resultados: 184 títulos.

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECs de fase III;
- Incluindo pacientes adultos e pediátricos com HP1 em uso de OXLUMO® (lumasirana sódica).

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, estudos observacionais do tipo caso-controle, relatos ou séries de casos, estudos de fase I e II, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

5.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido, desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais e resultados. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados na seção 5.5.1 A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (71), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o

questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 12).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

Tabela 12. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (72)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0) (73)</i>
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i>

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

5.4.2 Qualidade da evidência

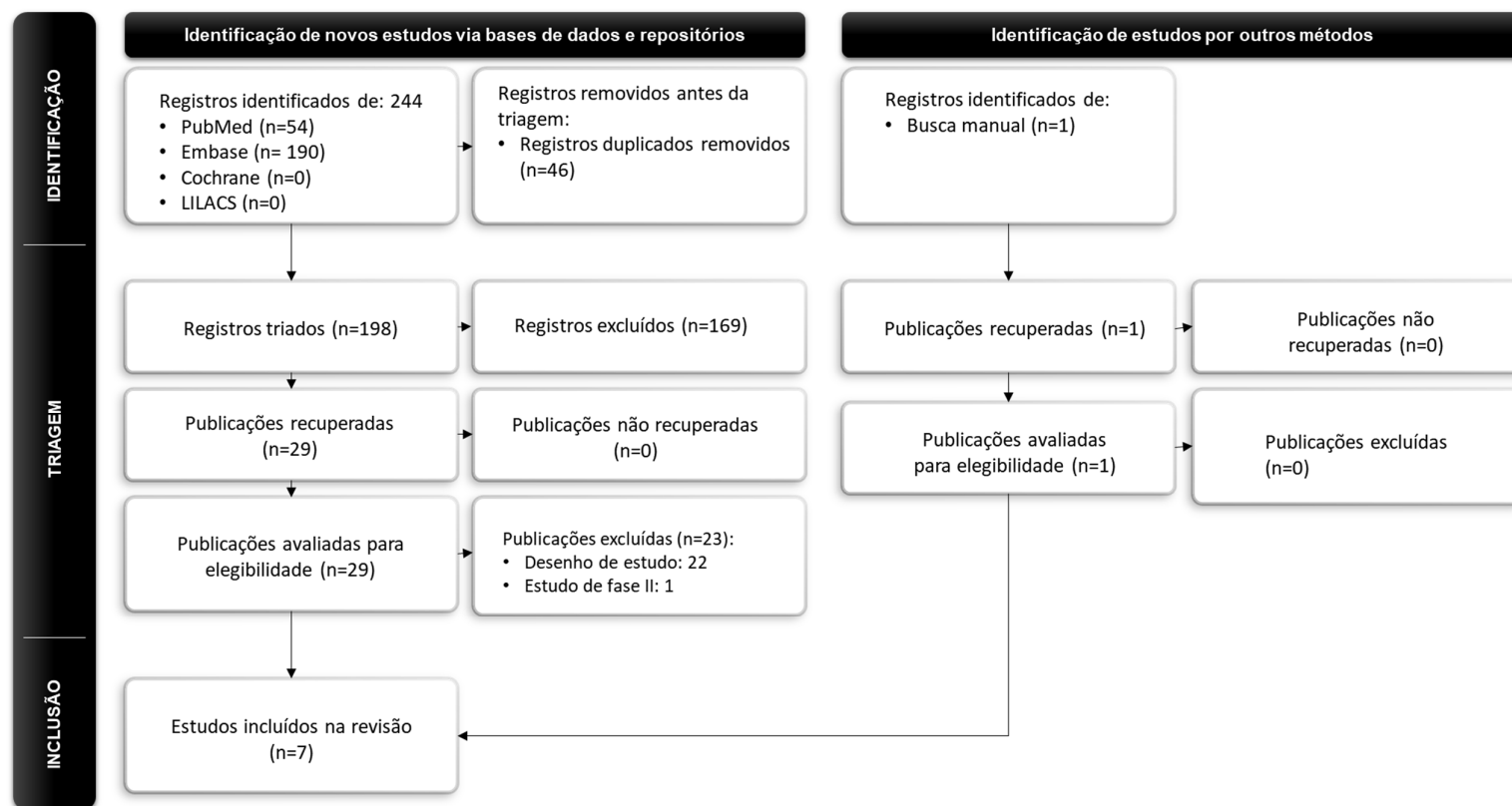
Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (71), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 244 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 29 citações para leitura na íntegra. Dessas, cinco foram incluídas nesta revisão (Figura 6; Tabela 13).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 14 e Tabela 15.

Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylan Pharmaceuticals.

Tabela 13. Estudos incluídos para análise.

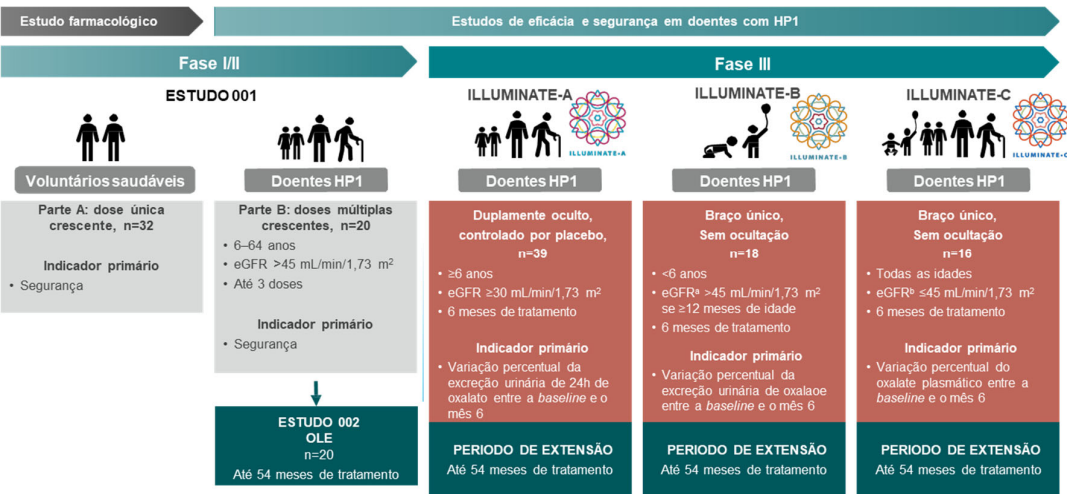
Autores	Publicação	Ano	Referência
1. Garrelfs <i>et al.</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>	2021	(45)
2. Sas <i>et al.</i>	<i>Genetic in Medicine</i>	2022	(60)
3. Hulton <i>et al.</i>	<i>Kidney International Reports</i>	2022	(74)
4. Hayes <i>et al.</i>	<i>Pediatric Nephrology</i>	2023	(75)
5. Michael <i>et al.</i>	<i>American Journal of Kidney Disease</i>	2023	(61)
6. Saland <i>et al.</i>	<i>Kidney International Reports</i>	2024	(58)
7. Frishberg <i>et al.</i>	<i>Frontiers in pediatrics</i>	2024	(76)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídos cinco artigos, três relatando a análise principal dos ECs de fase III (ILLUMINATE-A, B e C) e dois relatando as análises de extensões dos estudos ILLUMINATE-A e ILLUMINATE-B. (45,58,60,61,74–76) Os estudos ILLUMINATE compõem o programa de desenvolvimento clínico de OXLUMO® (lumasirana sódica) no tratamento dos pacientes com HP1 (Figura 7). Para fins deste dossiê apenas os estudos de fase III foram incluídos.

Figura 7. Estudos do programa de desenvolvimento clínico de OXLUMO® (lumasirana sódica).



Fonte: elaboração própria. ^acreatinina sérica normal se <12 meses de idade; ^bcreatinina sérica elevada se <12 meses de idade; eGFR: taxa de filtração glomerular estimada; HP1: hiperoxalúria primária tipo 1; OLE: período de extensão aberto.

O estudo ILLUMINATE-A foi um ECR que comparou a eficácia de lumasirana com placebo em pacientes com HP1. Foram avaliados os desfechos de variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas, variação da relação oxalato:creatinina na urina de 24 horas, variação nos níveis plasmáticos de oxalato, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior ao limite superior da faixa normal, função renal (avaliada pela mudança da TFG_e em relação aos valores basais) e eventos adversos. Suas análises de extensão avaliaram os mesmos desfechos. (45,58,74)

O estudo ILLUMINATE-B foi um estudo de braço único que avaliou a eficácia e segurança de lumasirana em crianças com HP1 menores de seis anos. Foram avaliados os desfechos de variação da relação oxalato:creatinina em amostra de urina isolada, variação nos níveis plasmáticos de oxalato, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato não superior ao limite superior da faixa normal, função renal (avaliada pela mudança da TFG_e em relação aos valores basais) e eventos adversos. A sua análise de extensão avaliou o uso de lumasirana em crianças com HP1 por mais seis meses. (60,75,76)

Já o estudo ILLUMINATE-C foi um estudo de braço único que avaliou a eficácia e segurança de lumasirana em pacientes de todas as idades com HP1 e doença renal avançada. Os desfechos avaliados foram variação percentual dos níveis de oxalato plasmático desde a linha de base até o mês 6 (coorte A de pacientes que não estavam em hemodiálise no recrutamento), variação percentual dos níveis de oxalato plasmático pré-diálise desde a linha de base até o mês 6 (coorte B de pacientes que estavam em hemodiálise no recrutamento), variação na área sob a curva dos níveis de excreção de oxalato plasmático entre as sessões de diálises (somente coorte B), variação absoluta nos níveis plasmáticos de oxalato, variação absoluta e percentual da relação oxalato:creatinina em amostra de urina isolada, níveis de oxalato em amostra de 24h de urina ajustada pela superfície corpórea e eventos adversos. (61)

Tabela 14. Resumo dos artigos incluídos.

Autor, data	Garrelfs <i>et al.</i> , 2021 (45)	Sas <i>et al.</i> , 2022 (60)	Hulton <i>et al.</i> , 2022 (74)
Locais de condução do estudo	Alemanha, Emirados Árabes Unidos, Estados Unidos, França, Holanda, Israel, Reino Unido, Suíça	Estados Unidos, França, Alemanha, Israel, Reino Unido	Idem a Garrelfs <i>et al.</i> , 2021 (45)
Desenho	ECR de fase III duplo-cego (estudo ILLUMINATE-A)	Braço único de fase III aberto (estudo ILLUMINATE-B)	Análise de extensão de Garrelfs <i>et al.</i> , 2021 (45)
População	Pessoas com HP1 ≥ 06 anos	Crianças com HP1 < 06 anos	Idem a Garrelfs <i>et al.</i> , 2021 (45)
Intervenção e comparadores (n)	Lumasirana (n=26) Placebo (n=13)	Lumasirana avaliado no <i>baseline</i> e seis meses depois (n=18)	Lumasirana/Lumasirana (n=24) Placebo/Lumasirana (n=13)
Desfechos avaliados			
Variação da excreção urinária de oxalato¹	Variação percentual a partir do <i>baseline</i> até o mês seis – média dos mínimos quadrados (IC 95%) -53,5% (-62,3 a -44,8), p-valor <0,001 • Lumasirana: -65,4% (-71,3 a -59,5) • Placebo: -11,8% (-19,5 a -4,1) Variação absoluta do <i>baseline</i> até o mês seis - média dos mínimos quadrados (IC 95%) -0,98 mmol/24 horas/1,73m² (-1,18 a -0,77), p-valor <0,001 • Lumasirana: -1,24 (-1,37 a -1,12)		Variação percentual a partir do <i>baseline</i> até o mês seis e mês 12 – média (EP) • Lumasirana/Lumasirana - Mês seis: 66,9% (3,1) - Mês 12: 64,1% (3,3) • Placebo/Lumasirana - Mês 12: 57,35 (4,9)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylan Pharmaceuticals.

Autor, data	Garrelfs <i>et al.</i> , 2021 (45)	Sas <i>et al.</i> , 2022 (60)	Hulton <i>et al.</i> , 2022 (74)
	• Placebo: -0,27 (-0,44 a -0,10)		
Variação na relação oxalato:creatinina	Média dos mínimos quadrados (IC 95%) -51,8% (-64,3 a -39,3), p-valor <0,001 • Lumasirana: -62,5 (70,7 a 54,4) • Placebo: -10,8 (-21,6 a 0,0)	Alteração percentual na relação oxalato:creatinina na urina de amostra isolada a partir do <i>baseline</i> até o mês seis - média dos mínimos quadrados (EP [IC 95%]) • Variação: -72,0% (2,7 [-66,4 a -77,5]) Redução da relação oxalato:creatinina na urina de amostra isolada até o limite superior normal a partir do <i>baseline</i> até mês seis - média dos mínimos quadrados (EP [IC 95%]) • Variação: -70,2% (2,6 [-75,6 a -64,8]) Redução absoluta da relação oxalato:creatinina na urina de amostra isolada a partir do <i>baseline</i> até o mês seis - média dos mínimos quadrados (EP [IC 95%]) • Variação: -0,49 mmol/mmol (0,01 [-0,52 a -0,46])	Média (EP) • Lumasirana/Lumasirana Mês seis: 66,2% (2,8) Mês 12: 62,9% (3,1) • Placebo/Lumasirana Mês 12: 54,3% (4,7)
Variação nos níveis plasmáticos de oxalato	Variação percentual a partir do <i>baseline</i> até o mês seis – média dos mínimos quadrados (IC 95%) -39,5 (-50,1 a -28,9), p-valor <0,001 • Lumasirana: -39,8% (-45,8 a -33,8) • Placebo: -0,3% (-9,1 a 8,5)	Variação percentual a partir do <i>baseline</i> até o mês seis – média dos mínimos quadrados (IC 95%) -31,7 (3,8 [-39,5 a -23,9])	Média (EP) • Lumasirana/Lumasirana Mês seis: 36,9% (4,9) Mês 12: 35,0% (6,1) • Placebo/Lumasirana

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam Pharmaceuticals.

Autor, data	Garrelfs <i>et al.</i> , 2021 (45)	Sas <i>et al.</i> , 2022 (60)	Hulton <i>et al.</i> , 2022 (74)
	Variação absoluta do <i>baseline</i> até o mês seis - média dos quadrados mínimos (IC 95%) -8,7 mmol/24 horas/1,73m² (-11,5 a -6,0), p-valor <0,001 • Lumasirana: -7,5 (-9,0 a -5,9) • Placebo: 1,3 (-1,0 a 3,5)	Variação absoluta do <i>baseline</i> até o mês seis - média dos mínimos quadrados (IC 95%) -5,2 (0,5 [-6,2 a -4,2])	Mês 12: 48,9% (5,1)
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal	Porcentagem de pacientes (IC 95%) • Lumasirana: 84% (64 a 95) • Placebo: 0% (0 a 25) p-valor <0,001	Porcentagem de pacientes - relação oxalato/creatinina no mês seis – n (%) • Após seis meses: 9 (50)	Porcentagem de pacientes • Lumasirana/Lumasirana: - Mês seis: 84% - Mês 12: 87,5% • Placebo/Lumasirana: - Mês 12: 76,9%
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato não superior ao limite superior da faixa normal	Porcentagem de pacientes (IC 95%) • Lumasirana: 52% (31 a 72) • Placebo: 0% (0 a 25) p=0,001	Porcentagem de pacientes - relação oxalato/creatinina no mês seis – n (%) • Após seis meses: 1 (6)	-
Função renal	TFGe se manteve estável nos braços lumasirana e placebo	TFGe se manteve estável após 6 meses Variação a partir do <i>baseline</i> até o mês seis – média (DP) -0,3 (15) mL/min/1.73 m² Variação a partir do <i>baseline</i> até o mês seis – porcentagem média (DP)	TFGe se manteve estável nos braços lumasirana/lumasirana e placebo/lumasirana

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam Pharmaceuticals.

Autor, data	Garrelfs <i>et al.</i> , 2021 (45)	Sas <i>et al.</i> , 2022 (60)	Hulton <i>et al.</i> , 2022 (74)
		0,9 (12)	
Eventos adversos	Eventos adversos que ocorreram em ≥10% dos pacientes – n(%) • Lumasirana Reação no local de injeção: 10 (38%) Cefaleia: 3 (12%) Rinite: 2 (8%) Infecção do trato respiratório superior: 2 (8%) • Placebo Reação no local de injeção: 0 (38%) Cefaleia: 3 (23%) Rinite: 2 (15%) Infecção do trato respiratório superior: 2 (15%)	Eventos adversos relacionados à lumasirana Reação no local de injeção: 2 Cefaleia: 1	Eventos adversos que ocorreram em ≥10% dos pacientes até mês 12 – n(%) • Lumasirana/Lumasirana Reação no local de injeção: 11 (42%) Dor abdominal: 6 (23%) Cefaleia: 4 (15%) Rinite: 2 (8%) Infecção do trato respiratório superior: 3 (12%) • Placebo/Lumasirana Reação no local de injeção: 5 (39%) Dor abdominal: 1 (8%) Cefaleia: 0 Rinite: 2 (15%) Infecção do trato respiratório superior: 1 (8%)

Fonte: elaboração própria. DP: desvio padrão; EP: erro padrão; TFG_e: taxa de filtração glomerular estimada; HP1: hiperoxalúria primária do tipo 1; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; n: número; 1: Illuminate-A avaliou desfechos em amostras de urina de 24h e Illuminate-B avaliou em amostras de urina isolada.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam Pharmaceuticals.

Tabela 15. Resumo dos artigos incluídos (2).

Autor, data	Hayes <i>et al.</i>, 2023 (75)	Michael <i>et al.</i>, 2023 (61)	Saland <i>et al.</i>, 2024 (58)	Frishberg <i>et al.</i>, 2024 (76)
Locais de condução do estudo	Idem a Sas <i>et al.</i> , 2022 (60)	Australia, Bélgica, Emirados Árabes Unidos, Estados Unidos, França, Holanda, Israel, Itália, Jordânia, Líbano, Turquia	Idem a Garrelfs <i>et al.</i> , 2021	Idem a Sas <i>et al.</i> , 2022 (60)
Desenho	Análise de extensão de 12 meses de Sas <i>et al.</i> , 2022	Fase III de braço único e aberto (estudo ILLUMINATE-C)	Análise de extensão de 36 meses de Garrelfs <i>et al.</i> , 2021 (45)	Análise de extensão de 30 meses de Sas <i>et al.</i> , 2022
População	Idem a Sas <i>et al.</i> , 2022 (60)	Pacientes com HP1 e doença renal avançada	Idem a Garrelfs <i>et al.</i> , 2021	Idem a Sas <i>et al.</i> , 2022 (60)
Intervenção e comparadores (n)	Lumasirana avaliado no <i>baseline</i> e 12 meses depois (n=18)	Lumasirana avaliado no <i>baseline</i> e 12 meses depois (n=21) Coorte A: pacientes não recebiam HD no início do estudo (n=6) Coorte B: Pacientes recebiam HD no início do estudo (n=15)	Lumasirana/lumasirana (n=24) Placebo/lumasirana (n=13)	Lumasirana avaliado no <i>baseline</i> e 30 meses depois (n=18)
Desfechos avaliados				
Variação da excreção urinária de oxalato	Variação percentual corrigida pela superfície corporal a partir do <i>baseline</i> até o mês seis e 12 – média (EP) • Após seis meses: -68,41 (5,60) • Após 12 meses: -63,23 (7,23)	Variação percentual corrigida pela superfície corporal a partir do <i>baseline</i> até o mês seis – média dos mínimos quadrados (EP [IC 95%]) • Coorte A: -10,6 (6,8 [-32,0 a 10,9])	Variação média percentual a partir do <i>baseline</i> – média (EP) • Lumasirana/lumasirana – após 36 meses: 63,5% (4,3) • Placebo/lumasirana – após 30 meses: 57,5% (10,7)	

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam Pharmaceuticals.

Autor, data	Hayes <i>et al.</i> , 2023 (75)	Michael <i>et al.</i> , 2023 (61)	Saland <i>et al.</i> , 2024 (58)	Frishberg <i>et al.</i> , 2024 (76)
	Variação absoluta corrigida pela superfície corporal do <i>baseline</i> até o mês seis e 12 – média (EP) • Após seis meses: -1,35 mmol/24h/1,73m² (0,08) • Após 12 meses: -1,24 mmol/24h/1,73m² (0,29)	• Coorte B: NA Variação absoluta corrigida pela superfície corporal do <i>baseline</i> até o mês seis - média dos mínimos quadrados (EP [IC 95%]) • Coorte A: -0,53 mmol/d/1,73m² (0,11 [-0,89 a -0,18]) • Coorte B: NA	Variação absoluta – média (EP) mmol/24h/1,73m² Lumasirana/lumasirana • Baseline: 1,81 (0,12) • Após 36 meses: 0,60 (0,05) Placebo/lumasirana • Baseline: 1,79 (0,19) • Após 36 meses: 0,60 (0,07)	
Variação da relação oxalato:creatinina na urina	Variação percentual na urina de amostra isolada a partir do <i>baseline</i> até o mês seis e 12 – média (EP) • Após seis meses: -71,7 (3,4) • Após 12 meses: -71,9 (3,2) Redução absoluta da relação oxalato:creatinina na urina de amostra isolada a partir do <i>baseline</i> até o mês seis - média dos quadrados mínimos – média (EP) • Após seis meses: -0,49 mmol/mmol (0,09) • Após 12 meses: -0,49 mmol/mmol (0,10)	Variação percentual a partir do <i>baseline</i> até o mês seis – média dos quadrados mínimos (EP [IC 95%]) • Coorte A: -39,5 (9,4 [-64,1 a -14,9]) • Coorte B: NA Redução absoluta da relação oxalato:creatinina na urina a partir do <i>baseline</i> até o mês seis - média dos mínimos quadrados mínimos – (EP [IC 95%]) • Coorte A: -0,188 mmol/mmol (0,016 [-0,229 a -0,147]) • Coorte B: NA	Variação percentual a partir do <i>baseline</i> até o mês 36 – média (EP) • Lumasirana/lumasirana: 63,6% (4,7) • Placebo/lumasirana: 62,6% (9,0)	Variação da média a partir do <i>baseline</i> até o mês 30 - média (EP) – mmol/mmol Baseline: 0,63 mmol/mmol Após 30 anos: 0,11 mmol/mmol

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam Pharmaceuticals.

Autor, data	Hayes <i>et al.</i> , 2023 (75)	Michael <i>et al.</i> , 2023 (61)	Saland <i>et al.</i> , 2024 (58)	Frishberg <i>et al.</i> , 2024 (76)
Variação nos níveis plasmáticos de oxalato	Variação percentual corrigida pela superfície corporal a partir do <i>baseline</i> até o mês seis e 12 – média (EP) • Após seis meses: -32,06 (6,71) • Após 12 meses: -47,14 (4,59) Variação absoluta corrigida pela superfície corporal do <i>baseline</i> até o mês seis e 12 – média (EP) • Após seis meses: -5,0 µmol/L (1,3) • Após 12 meses: -7,3 µmol/L (1,5)	Variação percentual corrigida pela superfície corporal a partir do <i>baseline</i> até o mês seis - média dos mínimos quadrados (EP [IC 95%]) • Coorte A: -33,3 (17,6[-81,8 a 15,2]) • Coorte B: -42,4 (4,0[-50,7 a -34,2]) Variação percentual da ASC_{0-24h} do oxalato plasmático entre sessões de diálise a partir do <i>baseline</i> até o mês seis - média dos mínimos quadrados (EP [IC 95%]) • Coorte A: NA • Coorte B: -41,4 (4,4 [-51,0 a -31,8]) Variação absoluta corrigida pela superfície corporal do <i>baseline</i> até o mês seis e 12 – média dos mínimos quadrados (EP [IC 95%]) • Coorte A: -35,3 (7,4 [-56,3 a -14,2])	Variação média a partir do <i>baseline</i> até o mês 36 – média (EP) µmol/l • Lumasirana/lumasirana: 9,9 (1,1) • Placebo/lumasirana: 10,5 (1,1)	Variação média a partir do <i>baseline</i> até o mês 30 – média (EP) µmol/l • Baseline: 13,2 • Após 36 meses: 6,3

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam Pharmaceuticals.

Autor, data	Hayes <i>et al.</i> , 2023 (75)	Michael <i>et al.</i> , 2023 (61)	Saland <i>et al.</i> , 2024 (58)	Frishberg <i>et al.</i> , 2024 (76)
		• Coorte B: -48,3 (3,6 [-55,9 a -40,8])		
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal	Porcentagem de pacientes - relação oxalato:creatinina em amostra de urina isolada no mês 12 – n (%) • Após 12 meses: 10 (56)	-	Oxalato em urina de 24h: • Lumasirana/lumasirana: 76% • Placebo/lumasirana: 92%	-
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato não superior ao limite superior da faixa normal	Porcentagem de pacientes - relação oxalato:creatinina em amostra de urina isolada no mês 12 – n (%) • Após 12 meses: 2 (11)	-	-	-
Função renal	TFG _e - variação a partir do baseline até o mês seis – média (EP) • Após 12 meses: -1,5 ml/min/1,73m² (4,4) TFG _e - variação a partir do baseline até o mês seis – porcentagem média (DP) • Após 12 meses: -0,9 (4,1)	TFG _e – média (DP) • <i>Baseline</i>: 19,8 ml/min/1,73m² (9,6) • Após mês seis: 16,4 ml/min/1,73m² (9,8)	TFG _e - variação a partir do baseline até o mês 36 – média (EP) • Lumasirana/lumasirana: -0,7 (1,8) ml/min/1,73m² • Placebo/lumasirana (após 30 meses): -7,3 (2,1) ml/min/1,73m²	TFG _e - variação a partir do baseline até o mês 36 – média (EP) ml/min/1,73m ² • <i>Baseline</i>: 112,8 (6,9) • Após 36 meses: 112,5 (6,7)
Eventos adversos	Eventos adverso que ocorreram em três ou mais pacientes – n (%) • Pirexia: 8 (44)	Eventos adversos mais frequentes – n (%) • Pirexia: 6 (29)	Eventos adversos mais frequentes – n (%)	Eventos adversos – n (%) • Pessoas com eventos adversos: 18 (100)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam Pharmaceuticals.

Autor, data	Hayes <i>et al.</i> , 2023 (75)	Michael <i>et al.</i> , 2023 (61)	Saland <i>et al.</i> , 2024 (58)	Frishberg <i>et al.</i> , 2024 (76)
	- Vômito: 5 (28) - Rinite: 4 (22) - Infecção do trato respiratório: 4 (22) - Reação no sítio de injeção: 3 (17)	- Reação no local de injeção: 5 (24) - Infecção relacionada ao dispositivo: 2 (10) - Diarreia: 2 (10) - Vômito: 2 (10)	- Reação no local de injeção: 19 (49) - Dor abdominal: 8 (21) - Dor de cabeça: 7 (18) - COVID-19: 6 (15) - Morte: 0	- Eventos adversos relacionados ao tratamento: 5 (28) - Eventos adversos que levaram a descontinuação: 0 - Eventos adversos sérios: 1 (6) - Eventos adversos graves: 0 - Morte: 0

Fonte: elaboração própria. ASC: área sob a curva; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; HP1: hiperoxalúria primária do tipo 1; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; n: número; NA: não se aplica; HD: hemodiálise.



CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam Pharmaceuticals.

Estudo ILLUMINATE-A

Garrelfs, 2021 – NCT03681184

Garrelfs *et al.*, 2021 (45) realizaram um ECR de fase III multicêntrico duplo-cego, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do lumasirana em pacientes adultos e pediátricos (≥ 6 anos) com HP1 em comparação com placebo.

Foram incluídos no estudo pacientes com HP1 a partir de seis anos de idade, com diagnóstico confirmado por análise genética, TFGe de ao menos 30 ml/1,73m², excreção urinária de oxalato de ao menos 0,70 mmol/24 horas/1,73m² e nenhuma evidência de oxalose sistêmica extra renal determinada pelos pesquisadores. Todos os pacientes permaneceram até o mês 12 do estudo utilizando o tratamento padrão para HP1 (hiper-hidratação, inibidores de cristalização, piridoxina ou a combinação desses tratamentos).

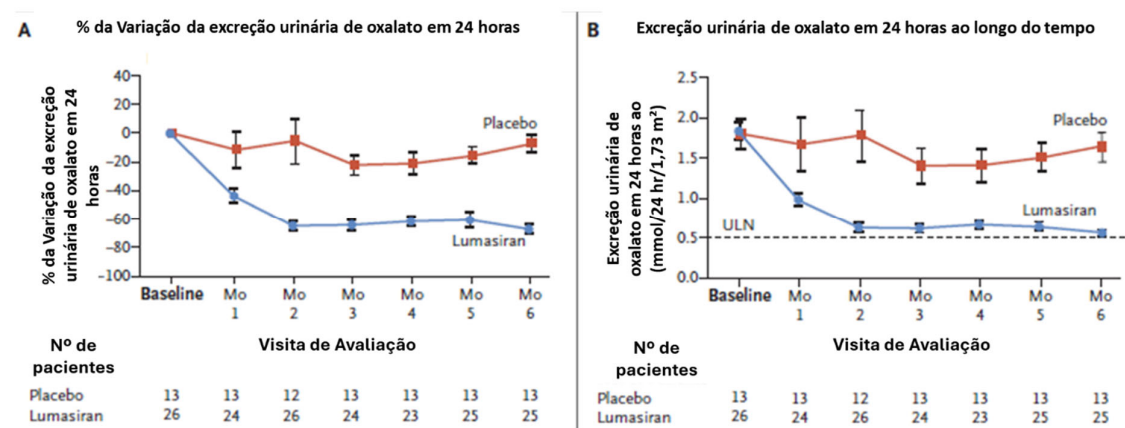
Os pacientes foram alocados aleatoriamente em uma proporção de 2:1 para receber lumasirana ou placebo por via subcutânea durante seis meses, após os quais todos os pacientes receberiam lumasirana em um período de extensão de até 54 meses. Lumasirana (3 mg por quilograma de peso corporal) ou placebo foi administrado uma vez por mês por três doses, seguido por doses de manutenção administradas uma vez a cada 3 meses, começando um mês após a última dose de carga. A randomização foi estratificada de acordo com a excreção média de oxalato urinário ($>1,70$ ou $\leq 1,70$ mmol por 24 horas por 1,73 m²), que foi avaliada com o uso das duas primeiras amostras de urina de 24 horas válidas do *baseline*.

Foi definido como desfecho primário o percentual de variação do *baseline* até o mês seis na excreção urinária de oxalato em 24 horas, corrigida pela área de superfície corporal. Os desfechos secundários foram variação a relação oxalato:creatinina na urina de 24 horas, variação nos níveis plasmáticos de oxalato, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior ao limite superior da faixa normal, taxa de filtração glomerular. A ocorrência de eventos adversos (EAs) foi avaliada como desfecho de segurança.

Foram incluídos 39 pacientes, sendo 26 no grupo da lumasirana e 13 no grupo placebo. As características do *baseline* foram similares entre os grupos.

Os pacientes em uso de lumasirana apresentaram melhora significativa na excreção urinária de oxalato, com diminuição sustentada. A variação percentual na excreção urinária de oxalato em 24 horas, do *baseline* até o mês seis, na comparação de lumasirana com o placebo foi de -53,5% (IC95%: -62,3 a -44,8), p-valor <0,001. A mudança percentual média dos mínimos quadrados desde o *baseline* foi de -65,4% no grupo lumasirana e -11,8% no grupo placebo (Figura 8).

Figura 8. Excreção urinária de oxalato em 24 horas. A) Porcentagem da variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas. B) Excreção urinária de oxalato em 24 horas ao longo do tempo.



Fonte: Adaptado de Garrelfs et al., 2021. (45)

A diferença média dos mínimos quadrados na variação absoluta da excreção urinária de oxalato em 24 horas, do *baseline* até o mês seis, foi de -0,98 mmol/24 horas/1,73 m² (IC 95%: -1,18 a -0,77), p-valor <0,001. No grupo lumasirana houve variação média de -1,24 mmol/24 horas/1,73 m² (IC 95% -1,37 a -1,12) e no grupo placebo, -0,27 mmol/24 horas/1,73 m² (IC 95% -0,44 a -0,10). Os pacientes em uso de lumasirana apresentaram melhora significativa na variação absoluta da excreção urinária de oxalato em 24 horas.

A diferença média dos mínimos quadrados (lumasirana menos placebo) na mudança percentual na razão oxalato:creatinina urinária de 24 horas, do *baseline* até o mês seis, foi de -51,8 pontos percentuais (IC 95%, -64,3 a -39,3), p-valor<0,001. No grupo lumasirana houve variação média de -62,5% (IC 95% -70,7 a -54,4) e no grupo placebo, -10,8% (IC 95% -21,6 a 0,0). A diminuição

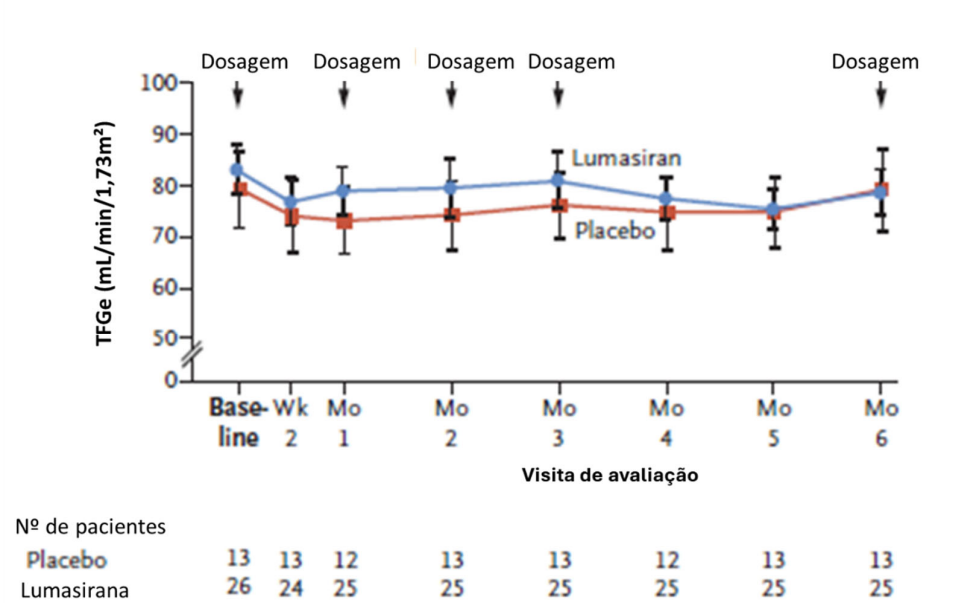
da razão creatinina-oxalato foi maior entre os pacientes que usaram lumasirana do que os que utilizaram placebo.

A diminuição dos níveis plasmáticos de oxalato de cálcio foi significativamente maior entre os pacientes do grupo lumasirana na comparação com o grupo placebo. Entre os 33 pacientes com um nível de oxalato plasmático na linha de base de pelo menos 1,5 vezes o limite inferior de quantificação, a diferença média dos mínimos quadrados na mudança percentual no nível de oxalato plasmático do *baseline* até o mês seis foi de -39,5% (IC95% -50,1 a -28,9), p-valor <0,001 e a diferença média dos mínimos quadrados na mudança absoluta no nível de oxalato plasmático da linha de base até o mês 6 foi de -8,7 μmol por litro (IC 95% -11,5 a -6,0), p<0,001. Os pacientes que utilizaram lumasirana tiveram uma diminuição maior da concentração plasmática de oxalato do que aquelas que utilizaram placebo.

No mês seis, 84% dos pacientes tratados com lumasirana apresentaram níveis de oxalato na urina de 24 horas não superiores a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal, em comparação com 0% dos pacientes que receberam placebo (p-valor <0,001); além disso, 52% dos pacientes tratados com lumasirana apresentaram níveis de oxalato na urina de 24 horas iguais ou inferiores ao limite superior da faixa normal, em comparação com 0% dos pacientes que receberam placebo (p-valor = 0,001).

Quanto à função renal, a TFGe permaneceu estável em ambos os grupos durante o período de tratamento de seis meses (Figura 9), indicando preservação da função renal, sem progressão da doença.

Figura 9. Valores de TFGe a partir do *baseline* até o mês seis.



Fonte: Adaptado de Garrels et al., 2021 (45). TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; wk: semana; mo: mês.

Em relação aos desfechos de segurança, no total, 85% dos pacientes tratados com lumasirana e 69% dos pacientes que receberam placebo relataram EAs, todos foram de gravidade leve ou moderada. Não houve EAs graves ou sérios, nem óbitos. Um paciente em uso de lumasirana descontinuou o tratamento devido a fadiga e distúrbio de atenção. Os EAs mais comuns que ocorreram com mais frequência com o uso lumasirana do que com placebo foram as reações no local da injeção, 38% no grupo lumasirana e 0% no grupo placebo. Os eventos que ocorreram em $\geq 10\%$ dos pacientes de cada grupos foram reações no local de injeção, cefaleia, rinite e infecção do trato respiratório superior Tabela 16.

Tabela 16. Desfechos de segurança.

Evento Adverso	Lumasirana (n = 26)	Placebo (n = 13)
Reações no local de injeção	10 (38%)	0
Cefaleia	3 (12%)	3 (23%)
Rinite	2 (8%)	2 (15%)
Infecção do trato respiratório superior	2 (8%)	2 (15%)

Fonte: Adaptado de Garrelf et al., 2021. (45)

Por fim, foi realizada uma análise dos desfechos exploratórios. Para avaliação preliminar do potencial atividade modificadora da doença foi realizada ultrassonografia renal para avaliar a nefrocalcinose. Entre os pacientes com resultados de ultrassonografia renal tanto no início do estudo quanto no 6º mês, houve melhora no grau de nefrocalcinose em 3 de 22 pacientes no grupo lumasirana, em comparação com 0 de 12 no grupo placebo. O grau de nefrocalcinose piorou em 1 de 12 pacientes no grupo placebo, em comparação com nenhum paciente no grupo lumasirana.

A taxa calculada de eventos de pedras nos rins no grupo de lumasirana diminuiu de uma taxa de 3,19 por pessoa-ano (IC 95%, 2,57 a 3,96) nos 12 meses antes do consentimento ser obtido para uma taxa de 1,09 por pessoa-ano (IC 95%, 0,63 a 1,87) durante o período de tratamento. No grupo placebo, as taxas de eventos de pedras nos rins permaneceram estáveis, com uma taxa de 0,54 por pessoa-ano (IC 95%, 0,26 a 1,13) nos 12 meses antes do consentimento ser obtido e uma de 0,66 por pessoa-ano (IC 95%, 0,25 a 1,76) durante o período de tratamento.

Lumasirana apresentou maior eficácia na redução dos níveis urinários e plasmáticos de oxalato quando comparado ao placebo. Ao longo dos seis meses de avaliação, a função renal permaneceu estável com o uso de lumasirana. Além disso, o medicamento apresentou um perfil de segurança adequado.

Hulton, 2022 – análise de extensão do ILLUMINATE-A

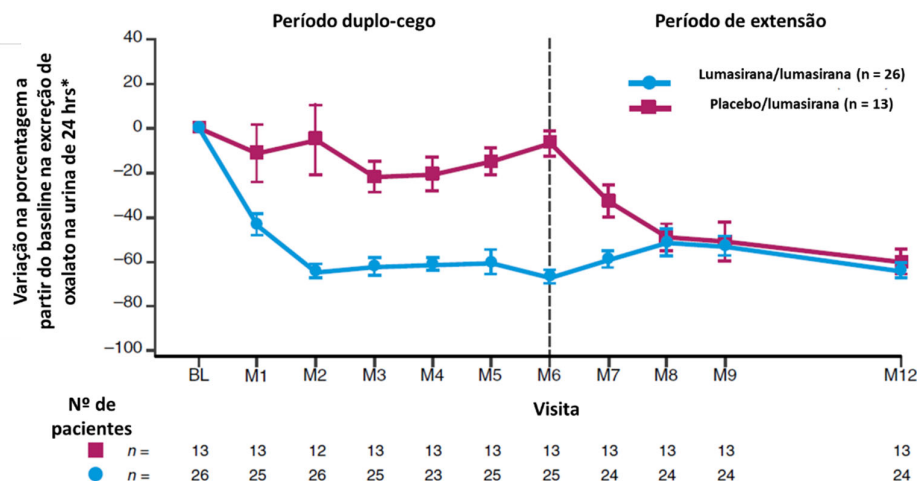
Hulton *et al.*, 2022 (74) realizaram a análise de extensão do ECR ILLUMINATE-A com objetivo de avaliar os dados até o mês 12, incluindo pacientes que após os seis meses de acompanhamento continuaram com lumasirana ou trocaram do placebo para lumasirana.

Durante a fase de extensão, investigadores e pacientes foram cegados até que o último paciente completasse as avaliações na visita do mês nove. Todos os pacientes que entraram na fase de extensão inicialmente receberam tratamento mensal cego: pacientes alocados no grupo placebo receberam doses de carga de lumasirana 3,0 mg/kg nos meses seis, sete e oito, e pacientes randomizados alocados no grupo lumasirana receberam uma dose de manutenção de lumasirana 3,0 mg/kg no mês seis e placebo nos meses sete e oito. A partir do mês nove em diante, todos os pacientes receberam lumasirana 3,0 mg/kg a cada três meses (doses de manutenção). Os desfechos avaliados foram os mesmos definidos para Garrelfs *et al.*, 2022 (74).

Dos 39 pacientes que iniciaram o estudo, 24 continuaram a receber lumasirana na fase de extensão e 13 trocaram do placebo para lumasirana.

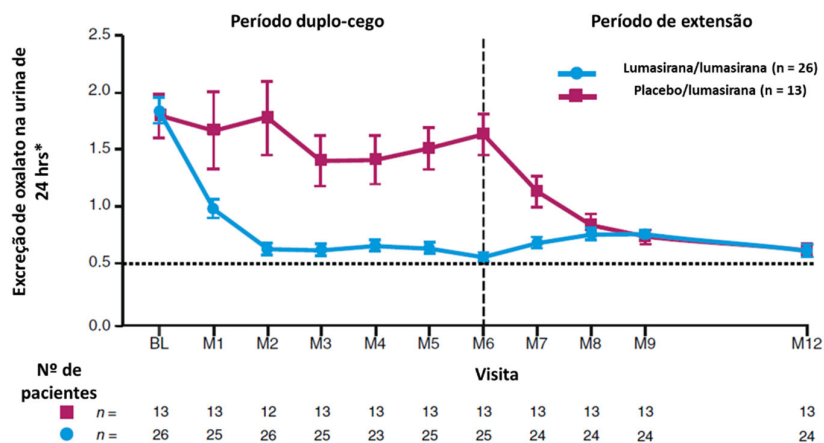
O tratamento a longo prazo com lumasirana levou a uma redução sustentada nos níveis de oxalato urinário de 24 horas. No grupo lumasirana/lumasirana, a redução média (Erro Padrão) percentual da variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas em relação ao *baseline* foi de 66,9% (3,1) no mês seis e de 64,1% (3,3) no mês 12. O grupo placebo/lumasirana teve uma redução média (EP) percentual de 57,3% (4,9) no mês 12, após seis meses de tratamento com lumasirana (Figura 10 e Figura 11).

Figura 10. Variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas em relação ao *baseline*.



Fonte: adaptado de Hulton et al., 2022. (74) *Corrigido pela superfície corporal

Figura 11. Excreção de oxalato na urina de 24 horas.



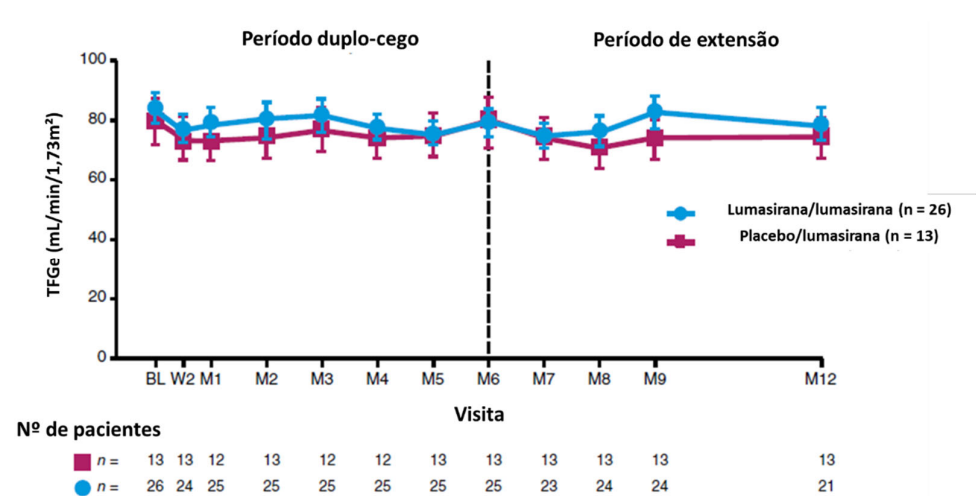
Fonte: adaptado de Hulton et al., 2022. (74) *Corrigido pela superfície corporal.

As reduções nas proporções de oxalato:creatinina na urina de 24 horas, em relação ao *baseline*, foram sustentadas no grupo lumasirana/lumasirana, com uma média (EP) de 66,2% (2,8) após seis meses de tratamento e 62,9% (3,1) após 12 meses de tratamento. No grupo placebo/lumasirana, as proporções de oxalato:creatinina na urina de 24 horas foram reduzidas em uma média (EP) de 54,3% (4,7) após seis meses de tratamento com lumasirana.

Os pacientes inicialmente randomizados para lumasirana (grupo lumasirana/lumasirana) mantiveram sua redução em relação ao início nos níveis de oxalato plasmático no mês seis e no mês 12 (redução média [EP] de 36,9% [4,9] e 35,0% [6,1], respectivamente). Aqueles inicialmente randomizados para placebo que mudaram para lumasirana (grupo placebo/lumasirana) tiveram um curso temporal e magnitude de redução do oxalato plasmático semelhantes (redução média [EP] após 6 meses de tratamento com lumasirana de 48,9% [5,1]). A proporção de pacientes que atingiram quase a normalização ou a normalização da excreção urinária de oxalato em 24 horas foi mantida no tratamento de longo prazo com a lumasirana. A porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal foi de 84% entre os pacientes do grupo lumasirana/lumasirana até o mês seis e 87,5% até o mês 12. A porcentagem entre os pacientes do grupo placebo/lumasirana foi de 76,9% até o mês 12.

Não houve variação na função renal ao longo dos 12 meses de acompanhamento, a TFGe foi similar nos grupos lumasirana/lumasirana e placebo/lumasirana e permaneceu estável durante o curso do tratamento com lumasirana (Figura 12). Observa-se a preservação da função renal associada ao uso de lumasirana, o que implica em melhor prognóstico para a saúde renal do paciente com HP1.

Figura 12. Valores de TFGe a partir do *baseline* até o mês seis.



EAs foram relatados em 33 (85%) pacientes, a maioria deles foi de gravidade leve. Houve um paciente que teve um EA grave de uroseps durante a fase de extensão, esta ocorrência foi considerada não relacionada ao uso de lumasirana. Os EAs mais relatados foram reações no local da injeção, dor abdominal, dor de cabeça, rinite e infecção do trato respiratório superior. No geral, o lumasirana apresentou um perfil de segurança aceitável.

Para os desfechos exploratórios, a taxa de eventos de pedra nos rins reduziu de 3,19 por pessoa-ano, durante os 12 meses anteriores ao início do estudo, para 0,80 por pessoa-ano no grupo lumasirana/lumasirana, desde o Dia 1 aos 24 meses (24 meses de tratamento lumasirana). No grupo placebo/lumasirana, a taxa de eventos de pedras nos rins diminuiu de 0,54 por pessoa-ano, durante os 12 meses anteriores ao início do estudo, para 0,28 por pessoa-ano no grupo lumasirana/lumasirana, entre o mês 6 a 24 (18 meses de tratamento lumasirana).

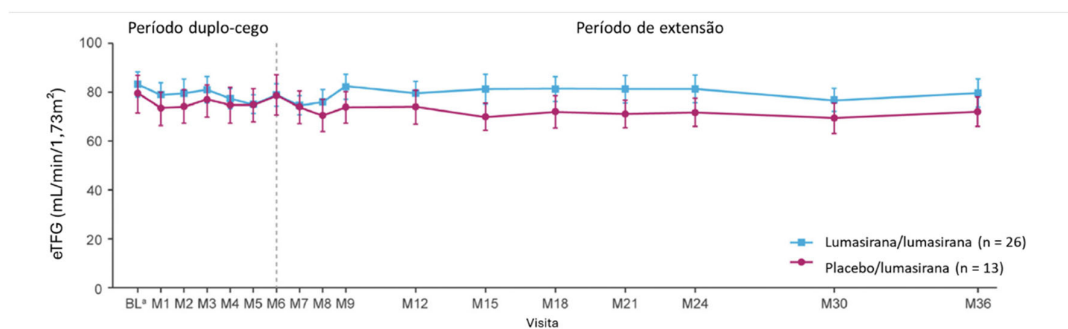
O estudo demonstrou que o tratamento de 12 meses com lumasirana para pessoas com HP1 possui eficácia sustentada com um perfil de segurança adequado. Os pacientes que passaram do placebo para o tratamento com lumasirana apresentaram um perfil de eficácia semelhante ao observado na coorte de tratamento original, revelando o benefício terapêutico robusto do lumasirana. Destaca-se a preservação da função renal ao longo do tempo de acompanhamento, comprovando a eficácia do lumasirana em manter a TFG_e ao longo tempo.

Saland, 2024 – análise de extensão do ILLUMINATE-A

Saland *et al.*, 2024 (58) relataram os resultados de 36 meses de acompanhamento das pessoas com HP1 em uso de lumasirana do estudo ILLUMINATE-A. O objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do lumasirana em longo prazo, e verificar a preservação da função renal ao decorrer do tempo com o uso de lumasirana.

Foi verificado que a TFG_e permaneceu estável, indicando a preservação da função renal dos pacientes que utilizaram lumasirana por 36 meses. Os autores verificaram que a variação da TFG_e a partir do *baseline* até o mês 36 foi -0,7 (EP 1,8) ml/min/1,73m² no grupo lumasirana/lumasirana e -7,3 (EP 2,1) no grupo placebo/lumasirana, do *baseline* até o mês 30 (Figura 13). A preservação da função renal ao longo dos 36 meses relaciona-se com a redução do nível de oxalato urinário, uma vez que valores acima do normal causam inflamação intersticial, fibrose e contribuem para o desenvolvimento de DRC. (44)

Figura 13. Estabilização da função renal após 36 meses

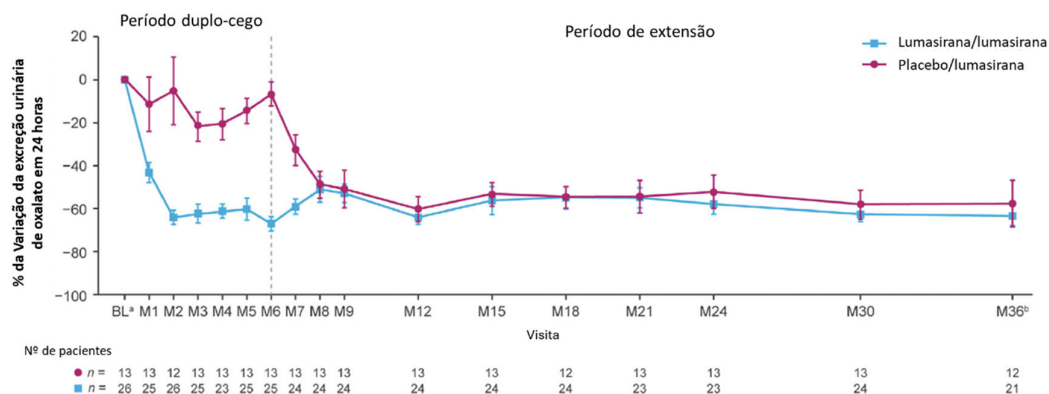


Fonte: Adaptado de Saland *et al.*, 2024. (58)

Destaca-se que a função renal, medida pelo TFGe, permaneceu estável durante o tratamento com lumasirana, mesmo para pacientes com doença renal crônica estágio 3 (TFGe de 30 a <60 ml/min por 1,73 m²) no *baseline*. Pacientes que tinham um TFGe normal (≥ 90 ml/min por 1,73 m²) no início apresentaram um TFGe relativamente estável após 30 meses de tratamento com lumasirana (variação de 82,5 a 136,5 no mês 30). As taxas esperadas de diminuição do TFGe são maiores em pacientes com HP1 com doença renal crônica mais grave, com mudanças anuais médias relatadas do TFGe variando de 2,3 ml/min por 1,73 m² por ano no estágio 2 de doença renal crônica a 16,6 ml/min por 1,73 m² por ano no estágio 4 de doença renal crônica, ao longo de um tempo médio de acompanhamento de 15,6 anos.

Além disso, foi observado a sustentação da redução dos níveis de oxalato urinário de 24 horas. No mês 36, a porcentagem média de redução a partir do *baseline* foi 63,5% (EP 4,3) no grupo lumasirana/lumasirana (após 36 meses de tratamento com lumasirana) e 57,5% (EP 10,7) no grupo placebo/lumasirana (após 30 meses de tratamento com lumasirana) (Figura 14). A média de oxalato urinário em 24 horas reduziu de 1,84 (EP 0,12) mmol/24h /1,73m² no *baseline* para 0,60 mmol/24h /1,73m² (EP 0,05) no mês 36, no grupo lumasirana/lumasirana. Para o grupo placebo/lumasirana a redução foi de 1,79 mmol/24h /1,73m² (EP 0,19) para 0,60 (EP 0,07).

Figura 14. Variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas em 36 meses.



Fonte: adaptado de Saland *et al.*, 2024 (58)

Houve redução sustentada na proporção de oxalato:creatinina na urina de 24 horas. A redução média a partir do *baseline* foi de 63,6% (EP 4,7) no mês 36 no grupo lumasirana/lumasirana, e 62,6% (EP 9,0) no grupo placebo/lumasirana.

A concentração média oxalato plasmáticos no mês 36 foi de 9,9 (EP 1,1) mmol/l no grupo lumasirana/lumasirana (redução de 36% em relação ao *baseline*) e de 10,5 (EP 1,1) mmol/l no grupo placebo/lumasirana (redução de 35% em relação ao *baseline*).

Quanto aos EAs, foi verificado que 36 participantes do estudo (92%) tiveram algum evento. Os EAs mais comuns (relatados em $\geq 15\%$ dos pacientes durante o tratamento com lumasirana) foram reações no local de injeção (49%), dor abdominal (21%), dor de cabeça (18%) e COVID-19 (15%). Quatro pacientes (10%) apresentaram EAs sérios, e dois (5%) tiveram EAs graves e três (8%) descontinuaram o tratamento devido aos EAs. Nenhum evento sério ou grave foi considerado relacionado ao tratamento com lumasirana. Não foram verificados óbitos.

Na análise de desfechos exploratórios, foi observado uma redução na taxa de eventos de pedras renais em todos os pacientes que utilizaram lumasirana de 2,31 (IC95% 1,88 a 2,84) por pessoa-ano nos 12 meses antes da entrada no estudo para 0,60 (IC95% 0,46 a 0,77) por pessoa-ano durante o tratamento com lumasirana. A nefrocalcinose medular permaneceu estável ou melhorou aos 36 meses. No grupo lumasirana/lumasirana, 50% dos pacientes permaneceram estáveis, 39% melhoraram e 11% pioraram; no grupo placebo/lumasirana, 36% permaneceram estáveis, 55% melhoraram e 9% pioraram. Aproximadamente um terço dos pacientes apresentou melhora até a resolução completa (33% no grupo lumasirana/lumasirana; 36% no grupo placebo/lumasirana). A partir desses dados conclui-se que o efeito de longo prazo de

redução de oxalato do lumasirana estabiliza ou melhora a nefrocalcinose e reduz a ocorrência de cálculos renais.

O uso de lumasirana ao longo de 36 meses demonstrou a preservação da função renal em pacientes com HP1 e eficácia em reduzir os níveis urinários e plasmáticos de oxalato nesses pacientes. O lumasirana apresentou um perfil de segurança adequado, uma vez que não foram observados eventos sérios e graves relacionados ao tratamento, demonstrando ser uma alternativa terapêutica comprovadamente segura até três anos de uso.

Estudo ILLUMINATE-B

Sas, 2022 - NCT03905694

Sas *et al.*, 2022 (60) realizaram um ensaio clínico de fase III aberto de braço único multicêntrico com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de lumasirana em crianças com HP1 menores de seis anos.

Foram incluídas no estudo, crianças menores de seis anos com HP1 com diagnóstico confirmado geneticamente e com a relação oxalato:creatinina maior que o limite superior normal. Os pacientes deveriam ter a TFGe $>45 \text{ ml/mon}/1,73\text{m}^2$ se maiores de 12 meses ou creatinina sérica normal se menor de 12 meses, sem evidência clínica de oxalose sistêmica extra renal. Todos os pacientes continuaram com as terapias padrão ao longo do estudo, incluindo hiper-hidratação, inibidores de cristalização e/ou terapia com piridoxina.

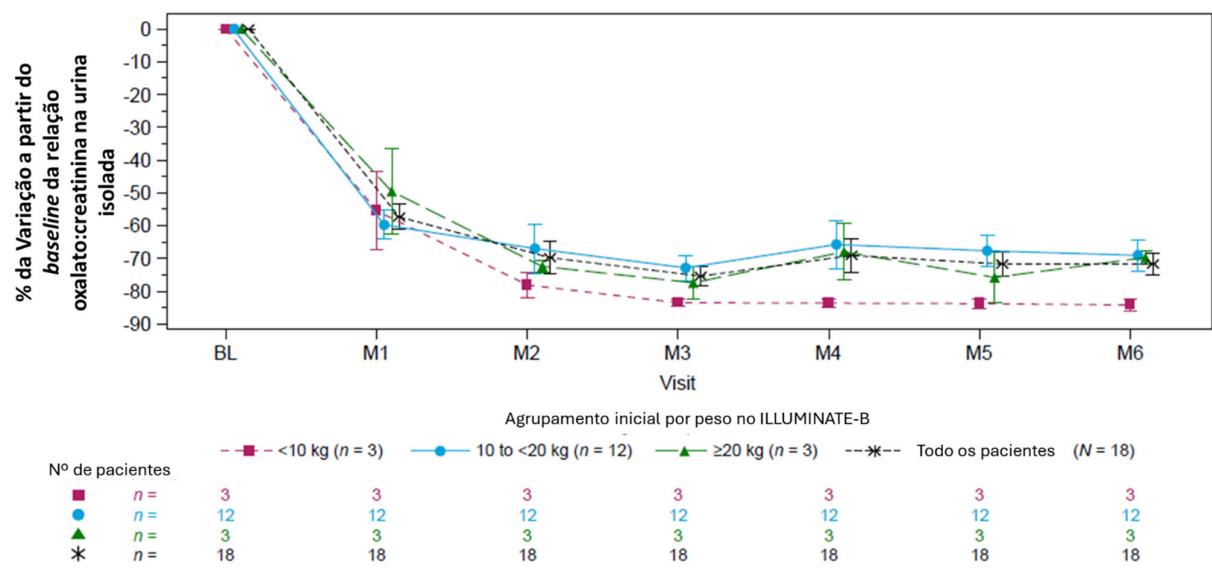
Todos os participantes do estudo utilizaram lumasirana. O medicamento foi administrado por via subcutânea em três regimes baseados no peso corporal. Crianças que pesavam menos de 10 kg receberam 6 mg/kg mensalmente por três vezes, seguidos de 3 mg/kg mensalmente. Crianças que pesavam de 10 a menos de 20 kg receberam 6 mg/kg mensalmente por três vezes, seguidos de 6 mg/kg trimestralmente. E crianças que pesavam mais de 20 kg receberam 3 mg/kg mensalmente por três vezes, seguidos de 3 mg/kg trimestralmente.

O desfecho primário foi a alteração percentual na relação oxalato:creatinina na urina a partir do *baseline* até o mês seis a partir da coleta aleatória de urina. Os desfechos secundários foram variação nos níveis plasmáticos de oxalato, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em amostra de urina isolada não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal,

porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em amostra isolada de urina não superior ao limite superior da faixa normal, função renal e EAs.

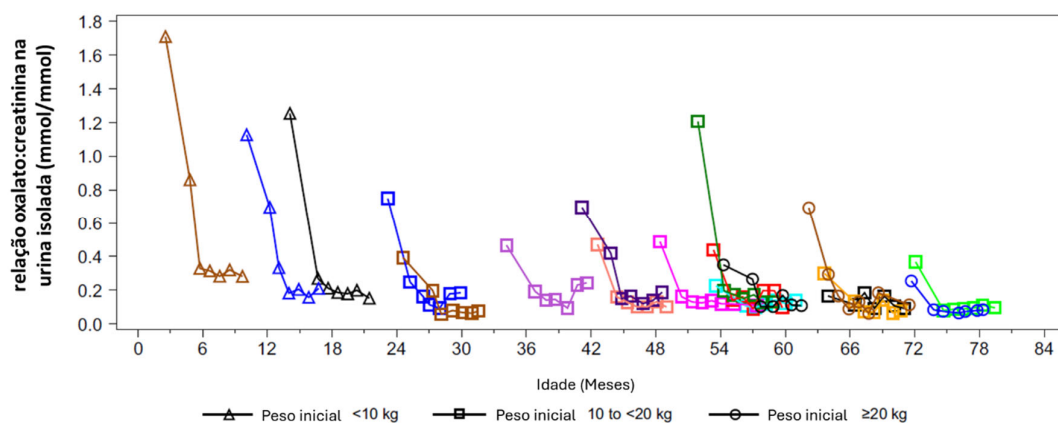
Foram incluídos 18 pacientes com características de *baseline* semelhantes. Foi verificado uma variação de -72% (EP:2,7 [IC95% -66,4 a -77,5]) no percentual da relação oxalato:creatinina na urina após o uso de lumasirana em comparação com o *baseline* (Figura 15). A variação absoluta da média dos mínimos quadrados deste mesmo parâmetro foi de -0,49 mmol/mmol (EP:0,01 [IC 95% -0,52 a -0,46]). O que evidencia a eficácia do lumasirana em reduzir a relação oxalato:creatinina em crianças (Figura 16).

Figura 15. Porcentagem da variação a partir do *baseline* da relação oxalato:creatinina na amostra isolada de urina.



Fonte: Adaptado de Sas et al., 2022. (60).

Figura 16. Relação oxalato:creatinina na amostra isolada de urina.



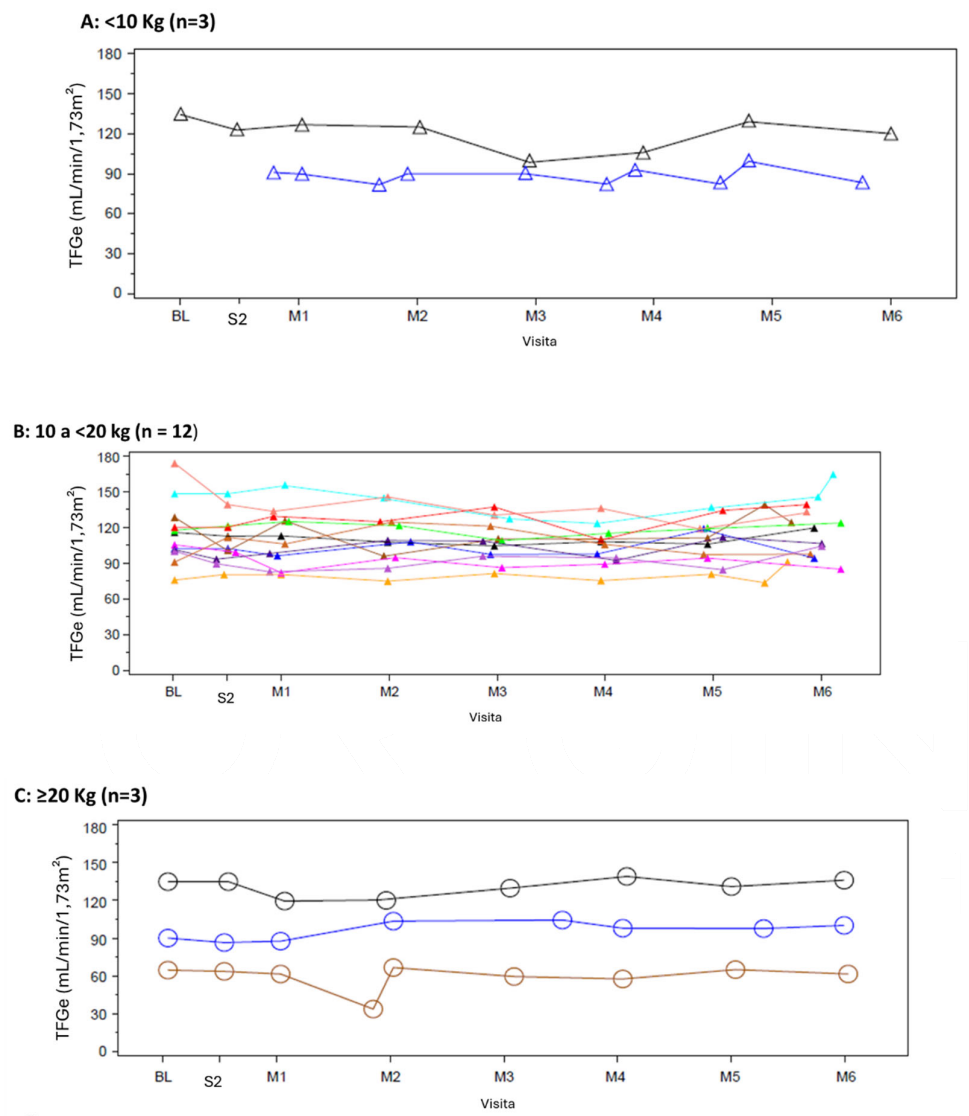
Fonte: Adaptado de Sas et al., 2022. (60).

Após o uso de lumasirana os níveis plasmáticos de oxalato variaram -31,7% (EP: 3,8 [IC95% -39,5 a -23,9]). A variação absoluta da média dos mínimos quadrados deste mesmo parâmetro foi de -5,2 mmol/24h/1,73m² (EP: 0,5 [IC 95% -6,2 a -4,2]). A partir desse resultado foi demonstrado a eficácia do lumasirana em reduzir os níveis plasmáticos de oxalato.

A porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal após o uso de lumasirana foi 50% (n=9) e porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior ao limite superior da faixa normal foi 6% (n=1).

Quanto a função renal, foi verificado após o uso de lumasirana uma variação média de -0,3 ml/24h/1,72m² (desvio padrão (DP): 15) na TFGe, que corresponde a uma redução percentual média de 0,9% (DP: 12). Dessa forma, a função renal foi mantida com o uso de lumasirana ao longo de seis meses (Figura 17).

Figura 17. Valores de TFGe de cada paciente do estudo ILLUMINATE B com o de lumasirana.



Fonte: adaptado de Sas *et al.*, 2022. (60)

EAs foram observados em todos os pacientes do estudo (n=18). Não ocorreram mortes ou EAs graves com o uso de lumasirana. EAs considerados relacionados ao lumasirana pelos pesquisadores foram relatados em 3 (17%) pacientes (reações leves e transitórias no local da injeção em 2 pacientes e dor de cabeça em 1 paciente) (Tabela 17).

Tabela 17. Eventos adversos de lumasirana no estudo ILLUMINATE-B.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

	Número de pacientes, n (%)			
	<10 kg, n = 3	10 a <20kg, n = 12	≥20 kg, n = 3	Todos tratados
Eventos adversos	3 (100)	12 (100)	3 (100)	18 (100)
Eventos adversos ocorrendo em ≥3 pacientes				
Pirexia	1 (33)	4 (33)	1 (33)	6 (33)
Rinite	1 (33)	3 (25)	0	4 (22)
Infecção do trato respiratório superior	0	2 (17)	1 (33)	3 (17)
Vômito	1 (33)	2 (17)	0	3 (17)
Eventos que levaram a descontinuação	0	0	0	0
Eventos adversos que levaram à retirada do estudo	0	0	0	0
Mortes	0	0	0	0
Eventos adversos sérios	0	0	1 (33)	0
Eventos adversos graves	0	0	0	0

Fonte: Adaptado de Sas et al., 2022. (60)

Os autores concluíram que lumasirana demonstrou ser eficaz e segura para o tratamento de HP1 em crianças menores que seis anos. Ao longo dos seis meses de acompanhamento, o lumasirana foi eficaz na preservação da função renal desses pacientes.

Hayes, 2023 – análise de extensão do ILLUMINATE-B

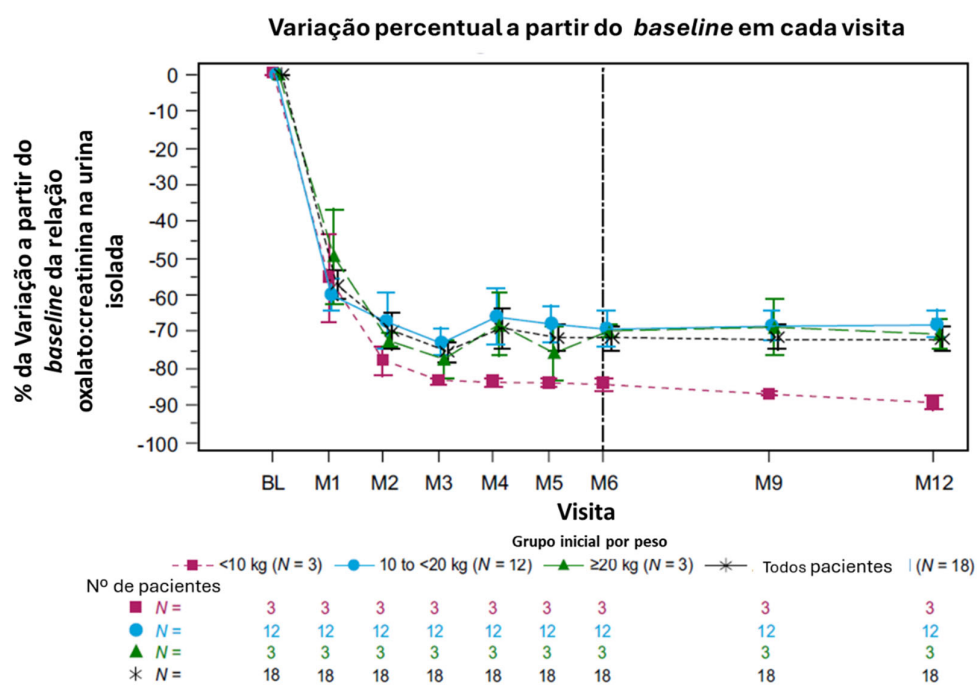
Hayes *et al.*, 2023 (75) relataram uma análise de extensão por mais seis meses do estudo ILLUMINATE-B publicado previamente por Sas *et al.*, 2022. (60)

Foi definido como desfecho primário dessa análise a variação da relação oxalato:creatinina na urina. Como desfechos secundários foram relatados variação da excreção urinária de oxalato, variação nos níveis plasmáticos de oxalato, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal, porcentagem de

pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior ao limite superior da faixa normal, função renal e EAs.

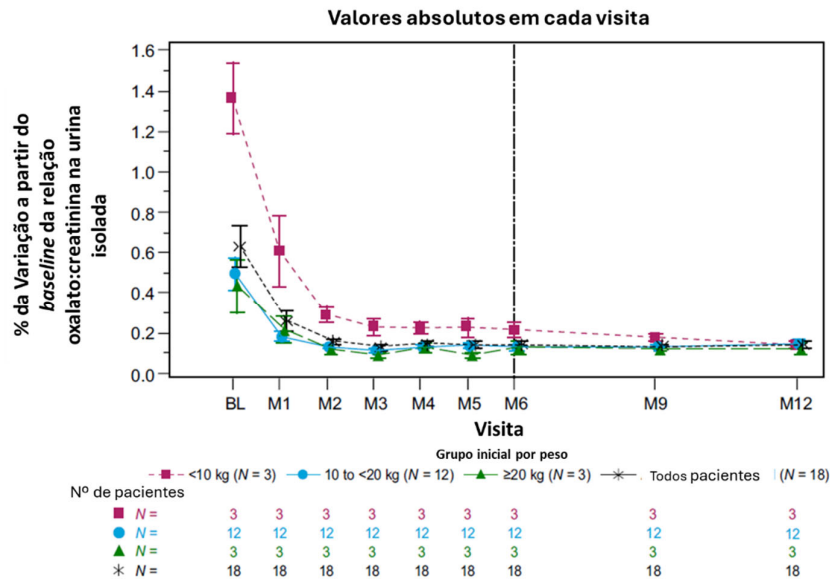
Nessa análise foram incluídos os 18 pacientes. Foi verificado que após 12 meses de uso de lumasirana houve uma redução na relação oxalato:creatinina na urina correspondente a uma média de 71,7% (EP:3,4) em relação ao *baseline* (Figura 18). A redução absoluta da média dos mínimos quadrados deste mesmo parâmetro foi de 0,49 mmol/mmol (EP: 0,10). Esse resultado demonstra a eficácia do lumasirana em manter a redução da relação oxalato:creatinina em longo prazo (Figura 19).

Figura 18. Porcentagem da variação a partir do *baseline* da relação oxalato:creatinina na urina de amostra isolada.



Fonte: Adaptado de Hayes et al., 2023. (75)

Figura 19. Relação oxalato:creatinina na urina de amostra isolada.



Fonte: Adaptado de Hayes et al., 2023. (75)

A redução da excreção urinária de oxalato em 24 horas corrigida pela superfície corporal foi verificada após 12 meses de uso de lumasirana. Houve uma redução correspondente a um média percentual de 63,23 (EP:7,23). A redução absoluta da média dos quadrados mínimos deste mesmo parâmetro foi de 1,24 mmol/24h/1,73m² (EP: 0,29). Esse resultado demonstra a eficácia do lumasirana em reduzir a excreção urinária de oxalato em 12 meses.

A porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal após 12 meses de uso de lumasirana foi 56% (n=10) e a porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior ao limite superior da faixa normal foi 11% (n=2).

Após 12 meses de uso de lumasirana os níveis plasmáticos de oxalato reduziram 47,14% (EP: 4,59). A redução absoluta da média dos quadrados mínimos deste mesmo parâmetro foi de 7,3 µmol/L (EP: 1,5). A partir desse resultado foi demonstrado a eficácia do lumasirana em reduzir os níveis plasmáticos de oxalato.

Quanto à função renal, foi verificado após 12 meses de uso de lumasirana uma redução média de 1,5 ml/24h/1,72m² (DP: 15) na TFGe, que corresponde a uma redução percentual média de

0,9% (DP: 4,1). Foi observada a preservação da função renal ao longo de 12 meses de uso de lumasirana em crianças com HP1 menores de seis anos.

Todos os pacientes relataram a ocorrência de EAs (n=18). Todos os EAs foram leves ou moderados em gravidade; nenhum EA grave foi relatado. Os EAs relatados em ≥ 3 pacientes foram pirexia (n=8; 44%), vômito (n=5; 28%), rinite (n=4; 22%), infecção do trato respiratório superior (n=4; 22%) e reação no local da injeção (n=3; 17%). Lumasirana demonstrou um perfil de segurança adequado em crianças após 12 meses de uso.

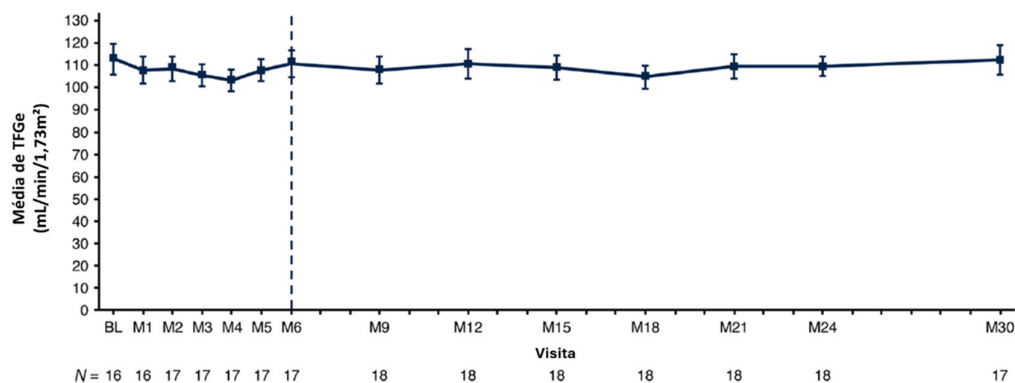
A análise de 12 meses de uso de lumasirana demonstrou redução sustentada nos níveis urinários e plasmáticos de oxalato em crianças abaixo de seis anos. Além disso, foi verificado um perfil de segurança aceitável relacionado ao tratamento com lumasirana.

Frishberg, 2023 – análise de extensão do ILLUMINATE-B

Fishberg *et al.*, 2024 (76) relataram uma análise de extensão de 30 meses do estudo ILLUMINATE-B publicado previamente por Sas *et al.*, 2022. (60) Os desfechos avaliados foram os mesmos das análises anteriores desse estudo. A eficácia e segurança do lumasirana em longo prazo foi avaliada em todos os 18 pacientes que participaram das avaliações anteriores do estudo ILLUMINATE-B.

Foi verificado que a TFGe permaneceu estável, indicando a preservação da função renal das pessoas que utilizaram lumasirana por 30 meses. No *baseline*, a média de TFGe era 112,8 (EP 6,9) ml/min/1,73m² e, no mês 30, 112,5 (EP 6,7) ml/min/1,73m² (Figura 20).

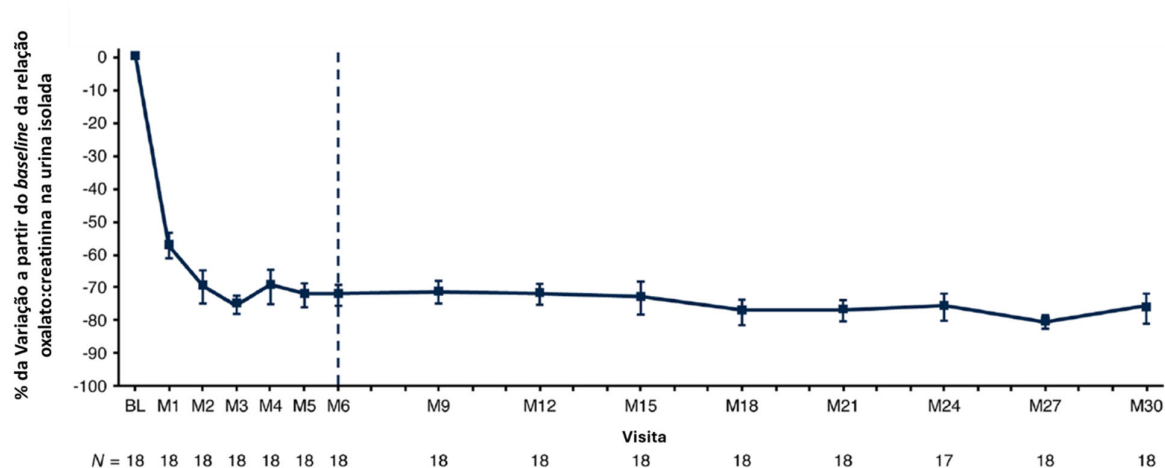
Figura 20. Preservação da função renal ao longo de 30 meses.



Fonte: adaptado de Frishberg et al., 2024. (76)

A média da proporção urina:oxalato em amostra isolada de urina diminuiu de 0,63 mmol/mmol no início do estudo para 0,11 mmol/mmol no mês 30, a média da variação percentual em relação ao baseline foi de -75,8% (EP da média 4,5%). A média de oxalato plasmático diminuiu de 13,2 μ mol/L no *baseline* para 6,3 μ mol/L no mês 30, a média da mudança percentual em relação à *baseline* foi de -42,5% (6,0%).

Figura 21. Variação da relação oxalato:creatinina na urina isolada.



Fonte: adaptado de Frishberg et al., 2024. (76)

Ao longo do período de acompanhamento foi verificado que 5 pacientes (28%) tiveram EAs relacionados ao lumasirana. Os EAs mais comuns relacionados ao lumasirana foram reações

leves e transitórias no local da injeção (3 pacientes [17%]), os sintomas incluíram eritema, descoloração e dor no local da injeção. Um paciente teve um evento adverso sério de infecção viral (moderado em gravidade e considerado não relacionado ao tratamento com lumasirana), conforme relatado anteriormente.

As taxas de eventos de cálculos renais foram de $\leq 0,25$ por pessoa-ano até o mês 30. A nefrocalcinose estava presente no *baseline* em 14 dos 18 pacientes. Entre os 14 pacientes com nefrocalcinose no *baseline*, o grau de nefrocalcinose melhorou no mês 24 em 12 (86%), foi indeterminado em 1 (7%) e permaneceu estável em 1 (7%). Dois dos 14 pacientes melhoraram para resolução completa. Os quatro pacientes que não apresentavam nefrocalcinose no *baseline* permaneceram estáveis, sem nefrocalcinose no mês 24.

A partir dessa análise foi demonstrado que o lumasirana preserva a função renal de crianças abaixo de seis anos ao longo de 30 meses de uso. Também foi demonstrado a eficácia do lumasirana em manter a redução dos níveis de oxalato urinário e plasmático. O perfil de segurança demonstrou-se adequado, com baixa frequência de EAs.

Estudo ILLUMINATE-C

Michael, 2023 - NCT04152200

Michael *et al.*, 2023 (61) conduziram um ensaio clínico de fase III aberto de braço único e multicêntrico com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de lumasirana em pacientes com HP1 e doença renal avançada.

Foram incluídos pacientes de todas as idades com diagnóstico genético de HP1. Os pacientes deveriam ter concentração plasmática de oxalato ≥ 20 $\mu\text{mol/L}$ e TFG ≤ 45 mL/min/1,73 m² (pacientes a partir de 12 meses) ou creatinina sérica aumentada (pacientes menores de 12 meses). Pacientes em uso de piridoxina deveriam estar em um regime estável por pelo menos 90 dias antes do início do estudo.

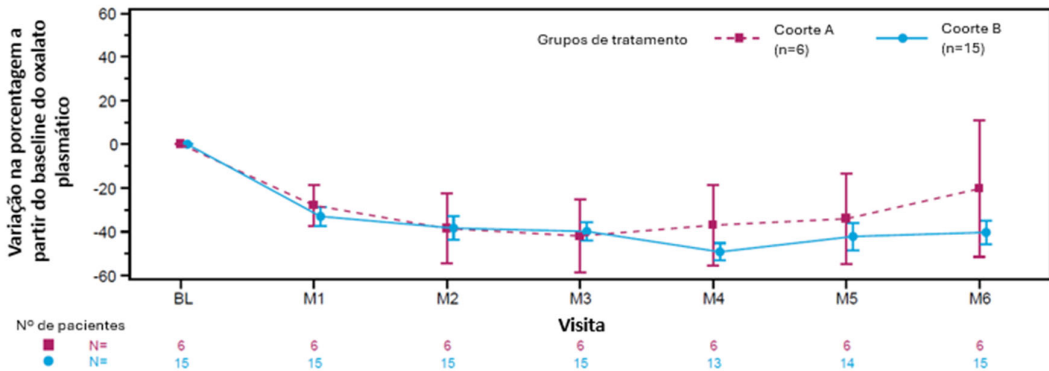
Todos os pacientes do estudo utilizaram lumasirana e foi realizada uma análise de variação dos desfechos a partir do *baseline* e após 6 meses de acompanhamento. Os pacientes foram divididos entre Coorte A e Coorte B. A Coorte A foi composta por pacientes que não recebiam hemodiálise no início do estudo e a Coorte B foi composta por pacientes que estavam recebendo hemodiálise no início do tratamento.

Foi definido como desfecho primário a variação nos níveis plasmáticos de oxalato. Os desfechos secundários foram variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas, variação da relação oxalato:creatinina na urina de 24 horas, função renal e EAs.

Foram incluídos 21 pacientes, sendo 6 na coorte A e 15 na coorte B. As características de *baseline* foram semelhantes entre as coortes.

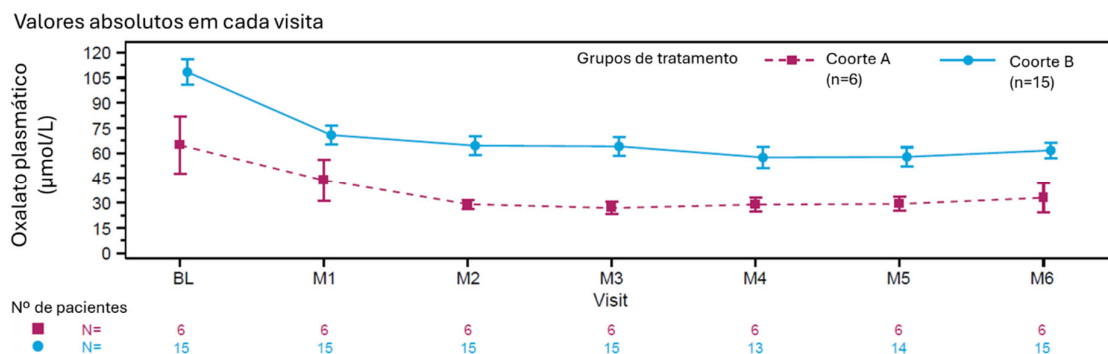
A redução nos níveis plasmáticos de oxalato foi observada nas duas coortes. A variação percentual média dos mínimos quadrados do valor do *baseline* ao mês 6 foi de -33,3% (IC 95% - 81,8 a 15,2) para a coorte A e -42,4% (IC 95% -50,7% a -34,2) para a coorte B (Figura 22). A variação absoluta da média dos mínimos quadrados deste mesmo parâmetro foi de -35,3 (EP:7,4 [IC 95% -56,3 a -14,2]) para a coorte A e -48,3 (EP:3,6 [IC 95% -55,9 a -40,8]) para a coorte B (Figura 23). A partir desses dados foi verificada a eficácia do lumasirana em reduzir os níveis plasmáticos de oxalato em pacientes com HP1 e doença renal avançada.

Figura 22. Variação na porcentagem a partir do *baseline* do oxalato plasmático.



Fonte: Adaptado de Michael *et al.*, 2023. (61)

Figura 23. Níveis de oxalato plasmático.



Fonte: Adaptado de Michael *et al.*, 2023. (61)

Durante o uso de lumasirana os pacientes apresentaram melhora na excreção urinária de oxalato. A variação percentual na excreção urinária de oxalato em 24 horas, do *baseline* até o mês seis, na coorte A foi de -10,6% (EP: 6,8 [IC 95% -32,0 a 10,9]). A variação absoluta da média dos mínimos quadrados deste mesmo parâmetro foi de -0,53 mmol/d/1,73m² (EP: 0,11 [IC 95% -0,89 a -0,18]). Este desfecho não foi avaliado na coorte B. O lumasirana foi eficaz na redução da excreção urinária de oxalato em 24 horas em pacientes com HP1 e doença renal avançada.

Foi observada uma redução na relação oxalato:creatinina com o uso de lumasirana. A variação percentual na relação oxalato:creatinina, do *baseline* até o mês seis, na coorte A foi de -39,5 (EP:9,4 [IC 95% -64,1 a -14,9]). A variação absoluta da média dos mínimos quadrados deste mesmo parâmetro foi de -0,188 mmol/mmol (EP: 0,016 [IC 95% -0,229 a -0,147]). Este desfecho não foi avaliado na coorte B. Foi demonstrado eficácia do lumasirana em reduzir a relação oxalato:creatinina em pacientes com HP1 e doença renal avançada.

Na coorte A, foi verificada uma pequena redução de TFGe com o uso de lumasirana. A TFGe variou de 19,8 ml/min/1,73m² (DP:9,6) para 16,4 ml/min/1,73m² (DP: 9,8). Este desfecho não foi avaliado na coorte B.

Até a data de *cutoff* verificou-se uma taxa de eventos de pedra nos rins (1,52 eventos por doentes-ano) consideravelmente inferior à taxa reportada durante os 12 meses prévios ao consentimento (3,2 eventos por pessoa-ano) nas pessoas da coorte A. Quanto a coorte B, tal como esperado devido estarem em diálise, a taxa se manteve praticamente inalterada, sendo de 0,07 eventos por pessoa-ano antes do consentimento e de 0,0 eventos por pessoa-ano durante o estudo.

Dentre os 21 pacientes do estudo, 17 (81%) tiveram ao menos um EA durante os seis meses de acompanhamento. Não houve EAs graves ou sérios relacionados ao uso de lumasirana. Os eventos mais comuns nas duas coortes foram pirexia (n=6;29%), reação no local de injeção (n=5,24%), infecção relacionada ao dispositivo (n=2,10%), diarreia (n=2;10%) e vômito (n=2;10%). O uso de lumasirana demonstrou um perfil de segurança adequado (Tabela 18).

Tabela 18. Eventos adversos no estudo ILLUMINATE-C.

	Coorte A (n=6)		Coorte B (n=15)		Todos tratados (n=21)	
	Nº de pacientes	Nº de eventos	Nº de pacientes	Nº de eventos	Nº de pacientes	Nº de eventos
Eventos adversos	5 (83%)	20	12 (80%)	54	17 (81%)	74
Eventos adversos ocorrendo em ≥2 pacientes						
Pirexia	1 (17%)	1	5 (33%)	7	6 (29%)	8
Reação no local de injeção	1 (17%)	1	4 (27%)	4	5 (24%)	5
Infecção relacionada ao dispositivo	0	NA	2 (13%)	4	2 (10%)	2
Diarreia	0	NA	2 (13%)	4	2 (10%)	2
Vômito	1 (17%)	1	1 (7%)	1	2 (10%)	2
Eventos que levaram a descontinuação	0	NA	0	NA	0	NA
Eventos adversos que levaram à retirada do estudo	0	NA	0	NA	0	NA
Morte	0	NA	0	NA	0	NA
Eventos adversos sérios						
Dor abdominal	0	NA	1 (7%)	1	1 (5%)	1
Operação de AVF	0	NA	1 (7%)	1	1 (5%)	1
Trombose na AVF	0	NA	1 (7%)	1	1 (5%)	1
Inchaço no local do cateter	0	NA	1 (7%)	1	1 (5%)	1

Infecção relacionada ao dispositivo	0	NA	1 (7%)	1	1 (5%)	1
Trombose relacionada ao dispositivo	0	NA	1 (7%)	1	1 (5%)	1
Inserção do dispositivo de diálise	0	NA	1 (7%)	1	1 (5%)	1
Hemorragia	0	NA	1 (7%)	1	1 (5%)	1
Hipocalemia	1 (17%)	1	0	NA	1 (5%)	1
Pirexia	0	NA	1 (7%)	1	1 (5%)	1
Convulsão	0	NA	1 (7%)	1	1 (5%)	1
Contratura cicatricial da pele	0	NA	1 (7%)	1	1 (5%)	1
Hematoma espontâneo	0	NA	1 (7%)	1	1 (5%)	1
Vômito	1 (17%)	1	0	NA	1 (5%)	1
Eventos adversos graves	0	NA	3 (20%)	6	3 (14%)	6

Fonte: Adaptado de Michael *et al.*, 2022. (61) NA: não avaliado.

Concluindo, pacientes de todas as idades com HP1 e doença renal avançada obtiveram benefícios com o uso de lumasirana. O medicamento demonstrou um perfil de segurança adequado.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho e por desenho de estudo conforme apresentado na Tabela 19 e Tabela 20. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE para a comparação com placebo realizada no estudo ILLUMINATE-A foi alta para todos os desfechos avaliados.

Tabela 19. Classificação da qualidade das evidências do estudo ILLUMINATE-A.

Desfecho	Classificação
-----------------	----------------------

Versus placebo	
Variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Variação a relação oxalato:creatinina na urina de 24 horas	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Variação nos níveis plasmáticos de oxalato	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior ao limite superior da faixa normal	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Função renal	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE para os estudos ILLUMINATE-B e C variou de moderada a alta de acordo com os desfechos. Houve uma redução no nível de certeza da evidência devido a presença de riscos de viés relacionados a fatores de confundimento e dados faltantes.

Sobre os desenhos dos estudos pivotais, torna-se importante ressaltar que os resultados do estudo ILLUMINATE-A trouxeram confiança sobre a eficácia da lumasirana em reduzir os níveis de oxalato de pacientes com HP1, justificando o desenho dos estudos ILLUMINATE-B e ILLUMINATE-C que não incluíram braços controlados por placebo. Destaca-se ainda que o recrutamento de pacientes menores de seis anos em braço único de tratamento (sem randomização com o placebo) no ILLUMINATE-B foi necessário devido ao fato da HP1 representar uma doença com potencialmente fatal em crianças dessa idade, de representar uma grande necessidade médica não atendida. Além desses fatos, reforça-se que a lumasirana foi bem tolerada e eficaz em pacientes maiores de seis anos no estudo ILLUMINATE-A. Para ILLUMINATE-C, o desenho de braço único também se justificou pelo desafio da necessidade de se combinar uma população de pacientes que vai desde bebês até adultos com grande heterogeneidade das características da doença em uma ampla faixa etária adicionando-se o fato de ser doença órfã ultrarrara.

Tabela 20. Classificação da qualidade das evidências do estudo ILLUMINATE-B e C.

Desfecho	Classificação
Variação da excreção urinária de oxalato	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Variação a relação oxalato:creatinina na urina	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Variação nos níveis plasmáticos de oxalato	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato não superior ao limite superior da faixa normal	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Função renal	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria

Apesar dos dois estudos considerarem o uso de desfechos substitutos como, a variação da excreção urinária de oxalato, a relação oxalato:creatinina na urina e os níveis plasmáticos de oxalato, estes não foram rebaixados no domínio de evidência indireta, uma vez que podem ser correlacionados com a função renal. O estudo conduzido por Zhao et al., 2016, sugeriu fortemente que a magnitude da hiperoxalúria é um determinante primário para o risco da perda da função renal, tanto no momento do diagnóstico quando no acompanhamento dos pacientes. (24) Já se sabe que a alta taxa de excreção de oxalato entre os pacientes com HP resulta em uma supersaturação do oxalato de cálcio na urina, favorecendo a formação de cristais de oxalato de cálcio. Como explicado anteriormente, o acúmulo de cristais de oxalato de cálcio pode levar à urolitíase, nefrocalcinose e induzir a resposta inflamatória e fibrose intersticial progressiva que levam ao comprometimento da função renal. De acordo com os resultados, a excreção urinária de oxalato no *baseline* (por quartil) foi associada com a incidência de DRT, assim o HR para DRT para o quartil 4 ($\geq 2,45$ mmol/1,73m² por 24 horas) *versus* quartil 1 a 3 foi de 3,4 (IC 95%: 1,4 a 7,9). No acompanhamento, observou-se que uma excreção de oxalato $> 1,87$ mmol/1,73m² por 24 horas foi associada a maiores taxas de DRT. Os achados observados confirmam a importância crucial da excreção urinária de oxalato como um preditor da sobrevida renal, sugerindo que

esforços para reduzir a excreção urinária de oxalato podem afetar de forma favorável os desfechos urinários, mesmo quando os níveis de oxalato não são completamente normalizados.

Destaca-se também que toda a aprovação regulatória do produto também foi baseada em desfechos substitutos, como oxalato urinário. Apesar da função renal ser o desfecho mais relevante, ela também é um dos desfechos mais difíceis de ser coletado nos estudos de HP devido ao pequeno tamanho amostral da população afetada e o longo e variável curso da progressão da doença.(77) Assim, no cenário regulatório e científico desfechos como variação na TFG, oxalato urinário e plasmático foram considerados como os principais desfechos para os estudos clínicos de HP. A TFG, especificamente, é aceita como desfecho substituto para outras condições, fácil de medir e o rápido declínio pode suportar o benefício clínico clinicamente significativo, sendo considerada também como um desfecho relevante para tomada de decisão em outras decisões da CONITEC (como doença de Fabry) sem penalização por evidência indireta. (77–79) O oxalato urinário está relacionado com a formação de cálculos e dano renal em pacientes com DRC 1 a 3a, além dos valores de *baseline* serem relacionados com a falência renal, conforme descrito anteriormente. (77) Por fim, o oxalato no sangue pode prever o benefício clínico devido ao papel causal na oxalose sistêmica em estágios 3b a 5 da DRC e também está relacionado com a formação de cálculos e dano renal em pacientes com DRC 1 a 3a. (77)

5.6 Outras evidências científicas

Durante a busca foram encontrados estudos que não preenchiam os critérios de inclusão da revisão sistemática, porém representavam evidências científicas relevantes, por esse motivo foram descritas nessa seção. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação e servem como comparação com outros resultados.

Relatos de casos

Hill, 2021

Hill *et al.*,2021 apresentaram um caso de um paciente com HP1 que recebeu seu diagnóstico por teste genético após diversas complicações renais e um transplante de rim aos sete anos e após a identificação de nefrocalcinose. Após os dias seguintes ao procedimento, a creatinina do paciente continuou a subir e a oligúria piorou. A hemodiálise foi iniciada no oitavo dia pós-

operatório devido à sobrecarga de fluidos. No décimo quinto dia pós-operatório, o paciente retornou ao centro cirúrgico para cistograma, externalização do stent nefroureteral do aloenxerto para diferenciar entre a produção de urina nativa e a do transplante, e repetição da biópsia do rim transplantado. O paciente apresentou hiperoxalúria e foi encaminhado para o transplante. 34 dias após a operação o lumasirana foi iniciado, o paciente teve melhora na função renal e seus níveis de oxalato plasmático permaneceram abaixo do limiar de supersaturação. Seu regime de hemodiálise foi gradualmente reduzido enquanto os níveis de oxalato eram monitorados de perto e foi interrompido aproximadamente 4 meses após o transplante. A função renal do paciente naquele momento era de 38 mL/min/1,73 m², conforme aferição da TFG com medicina nuclear. Os níveis de oxalato urinário continuaram a diminuir desde a interrupção da hemodiálise, embora ainda permanecessem acima do limite superior da normalidade. No geral, nos primeiros cinco meses após o início da terapia com lumasirana, os níveis de oxalato urinário diminuíram em 65,9%; isso é semelhante às reduções observadas em ensaios clínicos. Além de lumasirana, o paciente foi tratado com alta ingestão de fluidos, piridoxina e citrato de potássio. (80)

Aldabek, 2022

Aldabek *et al.*, 2022 (81) relataram um caso clínico de dois irmãos gêmeos HP1 infantil que foram tratados com lumasirana aos 12 meses de idade.

Após o nascimento pré-maturo, os gêmeos permaneceram internados por cinco semanas. Após a alta hospitalar, o gêmeo A começou a apresentar cristais amarelados em sua urina. Aos nove meses de idade, foi conduzido ao atendimento de emergência com uma pedra renal obstruindo sua uretra. Exames de ultrassom demonstraram numerosas pedras renais.

Lumasirana foi iniciado no gêmeo A aos 12 meses de idade e com um peso de 7,7 kg, foi administrado como injeções subcutâneas na dose de 6 mg/kg mensalmente nos primeiros três meses, e 3 mg/kg mensalmente depois disso. Após o início de lumasirana, foi relatado que seus sintomas melhoraram, e ele se tornou mais ativo e expressivo emocionalmente. Foi observado um nível de creatinina sérica de 0,18 mg/dl, anteriormente esse nível correspondia a 0,47 mg/dl.

O gêmeo B demonstrou aos dez meses de idade múltiplos pequenos cálculos renais bilaterais medindo 3-4 mm sem hidronefrose. Foi relatado que o gêmeo B tinha frequentes episódios inexplicáveis de choro inconsolável. Ele foi inicialmente tratado com citrato de potássio + ácido

cítrico (Polycitra K) e piridoxina após a descoberta de nefrocalcinose e, posteriormente, começou a usar lumasirana aos 12 meses de idade, após a confirmação genética do Gêmeo A.

Os episódios de choro pararam após o início do lumasirana, e o nível de creatinina no sangue diminuiu para 0,12 mg/dl, anteriormente o nível era 0,31 mg/dl. Exames de ultrassom repetidos oito meses após o início do lumasirana mostraram resultados estáveis sem formação de novos cálculos. Ambas as crianças toleraram bem o lumasirana, sem sinais de recorrência da doença oito meses após o início do tratamento.

Chiodini, 2022

Chiodini *et al.*, 2022 (82) relataram um caso clínico de um adolescente com HP1.

Aos nove anos o paciente foi hospitalizado devido a dores intensas na região lombar e no abdômen. Desde os três anos recebia tratamento para pedra nos rins. A partir da investigação genética, o paciente foi diagnosticado com HP1.

O paciente foi tratado inicialmente com hiper-hidratação (>2 L/m² por dia) e citrato de potássio como inibidor de cristalização (100-150 mg/kg por dia). Como regime dietético, foi recomendada uma ingestão limitada de sal. Um ensaio clínico com piridoxina em alta dose foi interrompido 3 meses após o início do tratamento, pois não houve diminuição nos níveis de oxalato urinário observados.

Em termos de cirurgia, entre 2015 e 2020, o paciente foi submetido a uma média de 5 intervenções urológicas por ano, incluindo colocação e remoção de stents ureterais duplos J, ureteroscopia, terapia com laser para extração de pedras e litotripsia extracorpórea.

Durante este período, a TFGe e a relação oxalato:creatinina urinária permaneceram estáveis (média de 67 ml/min/1,73 m² e 0,28 mol/mol, respectivamente), enquanto o oxalato plasmático aumentou de 20 micromol/L na apresentação para 32 micromol/L quatro anos depois (valores normais <27 micromol/L). Embora não tenha sido observada deposição de cristais de oxalato de cálcio em outros tecidos, a formação de novos cálculos renais foi constante, apesar do tratamento médico e das numerosas intervenções cirúrgicas.

Em março de 2020, o paciente iniciou o uso de lumasirana pelo programa de uso compassivo. No final de março, o paciente recebeu a primeira injeção subcutânea de lumasirana na dose de 3 mg por quilograma de peso corporal. As três primeiras doses foram administradas uma vez

100

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

por mês, seguidas de doses de manutenção administradas uma vez a cada 3 meses, começando 1 mês após a última dose de carga.

O paciente apresentou uma rápida e sustentada diminuição na relação oxalato:creatinina urinária. A queda foi observada imediatamente após um mês de uso (de 0,25 para 0,08 mol/mol; valor de referência <0,06 mol/mol), com uma redução média na relação oxalato:creatinina urinária após a administração de lumasirana de cerca de 70%. Durante o período de acompanhamento de 18 meses, o oxalato urinário permaneceu baixo, atingindo valores quase normais.

Níveis de oxalato plasmático também diminuíram rapidamente após a primeira injeção, 32 µmol para 13 µmol/L (valor de referência <27 µmol/L). Os níveis permaneceram baixos após os 18 meses de uso. A TFGe se manteve estável. Após os 18 meses de uso de lumasirana, não foram observadas ocorrências de novas pedras nos rins e as já existentes não aumentaram de tamanho. O paciente não sofreu eventos de cólica renal e não necessitou de intervenção urológica de urgência.

Em termos de segurança, nenhum evento adverso grave ou sério foi observado, exceto por episódios temporários e assintomáticos de hematúria macroscópica após as primeiras quatro injeções de lumasirana.

Méaux, 2022

Méaux et al., 2022 relatara três casos de pacientes pediátricos com HP1. (83) O paciente 1 teve um diagnóstico antenatal de HP1, uma vez que sua irmã mais velha foi diagnosticada com DRC estágio 5 aos 4 meses de idade. Variantes patogênicas heterozigóticas no gene AGXT (c.33dup e c.321_344del) confirmaram o diagnóstico. Ao nascer, a criança apresentava níveis elevados da relação oxalato/creatinina na urina (1263 µmol/mmol) e oxalato plasmático (36 µmol/L), com glicolato marcadamente elevado. A função renal estava normal. Dada a história familiar, decidiu-se realizar a primeira injeção subcutânea de lumasirana no dia 9. Ele recebeu doses e intervalos de acordo com a bula. A relação oxalato/creatinina na urina aumentou ainda mais para 2853 µmol/mmol 15 dias após a primeira injeção e, em seguida, começou a diminuir (1500 em 1 mês e 1060 em 2 meses). Hiper-hidratação e citrato de potássio foram administrados a partir do mês 2. A dose de lumasirana foi aumentada para reduzir ainda mais os níveis de oxalato. Após 10 meses de acompanhamento, a função renal permaneceu normal.

O Paciente 2 teve um diagnóstico clínico de HP1 aos 2,5 meses de idade, em um contexto de lesão renal aguda com desidratação. No diagnóstico, a creatinina sérica (243 $\mu\text{mol/L}$) e o nitrogênio úrico no sangue (19 mmol/L) estavam elevados, com uma TFG_e de 8 mL/min/1,73 m^2 . A relação oxalato/creatinina na urina (806 $\mu\text{mol/mmol}$) e o oxalato plasmático (184 $\mu\text{mol/L}$) estavam elevados, com glicolato marcadamente elevado. O ultrassom renal mostrou nefrocalcinose de grau III. A hiper-hidratação, a alcalinização da urina com citrato de magnésio e a piridoxina foram iniciadas. O paciente recebeu lumasirana mensalmente a 6 mg/kg a partir dos 3 meses de idade, durante dez meses. Após nove injeções, a relação oxalato/creatinina na urina havia diminuído em mais de 60%, alcançando um nível próximo do normal (310 $\mu\text{mol/mmol}$). Ao longo de dez meses de acompanhamento, a creatinina sérica diminuiu rapidamente e, em seguida, estabilizou em torno de 120 $\mu\text{mol/L}$ (TFG_e de 20 mL/min/1,73 m^2); a nefrocalcinose de grau III persistiu.

Gillion, 2023

Gillion et al., 2023 relataram dois casos de pacientes com HP1 tratados com lumasirana. A paciente 1, nascida em outubro de 2012, foi diagnosticada com nefrocalcinose bilateral logo após o nascimento. (84) Ela apresentou uma relação elevada de oxalato/creatinina urinária (Uox/creat) de 896 (valor normal para lactentes < 6 meses: 320) mmol/mol (700 mg/g de creatinina) e uma relação elevada de ácido glicólico/creatinina de 2744 (valor normal < 200) mmol/mol (1829 mg/g). A função renal era normal. O diagnóstico de HP1 foi confirmado por teste genético, com variantes patogênicas heterozigotas compostas c.568G > A (p.Pro11Leu) e c.121G > A (p.Gly41Arg) no gene AGXT. Em fevereiro de 2020, o ultrassom renal mostrou cálculos renais bilaterais, ausentes no ultrassom anterior realizado dois anos antes. Em julho de 2020, ela começou a usar lumasirana por meio de uso compassivo, além das medidas conservadoras usuais, como hiper-hidratação, piridoxina e citrato de potássio. A tolerância ao lumasirana foi excelente. O valor médio da relação oxalato/creatina na urina atingiu 158 (valor normal para a idade < 70) mmol/mol (123 mg/g) entre janeiro de 2018 e julho de 2020 antes de iniciar o lumasirana, o qual diminuiu posteriormente para 108 mmol/mol (84 mg/g) de julho de 2020 até o presente, representando uma redução de 31%. Além disso, o lumasirana permitiu uma redução na hiper-hidratação de 3,5 para 2 L/dia a partir de fevereiro de 2021.

O paciente 2, nascido em março de 2021, de pais consanguíneos, foi diagnosticado com HP1 em maio de 2021 após a descoberta de nefrocalcinose bilateral. A criança apresentava relação de

oxalato/creatinina na urina de 1626 (valor normal para a idade < 320) mmol/mol (1270 mg/g). O diagnóstico de HP1 foi confirmado por uma variante patogênica homozigótica (c.33dup) do gene *AGXT*. O tratamento conservador foi iniciado combinando hiper-hidratação, citrato de potássio e piridoxina. O lumasirana foi iniciado por meio de uso compassivo em julho de 2021. As relações de oxalato/creatinina urinária caíram para 1043 mmol/mol (814 mg/g), 844 mmol/mol (659 mg/g), 389 mmol/mol (303 mg/g) e 288 mmol/mol (225 mg/g) no dia 15, dia 30, mês 2 e mês 5 após o início do tratamento, respectivamente. A tolerância ao lumasirana foi excelente e a função renal permaneceu normal até o momento. A nefrocalcinose permaneceu estável no mês 8.

O Paciente 3 teve uma descoberta fortuita de nefrocalcinose de grau III aos 3,5 meses de idade (ultrassom renal indicado por pielonefrite). A avaliação bioquímica encontrou uma relação de oxalato/creatinina elevada (1651 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$), que aumentou uma semana depois (2167 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$). O oxalato plasmático era de 36 $\mu\text{mol}/\text{L}$, com glicolato plasmático elevado, mas função renal normal (creatinina de 30 $\mu\text{mol}/\text{L}$, TFG de 77 mL/min/1,73 m²). A hiper-hidratação, a alcalinização da urina (com citrato de magnésio) e a piridoxina foram iniciadas. Dada a evidência clínica e bioquímica de HP1, a gravidade radiológica e o risco de declínio rápido na função renal, o lumasirana foi iniciado antes do diagnóstico genético, conforme permitido na França. Os níveis de oxalato reduziram e a função renal permaneceu estável durante o acompanhamento. Após a quinta injeção, a nefrocalcinose melhorou de grau III para grau II.

Lombardi, 2023

Lombardi *et al.*, 2023 apresentaram um caso de um homem com histórico de cólica renal desde a infância, para a qual não foram realizadas investigações. (85) O diagnóstico de HP1 foi feito aos 49 anos (durante um rastreio familiar), com o teste genético revelando uma mutação homozigótica c.364C>T (p.Arg122X) no gene *AGXT*. No diagnóstico, a TFG de 28 mL/min/1,73 m², de acordo com a equação CKD-EPI, e o oxalato urinário era de 1.557 $\mu\text{mol}/\text{d}$ (139 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de creatinina urinária). Sua única comorbidade era hipertensão. A nefropatia oxálica foi confirmada por uma biópsia. A piridoxina foi iniciada logo após o diagnóstico, mas sua eficácia não pôde ser avaliada, pois foi interrompida um mês após o início, quando surgiram sintomas compatíveis com neuropatia periférica (leve parestesias). A terapia intensiva de hemodiálise foi iniciada aos 50 anos (5 sessões por semana, 4 horas por sessão). Cinco meses antes do início da diálise, a excreção de oxalato na urina era de 3003 $\mu\text{mol}/\text{d}$ (217 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$).

No momento do início da diálise, a concentração de oxalato no soro era de 22,6 µmol/L. Dado o início tardio da doença e a ausência de manifestações extrarrenais, o risco de recorrência da doença foi considerado baixo, e foi proposta a transplante renal sem transplante hepático. Dada a persistência de alta concentração de oxalato urinário, o uso compassivo de lumasirana foi autorizado. O tratamento foi iniciado no dia 78 (3 mg/kg por via subcutânea, mensalmente por 3 injeções, depois a cada 3 meses). Nenhum efeito adverso foi observado. A concentração de oxalato no soro diminuiu de 27,8 µmol/L (faixa normal < 5 mmol/L) para 8 µmol/L. Após o início do lumasirana, o oxalato urinário diminuiu de 2.890 µmol/d (221 µmol/mmol) para 1.225 µmol/d (88 µmol/mmol). No último acompanhamento (dia 423), o paciente está livre de sintomas; a concentração de creatinina sérica está estável em 106 µmol/L (TFGe de 69 mL/min/1,73 m²).

Sellier-leclerc, 2023

Sellier-leclerc *et al.*, 2023 apresentaram cinco casos de pacientes com HP1 que foram submetidos ao transplante renal durante o uso de lumasirana e destaca-se que a função renal de todos os pacientes foi preservada ao longo de seis meses de acompanhamento pós transplante. (86)

Figura 24. TFGe dos pacientes ao longo de seis meses.

Função renal (TFGe – l/min/1,73m²)	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
1 mês pós transplante	125	48	22	60	38
3 meses pós transplante	125	41	88	60	38
6 meses pós transplante	125	44	88	52	29

Fonte: Adaptado de Selier-leclerc *et al.*,2023.

Kayal, 2024

Kayal *et al.*, 2024 (87) relataram dois casos clínicos referentes a duas crianças que tiveram melhoras expressivas nos quadros de nefrocalcinose após o uso de lumasirana.

Foi constatado nefrocalcinose de grau três no paciente um aos quatro meses de idade. Foi verificado um aumento na relação oxalato:creatinina urinário (2100 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$) e uma elevação acentuada do ácido glicólico no plasma e na urina ($>150 \mu\text{mol}/\text{L}$ e $>1000 \mu\text{mol}/\text{L}$, respectivamente). O oxalato plasmático também estava elevado, 36 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ($N < 5 \mu\text{mol}/\text{L}$), apesar da creatinina sérica normal de 36 $\mu\text{mol}/\text{L}$. Hiper-hidratação por sonda nasogástrica, vitamina B6 e citrato de potássio foram iniciados imediatamente.

Lumasirana foi iniciado alguns dias depois, sem esperar pela confirmação genética do diagnóstico. O oxalato plasmático normalizou rapidamente em dois meses, com uma melhora rápida na relação oxalato:creatinina urinário, aproximando-se do valor normal (284 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$) em 4 meses. Também foi relatada uma melhora no estágio da nefrocalcinose, de grau três para grau dois após cinco meses, para grau um após 15 meses, e, eventualmente, o desaparecimento da nefrocalcinose após 27 meses de tratamento no rim esquerdo (com depósitos menores no rim direito).

No paciente dois, foi constatado nefrocalcinose de grau três aos 22 meses de idade. A avaliação clínica revelou um valor alto da relação oxalato:creatinina urinário (1300 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$) e oxalato plasmático moderavelmente aumentado (11 $\mu\text{mol}/\text{L}$). Hiperidratação oral foi iniciada (sem necessidade de sonda nasogástrica ou G-tube), juntamente com vitamina B6, citrato de potássio e lumasirana, sem esperar pela confirmação genética. O oxalato plasmático normalizou rapidamente em dois meses, com uma rápida melhora na relação oxalato:creatinina urinário, aproximando-se do valor normal (139 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$) em 12 meses. Também observamos uma melhora progressiva na nefrocalcinose, de grau três no encaminhamento para quase desaparecimento completo após 12 meses de tratamento.

Dal Molin, 2024

Dal Molin *et al.*, 2024 relataram o caso de uma paciente com oxalose HP1 com análise post mortem. Uma mulher, caucasiana, de 19 anos, diagnosticada com nefrocalcinose medular bilateral aos três anos de idade, com perda de acompanhamento médico, foi admitida no pronto-socorro com uremia, anemia e rebaixamento do nível de consciência. A hemodiálise foi

iniciada. Foi realizado o rastreio cardiovascular, que revelou: eletrocardiograma com ritmo sinusal, sinais de sobrecarga atrial esquerda e bloqueio divisional superior anterior esquerdo. Após cerca de um ano de hemodiálise, a paciente evoluiu para morte súbita de causa desconhecida, e uma autópsia foi realizada, indicando, como causa primária de morte, tromboembolismo pulmonar, secundário à disfunção cardíaca prévia. Na ocasião, foram avaliadas amostras histopatológicas do miocárdio. O estudo histopatológico mostrou atrofia do músculo cardíaco com depósitos de oxalato localizados no citoplasma dos miócitos, bem como em locais intravasculares e intersticiais, pericárdio e endocárdio sem evidência de atividade inflamatória. (88)

Taroni, 2024

Taroni *et al.*, 2024 relataram o caso de um feto feminino diagnosticado pré-natal com HP1 com base na história familiar e em testes genéticos. (89) Após 72 horas do nascimento, os níveis de oxalato urinário estavam em 318 mmol/mol de creatinina (faixa normal <300 mmol/mol de creatinina) com função renal normal (creatinina de 0,8 mg/dL). Aos 7 dias de idade, os níveis de oxalato urinário eram de 1.200 mmol/mol e o nível de oxalato plasmático era de 68 µmol/L, com a faixa normal sendo <4 µmol/L. A creatinina sérica no sétimo dia era de 0,68 mg/dL. Lumasirana foi iniciado e após 20 meses o bebê apresentava valores normais de oxalato urinário e função renal, enquanto o nível de oxalato plasmático era de 6 µmol/L. A TFG se desenvolveu normalmente durante o primeiro ano de vida e a criança apresentou função renal normal desde o nascimento até o último acompanhamento. Não foram observados sinais de oxalose sistêmica.

Bachetta, 2024

Bachetta *et al.*, 2024 relataram cinco casos de sucesso de transplante renal isolado em pacientes com HP1 que receberam lumasirana e manejo proativo durante o período pós-operatório imediato. (90) Após 23 meses de acompanhamento, todos os enxertos continuaram a funcionar até o momento do relato. Nenhum dos pacientes apresentava nefrocalcinose, e a relação oxalato urinário:creatinina havia se normalizado ou quase se normalizado em quatro dos pacientes. Além disso, a necessidade específica de hiper-hidratação e alcalinização diminuiu progressivamente. Levou 21 meses para que o nível de oxalato urinário (medido como a relação

de oxalato urinário para creatinina) se tornasse quase normal (ou seja, diminuísse para 1,5 vezes o limite superior da faixa normal) no único paciente com oxalose infantil. (90)

Estudo observacional

Taroni, 2024

Taroni *et al.*, 2024 relataram dados de efetividade do lumasirana em uma coorte retrospectiva. (91) O tempo de acompanhamento do estudo corresponde a uma média de 15,3 meses. Dentre os resultados, destaca-se a estabilização da TFGe ao logo do tratamento com lumasirana.

Tabela 21. TFGe (ml/min/1,73 m³) de pacientes ao longo do tempo de acompanhamento.

Paciente	Início	Último follow-up
1	80	80
2	>90	>90
3	>90	>90
4	27	30
5	<15	<15
6	80	80
7	70	70
8	86	90
9	>90	>90

Fonte: adaptado de Taroni, 2024. (91)

Estudo de fase II

Magen, 2022 - Estudo ALN-GO1-002

Magen *et al.*, 2022 (92) conduziram um estudo multicêntrico de fase II com objetivo de avaliar o uso a longo prazo de lumasirana em pacientes com HP1, com idades entre seis e 64 anos, que tinham participado anteriormente no ALN-GO1-001B (N=20, NCT02706886) (93), um estudo de fase I/II do lumasirana.

No estudo ALN-GO1-002 os pacientes iniciaram a administração de lumasirana subcutânea no mesmo regime de dosagem que receberam no estudo ALN-GO1-001B (1 mg/kg mensal [n=8], 3 mg/kg mensal [n=7], ou 3 mg/kg a cada três meses [n=5]). Os doentes que receberam 1 mg/kg mensal foram subsequentemente transferidos para 3 mg/kg a cada três meses para alinhamento da dose com a dose utilizada nos estudos de fase três.

O objetivo primário do estudo ALN-GO1-002 foi avaliar a segurança a longo prazo de doses múltiplas de lumasirana. Os objetivos secundários incluíam a avaliação de alterações na excreção urinária de oxalato em 24h, a relação oxalato:creatinina na urina de 24 hrs e TFG_e.

Este estudo de fase II incluiu a totalidade dos 20 doentes do estudo ALN-GO1-001B (fase I/II).

Na avaliação inicial do estudo original (ALN-GO1-001B) a idade média (amplitude) dos doentes foi 14,9 anos (6-43 anos) e a excreção urinária de oxalato em 24h foi de 2,24 mmol/24h/1,73m²(intervalo 0,94–5,18). A mediana (intervalo) da exposição ao lumasirana foi de 28 (24-35) meses. No estudo ALN-GO1-002, o lumasirana reduziu substancialmente a excreção urinária de oxalato, a qual foi mantida ao longo de 24 meses. A redução percentual média (EP) da excreção urinária de oxalato em 24h foi de 67.5% (4,5; N=17).

Todos os doentes atingiram excreção urinária de oxalato em 24h normal ou quase normal ($\leq 1,5 \times$ Limite Superior Normal). A redução percentual média (EP) da relação oxalato:creatinina foi de 72,2% (2,8; N=20). Os níveis de oxalato plasmático também foram reduzidos após tratamento com lumasirana, a redução percentual média (EP) no mês 24 foi de 51,0% (4,0; N=18). Os valores de TFG_e mantiveram-se estáveis.

Os efeitos adversos mais comuns com o lumasirana foram as reações no local de injeção (n=8). Três doentes relataram efeitos adversos interpretados como relacionados com cálculos renais. A taxa de cálculos renais foi de 0,06 (95% CI, 0,01-0,18) por pessoa-ano, por comparação com

0,45 (0,21-0,85) por pessoa-ano no período de 12 meses antes da inclusão no estudo original. Nenhum doente interrompeu o estudo por efeitos adversos.

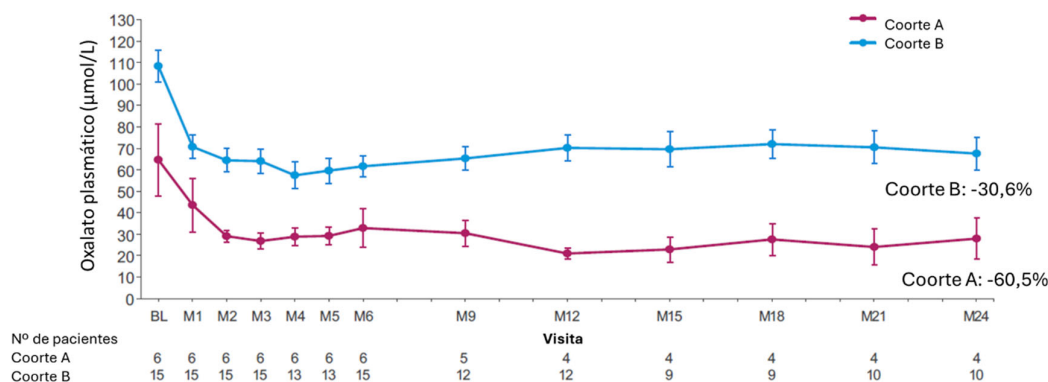
Estudo de fase III – análise preliminar

Lieske, 2023 - Análise de extensão do estudo ILLUMINATE-C

Lieske *et al.*, 2023 (94) apresentou os resultados da análise extensão de 24 meses do estudo ILLUMINATE-C, publicado inicialmente por Michael *et al.*, 2022. (61) Os desfechos analisados foram os mesmos da avaliação primária. Dos 21 pacientes que ingressaram no estudo, 5 de 6 pacientes (83%) alocados no início do estudo na Coorte A (sem diálise) e 12 de 15 pacientes (80%) alocados no início do estudo na Coorte B (em diálise) completaram a visita do Mês 24.

Na Coorte A, a média de oxalato plasmático diminuiu de 64,7 (EP 16,9) $\mu\text{mol/L}$ na linha de base para 27,9 (EP 9,6) $\mu\text{mol/L}$ no Mês 24. No Coorte B, a média de oxalato plasmático diminuiu de 108,4 (7,6) $\mu\text{mol/L}$ na linha de base para 67,6 (7,6) $\mu\text{mol/L}$ no Mês 24. Os EAs mais comuns foram pirexia (8/21; 38%), diarreia (6/21; 29%) e reações no local da injeção (5/21; 24%). EAs relacionados ao tratamento foram relatados em 33% (7/21) dos pacientes; os EAs relacionados ao tratamento mais comuns foram reações leves no local da injeção (5/21; 24%). Não ocorreram mortes relacionadas ao tratamento, nem EAs graves relacionados à lumasirana, ou descontinuação do tratamento.

Figura 25. Variação de oxalato plasmático.



Fonte: Adaptado de Lieske *et al.*, 2023. (61)

Modelo de transplantes evitados

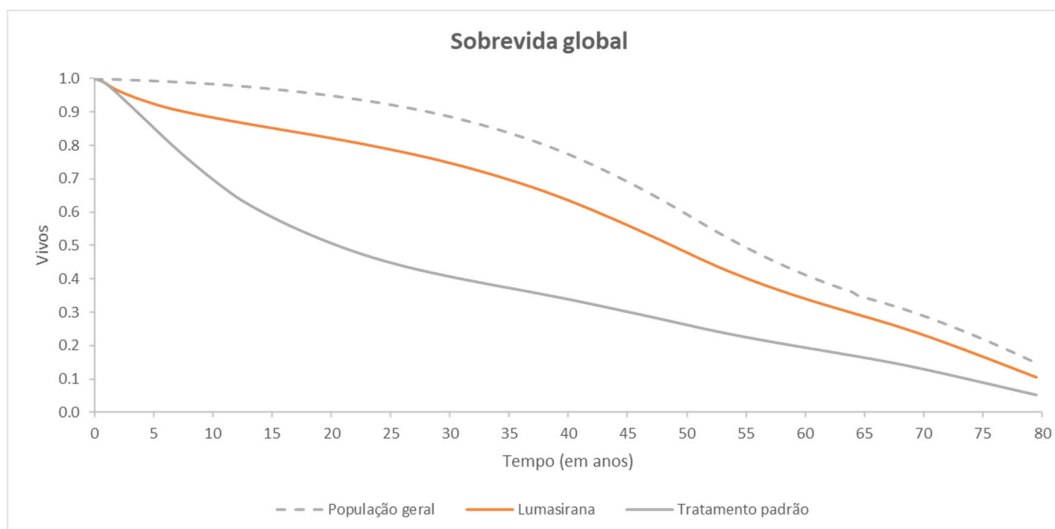
Considerando os dados apresentados nos estudos de fase III (ILLUMINATE-A, ILLUMINATE-B e ILLUMINATE-C) observou-se que lumasirana foi eficaz em reduzir os níveis de oxalato tanto na urina quanto no plasma em diferentes grupos (adultos e crianças e independentemente da gravidade da doença).

Assim, a Alnylam desenvolveu um modelo para avaliar o impacto de lumasirana como tratamento para pacientes com HP1 em retardar/prevenir a ocorrência de transplantes de fígado e rim (isolado ou combinado) comparado às alternativas de tratamento sem o medicamento.

Os dados ainda não foram publicados, contudo, a descrição completa da análise desenvolvida e sua metodologia detalhada encontram-se descritas no ANEXO 8. Cabe ainda ressaltar, que a estrutura e parâmetros utilizados neste modelo são similares aos descritos na Seção 6 deste dossiê (Avaliação econômica deste dossiê).

De acordo com os resultados, em um horizonte *lifetime* a mediana de tempo para a morte com a coorte de lumasirana foi de 57,74 anos comparado com 28,55 anos na coorte de tratamento padrão (sem lumasirana) que incluiu alternativas como, por exemplo, piridoxina, dieta, hiper-hidratação, probióticos, HD intensiva, entre outros (Figura 26). Ainda, a média de tempo até a morte na coorte lumasirana foi de 47,54 anos *versus* 30,96 para o tratamento padrão. A proporção de pacientes vivos ao longo do tempo foi de 92% *versus* 85% em cinco anos para lumasirana e tratamento de suporte, 88% *versus* 70% em 10 anos e 82% *versus* 51% em 20 anos, respectivamente. Os resultados então sugerem que lumasirana apresenta melhores resultados de sobrevida quando comparado à progressão natural da HP1.

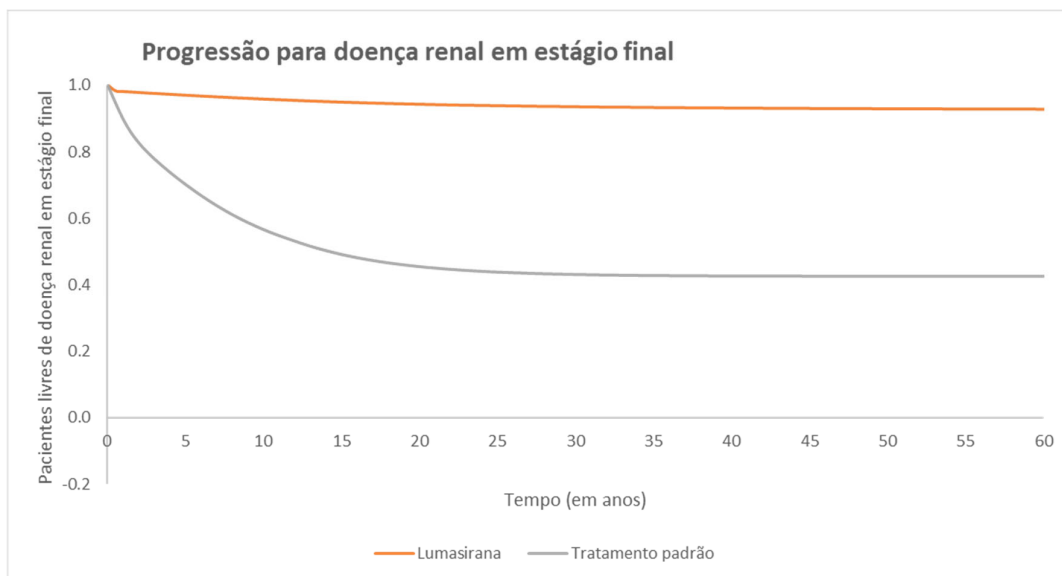
Figura 26. Sobrevida dos pacientes tratados com lumasirana vs. tratamento padrão.



Fonte: Adaptado de Alnylam (*data on-file*).

Para a progressão da doença, a mediana de tempo para novos casos de doença renal em estágio final não foi alcançada pelo grupo lumasirana em comparação com 16,24 anos para o tratamento padrão (horizonte *lifetime*) (Figura 27). Ao incluir casos já em estágio final no começo da simulação, novamente a mediana não foi alcançada por lumasirana versus 3,14 anos para o tratamento padrão. Já a proporção de pacientes livres de doença renal em estágio final ao longo do tempo de análise foi de 64% para lumasirana e 14% para o tratamento padrão, indicando que lumasirana também reduziu a progressão da doença.

Figura 27. Progressão para doença renal em estágio final.



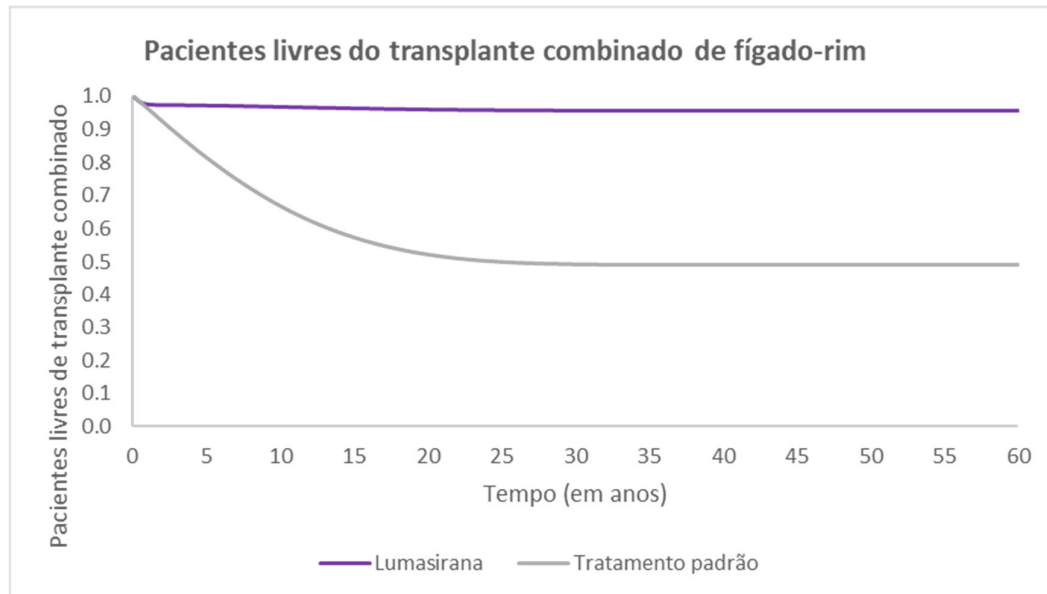
Fonte: Adaptado de Alnylam (*data on-file*).

Com relação aos resultados de tempo até o transplante (qualquer), observou-se que o braço lumasirana não alcançou a mediana de tempo comparado com o tratamento padrão que chegou a 15,72 anos. Considerando a distribuição entre todos os estágios da doença, 39% dos pacientes na coorte lumasirana receberam transplante comparado com 70% na coorte de tratamento padrão. Em 5, 10 e 20 anos os resultados foram de 27% *versus* 30%, 34% *versus* 51% e 38% *versus* 64%, respectivamente. Ainda, a avaliação de estágios iniciais da doença (1 a 3b) indicaram um resultado de 6% *versus* 70%, respectivamente, mostrando o efeito estabilizador com lumasirana.

Especificamente para o tempo até o transplante combinado de fígado-rim, a mediana para lumasirana não foi alcançada enquanto o tratamento padrão apresentou resultado de 15,72 anos (Figura 28). Aproximadamente 8% dos pacientes no grupo lumasirana receberam o transplante combinado enquanto o mesmo resultado foi observado em 70% dos pacientes no grupo padrão. A proporção de pacientes recebendo o transplante combinado para cada coorte em 5, 10 e 20 anos foi de 5% *versus* 30%, 6% *versus* 51%, 7% *versus* 64%, respectivamente. Já para o transplante de fígado (combinado ou sequencial), a mediana também não foi alcançada para lumasirana *versus* 15,72 anos para o tratamento padrão. O percentual de pacientes que receberam transplante foi de 11% para lumasirana *versus* 70% para o tratamento padrão. Especificamente para transplante de rim os resultados observados foram de 31% para

lumasirana (*versus* os 70% que receberam transplante combinado no braço de tratamento padrão).

Figura 28. Pacientes livres do transplante combinado de fígado-rim.



Fonte: Adaptado de Alnylam (*data on-file*).

A análise conclui que lumasirana reduz a progressão da doença para os estágios avançados quando comparada à história natural da doença (braço do tratamento padrão), considerando as maiores proporções de pacientes livres de doença renal em estágio avançado. Ainda, lumasirana reduziu os transplantes de fígado ou rim, com redução absoluta de 59% para qualquer transplante de fígado (combinado ou sequencial). Da mesma forma, pacientes tratados com lumasirana apresentaram uma redução absoluta de 31% para qualquer transplante e 40% para transplante isolado de rim em relação ao transplante combinado de fígado-rim no grupo com tratamento padrão. Por fim, um maior tempo até a morte (em anos) foi reportado para lumasirana indicando o impacto do medicamento também em termos de sobrevida.

6. Avaliação econômica

6.1 Objetivo

Uma avaliação econômica em saúde foi desenvolvida tendo como objetivo avaliar a relação de custo-efetividade da lumasirana comparada ao melhor cuidado de suporte (BSC) no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com HP1, sob a perspectiva do SUS.

A avaliação econômica aqui descrita foi conduzida conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, de 2014, (95) e com o *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report*, (96) da *The International Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)*. Para isso, foi elaborada uma análise de custo-efetividade, com modelagem markoviana, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

6.2 Métodos

6.2.1 População de interesse

Pacientes adultos e pediátricos com HP1.

6.2.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde. Neste contexto, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados pelo SUS. Custos indiretos não foram considerados, uma vez que, não se adequam a perspectiva do pagador.

6.2.3 Intervenção e comparadores

A intervenção adotada neste estudo foi a lumasirana em adição ao BSC tendo como comparador o BSC, exclusivamente.

Uma vez que não existe atualmente um PCDT, publicado pelo Ministério da Saúde, para o manejo da HP1, o BSC é definido por medidas paliativas para amenizar o impacto da doença na vida dos pacientes. Entre estas medidas temos o controle dietético, hiper-hidratação, ingestão

de vitamina B6 e suplementos de citrato para a inibição da formação de cristais de oxalato. O procedimento de diálise também pode ser utilizado na necessidade de reduzir a hiper saturação de oxalato no plasma e minimizar o impacto da oxalose em pacientes em estágios mais avançados do comprometimento renal. Nestes estágios, o transplante combinado ou sequencial de fígado e rim pode ser necessário.

6.2.4 Desfechos considerados

O desfecho de efetividade da análise foi medido em anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), caracterizando, assim, uma análise de custo-utilidade. Além do desfecho de AVAQ, foi considerado como desfecho secundário o ganho em anos de vida (AV) obtido pelo paciente.

Como desfechos econômicos foram considerados os custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados ao tratamento medicamentoso com a lumasirana (aquisição e administração), custo com a suplementação de vitamina B6, monitoramento dos pacientes por estágio da DRC, eventos agudos (nefrolitíase) e crônicos (eventos ósseos, cardíacos, cutâneos e vasculares, oftalmológicos e neurológicos) relacionados a HP1, custos relacionados à diálise, eventos adversos e fim da vida. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

As estratégias de tratamento foram comparadas por meio da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de utilidade entre as diferentes estratégias de tratamento (Equação 1).

Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.

$$RCUI = \frac{Custo_{lumasirana+BSC} - Custo_{BSC}}{Efetividade_{lumasirana+BSC} - Efetividade_{BSC}}$$

RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; BSC: melhor cuidado de suporte; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em AVAQ).

#

6.2.5 Estrutura do modelo

Um modelo de Markov foi desenvolvido como forma de simular a evolução natural da HP1, sob a perspectiva do SUS.

O modelo assume uma coorte com HP1 que pode transicionar por onze estados de saúde definidos pelo estágio da DRC em que o paciente se encontra (definido pela taxa de filtração glomerular estimada), a concentração de oxalato no plasma (oxalato plasmático controlado – Oxc – abaixo de 50 $\mu\text{mol/L}$; sem controle – Oxu – acima de 50 $\mu\text{mol/L}$) e o tipo de transplante ao qual o paciente foi submetido (transplante combinado de fígado e rim, transplante de rim isolado ou transplante sequencial de rim e fígado), além da morte. A Figura 29 apresenta a estrutura esquemática do modelo econômico, onde as linhas tracejadas representam a transição para a morte, que pode ocorrer em qualquer ciclo do modelo, e as linhas contínuas representam as transições entre os estados de saúde.

O limiar de 50 $\mu\text{mol/L}$ de oxalato no plasma foi utilizado para determinar a transição entre os estados de saúde em que há o controle ou não da oxalose. Este limiar foi utilizado com base em dados da literatura para definir os potenciais candidatos para o transplante. (48,97,98)

O modelo também considera as potenciais diferenças na história natural da doença entre pacientes adultos, com início da doença na infância, e pacientes pediátricos e adultos cuja doença teve início após a infância. O resultado final da análise apresenta os resultados ponderados de ambas as populações.

De modo geral, o modelo classifica os pacientes por gravidade da doença com base no estágio da DRC em que o paciente se encontra, uma vez que, esta é a principal manifestação clínica da progressão da HP1 e os estágios podem ser mapeados diretamente à função renal do paciente, indicador principal da progressão da mesma e também um marcador apropriado para a necessidade de transplante. Além disso, é capaz de determinar diferenças em qualidade de vida do paciente, incidência de complicações relacionadas à doença e em utilização de recursos de saúde. A definição dos estágios da DRC foi formalizada pelo grupo de trabalho de DRC do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* com base na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) dos pacientes, conforme a Tabela 22.

A cada ciclo do modelo pacientes que ainda não foram submetidos ao transplante (DRC1 a DRC 3b) podem progredir para o próximo estágio da DRC com maior comprometimento renal ou permanecer no mesmo estado de saúde. Pacientes em DRC4 podem transitar para o próximo

estado de maior comprometimento renal (doença renal em estágio final). Além disso, pacientes em DRC4 e em doença renal em estágio final pode transitar entre os estágios com e sem o controle do oxalato plasmático (Oxc e Oxu, respectivamente). O tratamento com lumasirana é permitido ao longo de todos os estágios da DRC que compõe o modelo econômico.

O modelo conta com ciclos semestrais.

Tabela 22. Definição dos estágios da DRC.

Estágio	TFGe (mL/min/1,73 m ²)	Descrição
1	≥ 90	Alta ou normal
2	60-89	Discretamente reduzida
3a	45-59	Discretamente a moderadamente reduzida
3b	30-44	Moderadamente a gravemente reduzida
4	15-29	Gravemente reduzida
5 (DREF)	< 15	Falha renal

Fonte: elaboração própria. TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; DREF: doença renal em estágio final.

É importante ressaltar que a estrutura, assim como as principais premissas e parâmetros do modelo, foi validada por especialistas do Reino Unido. Os especialistas foram selecionados através dos seguintes critérios:

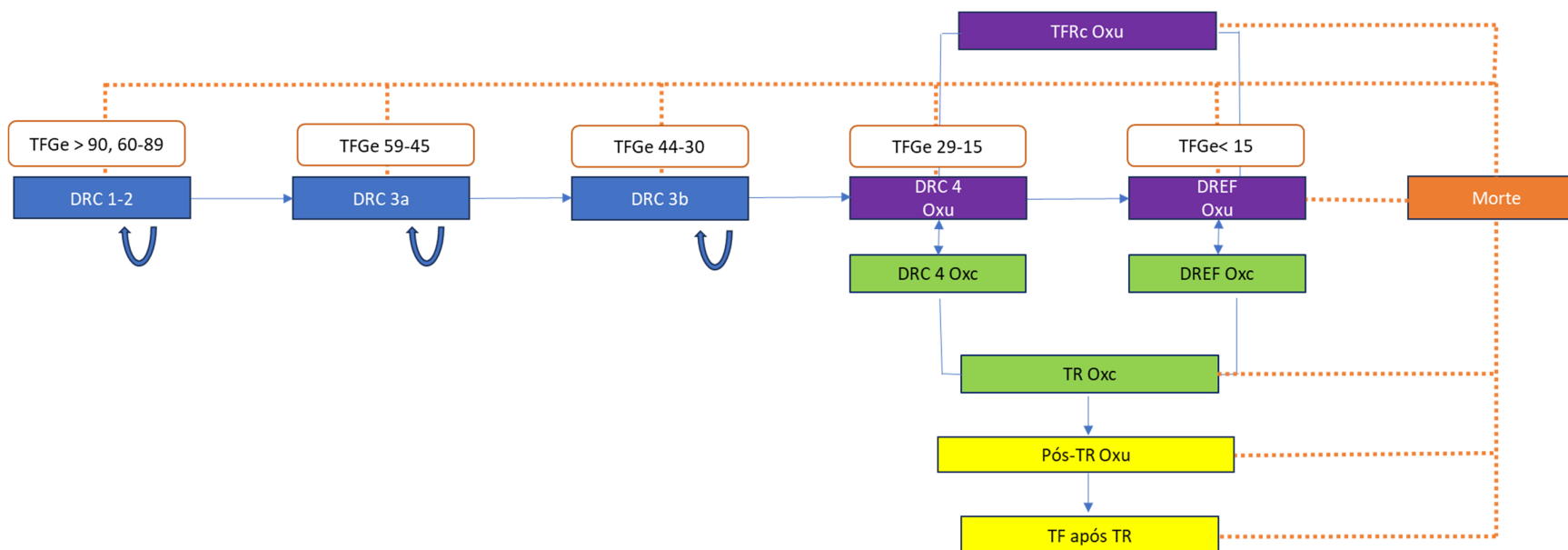
1. Membros especialistas em HP1 do *Rare Disease Collaborative Network*, rede de centros especializados em doenças raras no Reino Unido, onde a maior parte dos pacientes em estágio mais avançado da HP1 são tratados neste país;
2. Especialistas com experiência em todo o espectro etário que pode afetar pacientes com HP1, da infância à vida adulta;
3. Que fizeram parte, como investigadores, dos estudos ILLUMINATE, por terem conhecimento profundo de como o uso da lumasirana poderia ser praticado na vida real.

Os parâmetros foram validados por dois especialistas, que atenderam a todos os critérios apresentados, através de entrevistas virtuais.

Apesar de refletirem a prática do Reino Unido, a população de especialistas em HP1 ao redor do mundo é pequena, e acredita-se que o manejo e as experiências destes profissionais se reflitam de maneira adequada, também, na perspectiva do SUS do Brasil.

ORIGIN
HEALTH

Figura 29. Representação esquemática do modelo.



Fonte: Elaboração própria. TFRc: transplante de fígado-rim combinado; Oxu: oxalato plasmático acima de 50 µmol/L; Oxc: oxalato plasmático abaixo de 50 µmol/L; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; DRC: doença renal crônica; DREF: doença renal em estágio final; TR: transplante de rim; TF transplante de fígado.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

6.2.6 Horizonte temporal

O modelo adotou um horizonte temporal de toda a vida, de acordo com a característica crônica e progressiva da HP1.

6.2.7 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (95)

6.2.8 Parâmetros clínicos

Parâmetros demográficos

A Tabela 23 apresenta os parâmetros demográficos da coorte simulado no momento da entrada dos pacientes no modelo econômico. As características populacionais basearam-se naquelas da população dos estudos ILLUMINATE. Já para a proporção entre pacientes adultos e pediátricos adotou-se a premissa de que seriam divididos igualmente (50% para cada grupo) dada a falta de dados epidemiológicos para esta população no Brasil.

Tabela 23. Parâmetro demográficos.

Parâmetros	Valores
Idade inicial – pediátricos	6,91 anos
Idade inicial – adultos	34,71 anos
Peso médio – pediátricos	25,73 kg
Peso médio - adultos	82,29 kg
% de homens	58,6%
% de pacientes pediátricos	50,0%

Fonte: elaboração própria.

Distribuição inicial dos pacientes por estágio da DRC

A distribuição inicial dos pacientes por estágio da DRC foi definida de acordo com a distribuição em linha de base dos pacientes no estudo de Singh et al., 2021 (Tabela 24). (99) Assumiu-se que pacientes em DRC seriam igualmente distribuídos entre DRC 3a e 3b. Assumiu-se, ainda, que os pacientes iniciando o modelo em DRC 4 e doença renal em estágio final (DREF) teriam a concentração de oxalato plasmático acima do limiar de 50 µmol/L. Essa premissa baseia-se no achado de que pacientes com baixa TFGe apresentam oxalato plasmático mais alto. (100) Além disso, conforme dados de linha de base do estudo ILLUMINATE-C, pacientes com HP1 e com DRC avançada (DRC 4 e DRCEF) apresentaram níveis séricos de oxalato acima de 50 µmol/L. (61)

Tabela 24. Distribuição inicial de pacientes por estágio da DRC.

Estado de saúde	Distribuição inicial
DRC 1-2	35,4%
DRC 3a	11,5%
DRC 3b	11,5%
DRC 4 – Oxu	10,3%
DREF – Oxu	31,2%

Fonte: elaboração própria. DRC: doença renal crônica; Oxu: oxalato plasmático sem controle.

Probabilidades de transição em DRC 1 a DRC 3 - Lumasirana

O efeito do tratamento com lumasirana no oxalato plasmático foi modelado através da sua variação percentual conforme observado nos estudos ILLUMINATE-A e ILLUMINATE-B.

A variação observada entre estes estudos foi de – 46,3% entre 0 e 12 meses. É esperado que a tendência observada em 12 meses possa ser extrapolada para os períodos subsequentes. Essa premissa é baseada em 1) dados de estudos de longo prazo que mostram não haver perda do efeito terapêutico durante o período de acompanhamento de pacientes tratados com lumasirana; (74) 2) no mecanismo de ação da lumasirana, que de maneira seletiva e sustentada silencia o mRNA glicolato oxidase no fígado; (101) 3) falta de evidências clínicas ou pré-clínicas

que sugerem potencial para rápida redução da resposta após doses sucessivas e 4) falta de um mecanismo conhecido ao qual as vias biológicas responsáveis pela HP1 possa se adaptar de forma a desenvolver tolerância ao medicamento. (77)

Desta forma, considerou-se que pacientes nos estados de saúde pré DREF não apresentariam redução da TFG_e, bem como, também não apresentariam melhora neste parâmetro, esta premissa é validada por dados de longo prazo (até 3 anos) dos estudos ILLUMINATE-A e ILLUMINATE-B, que demonstram a estabilidade da TFG_e em longo prazo.

Assim, a Tabela 25 apresenta as probabilidades de transição entre os estados de saúde entre os pacientes em estágio da DRC 1 a DRC 3.

Tabela 25. Matriz de transição em pacientes pré DREF - lumasirana.

Estado de saúde	DRC 1-2	DRC 3a	DRC 3b
DRC 1-2	100%	0%	0%
DRC 3a	0%	100%	0%
DRC 3b	0%	0%	100%

Fonte: elaboração própria. DRC: doença renal crônica.

Probabilidades de transição em DRC 1 a DRC 3 - BSC

A modelagem da transição de estados de saúde em pacientes em DRC 1 a DRC 3 tratados com BSC, apenas, baseia-se no entendimento de que o acúmulo de oxalato produzido pelo fígado resulta em declínio progressivo da função renal.

A taxa de progressão da doença em pacientes em DRC 1-3a foi calculada com base na relação oxalato-TFG_e reportada por Shah *et al.*, 2020 (44), multiplicada pela variação no oxalato plasmático, ao longo do tempo, observada no estudo ILLUMINATE-A. Esse método foi utilizado, pois é capaz de usar dados dos estudos ILLUMINATE em pacientes tratados com BSC em estados de saúde de menor gravidade.

No entanto, este método não pode ser aplicado aos pacientes nos estados de saúde de maior gravidade, uma vez que, o estudo ILLUMINATE-A apresentou poucos pacientes nestes estados de saúde, o que poderia comprometer as estimativas. Assim, as transições dos estados de DRC

3b para DRC 4 e de DRC 4 para DREF basearam-se no estudo de Singh *et al.*, 2022, que reportou as taxas de declínio da TFGe com função do estágio DRC em pacientes com HP1 no registro *Rare Kidney Stone Consortium*. (99) Esta metodologia foi validada pelos especialistas consultados para a validação da modelagem econômica.

Assim, as taxas de declínio da TFGe por estágio da DRC estão apresentadas na Tabela 26.

Tabela 26. Taxa de variação, por ciclo, da TFGe em pacientes tratados com BSC.

Estado de saúde	Variação por ciclo
DRC 1-2	-2,83*
DRC 3a	-2,83*
DRC 3b	-7,35**
DRC 4	-8,30**

Fonte: elaboração própria. DRC: doença renal crônica. * Calculado a partir de dados do ILLUMINATE-A e Shah (2020).

** Calculado a partir de Singh (2022).

A taxa de variação apresentada na Tabela 26 foi aplicada à média da TFGe medida, por estágio da DRC, em pacientes incluídos no estudo ILLUMINATE-A, conforme dados da Tabela 27.

Tabela 27. TFGe média por estágio da DRC.

Estado de saúde	TFGe (mL/min/1,73 m ²) média
DRC 1-2	89,95
DRC 3a	52,27
DRC 3b	37,02
DRC 4	22,00

Fonte: elaboração própria. DRC: doença renal crônica.

O tempo médio para progressão de um estado de saúde para o outro de maior gravidade foi calculado para o coorte tratado com BSC. A probabilidade anual de transição foi então calculada

pelo inverso do número de anos necessários para a progressão. Finalmente, a probabilidade anual foi adequada ao ciclo semestral do modelo, conforme apresentado na matriz de transição da Tabela 28.

Tabela 28. Matriz de transição em paciente pré DREF - BSC.

Estado de saúde	DRC 1-2	DRC 3a	DRC 3b	DRC 4 Oxu
DRC 1-2	92,5%	7,5%	0%	0%
DRC 3a	0%	81,4%	18,6%	0%
DRC 3b	0%	0%	51,1%	48,9%

Fonte: elaboração própria. DRC: doença renal crônica.

Probabilidades de transição de DRC 4 para DREF - lumasirana

A transição de DRC 4 para DREF em pacientes tratados com lumasirana foi modelada com base na redução porcentual nos níveis plasmáticos de oxalato de -44,13% observado no estudo ILLUMINATE-C em um período de 12 meses. Essa variação corresponde, na prática, a não redução da TFGe.

Assume-se que o efeito do tratamento com lumasirana se mantém enquanto o paciente permanece em tratamento. (74) A progressão de DRC 4 para DREF, em pacientes tratados com lumasirana, acontece apenas em caso de descontinuação do tratamento. Neste caso, as probabilidades aplicadas aos pacientes tratados com BSC são utilizadas.

Probabilidades de transição de DRC 4 para DREF - BSC

A transição entre DRC 4-Oxu e DREF-Oxu em pacientes tratados com BSC, para pacientes adultos e pediátricos, baseou-se em dados de Singh *et al.*, 2022, que reportou a taxa de declínio da TFGe como função do estágio DRC em pacientes com HP1 (Tabela 26).

Probabilidades de transição entre estados de saúde por status de controle do oxalato plasmático

Apenas pacientes tratados com lumasirana podem transitar entre estados de saúde onde há ou não o controle do oxalato plasmático (Oxu para Oxc), uma vez, que apenas com o tratamento é possível reduzir os níveis plasmáticos do mencionado sal. Assim, pacientes tratados com BSC permanecem sempre nos estados sem controle no nível de oxalato (DRC 4-Oxu ou DREF-Oxu).

Pacientes com HP1 que estão em DRC 4 ou DREF apresentam um nível de concentração plasmático médio de oxalato de 98,93 $\mu\text{mol/L}$, baseado em dados do estudo ILLUMINATE-C. Assim, assume-se que esta seria a concentração média em pacientes em DRC 4-Oxu ou DREF-Oxu.

Dados do estudo ILLUMINATE-C estimaram uma redução porcentual de -44,13% nos níveis plasmáticos de oxalato em pacientes tratados com lumasirana em 12 meses. Assim, com base nesta taxa de redução e nos níveis plasmáticos iniciais de oxalato na linha de base, estimou-se o tempo necessário, em anos, para que os pacientes passassem de Oxu para Oxc (concentração inferior a 50 $\mu\text{mol/L}$), conforme apresentado na Tabela 29. A probabilidade anual foi então convertida para semestral para se adequar ao ciclo adotado no modelo.

Tabela 29. Probabilidade de transição de Oxu para Oxc em pacientes em DRC 4 e DREF.

Estado de saúde	Ciclos necessários para atingir o limiar	Probabilidade anual	Probabilidade semestral
Ano 1	1,12	89%	67%
Ano 2	0,22	100%	100%

Fonte: elaboração própria.

Vale ressaltar que, de acordo com as premissas do modelo, não é possível a transição de DRC 4-Oxc para DREF-Oxc, uma vez que, a piora da função renal não ocorre sem um aumento na concentração de oxalato plasmático.

Probabilidades de transição DRC 4 e DREF para o transplante

O modelo assume que apenas pacientes em DRC 4 e DREF são elegíveis ao transplante combinado/sequencial de fígado e rim, de acordo com os *guidelines* europeus para o tratamento da HP1. (8,16)

O coorte com a doença em estágio avançado, sem controle da oxalose, será submetido ao transplante duplo como forma de correção da superprodução enzimática no fígado e a necessidade de substituição do rim com capacidade funcional deteriorada.

Já os pacientes que apresentam controle da produção excessiva de oxalato por meio farmacológico podem evitar o transplante de fígado recebendo apenas o transplante renal isolado como forma de reestabelecer sua função renal. Dessa forma, o modelo incorpora uma taxa de transplante renal para pacientes tratados com lumasirana, uma vez que, a redução dos níveis de oxalato plasmático decorrente do tratamento leva a uma melhor condição de saúde pré-transplante para o paciente resultando, assim, em uma redução nas chances de eventos relacionados ao transplante, incluindo falha do enxerto e necessidade de retransplante, além de aumentar a sobrevida global pós transplante nos pacientes tratados. (9) Assim, 100% dos pacientes no coorte com Oxc serão considerados elegíveis ao transplante renal com sua probabilidade de ocorrência definida através de dados do Registro Brasileiro de Transplante de Órgãos (RBTO). Sendo assim, pacientes com HP1 e Oxc tem a mesma probabilidade de receber um transplante renal do que aqueles pacientes com DRC não relacionada a HP1.

Dados relacionados ao transplante de rim foram obtidos a partir do RBTO, para o ano de 2023. Considerando a população adulta, foram realizados 5.745 transplantes de rim isolados no país, enquanto 32.527 pacientes continuavam em lista de espera para receber o órgão, o que representa uma taxa anual de transplante de 15%. Já na população pediátrica, 335 transplantes foram realizados e 302 pacientes permaneciam na fila, no ano de 2023, o que resulta em uma taxa anual de transplante de aproximadamente 47%. (102) Estas taxas anuais foram convertidas em probabilidades semestrais e aplicadas à proporção de pacientes em DRC 4 e DREF com controle do oxalato.

Os pacientes com Oxu, em DRC 4 e DREF, tem apenas o transplante combinado de fígado-rim como alternativa terapêutica. Conforme a história natural da doença, pacientes com Oxu tem uma menor elegibilidade ao transplante em geral, dado que o não controle da oxalose leva a complicações sistêmicas que podem resultar em um *status* pré-operatório piorado. Assim, assumiu-se que 74% dos pacientes em Oxu seriam elegíveis ao transplante, seja ele combinado,

ou sequencial rim-fígado. Este valor foi definido tendo como base o estudo de Jamieson *et al.*, 2005, (57) onde os efeitos do *status* pré-operatório de pacientes com HP1 em relação aos desfechos pós-transplante foram avaliados.

Uma vez que não existem dados disponíveis sobre transplantes combinados no RBTO, foram utilizadas as taxas de transplante de fígado e rim reportadas no RBT (pediátrico: 78% e 47%; adultos: 62% e 15%, respectivamente para transplante de fígado e rim). Estes dados combinados resultaram nas taxas anuais de TFRc, para adultos e crianças, de 37% e 9%, respectivamente. Essas taxas foram posteriormente convertidas em probabilidades semestrais para adequarem-se ao ciclo utilizado no modelo econômico.

A Tabela 30 apresenta as probabilidades de transplante, por ciclo, em pacientes com DRC avançada com e sem controle da oxalose.

Tabela 30. Probabilidade de transplante renal em pacientes DRC 4 e DREF com ou sem controle da oxalose (por ciclo semestral).

Controle da oxalose	Adultos	Pediátricos
Controlada (Oxc)	7,81%	27,48%
Sem controle (Oxu)	3,5%	15,2%

Fonte: elaboração própria.

Após o transplante, pacientes permanecem no estado pós-transplante ou transitam para a morte. Assumiu-se que pacientes em tratamento com lumasirana que receberam transplante isolado de rim permanecerão em tratamento como forma de manter o impacto positivo do controle dos níveis de oxalato plasmático. No entanto, em caso de descontinuação do tratamento, pacientes que estão no estado pós-transplante renal com Oxc transitaram para o estado análogo com Oxu, fazendo-se necessário o transplante sequencial de fígado para correção do defeito enzimático do fígado. A probabilidade de um transplante de fígado nesta população foi obtida a partir de dados do RBTO considerando a proporção de pacientes recebendo transplante de fígado em relação ao tamanho da fila de espera para o órgão por faixa etária. Além disso, uma vez que a o paciente está em Oxu, nem todos serão elegíveis ao transplante. O modelo assume uma proporção de 74% destes pacientes serão elegíveis a receber um novo fígado. (57)

A probabilidade de um transplante de fígado em pacientes que receberam um transplante renal prévio e perderam o controle do oxalato plasmático está apresentada na Tabela 31 para pacientes adultos e pediátricos.

Tabela 31. Probabilidade de transplante sequencial de fígado por ciclo.

	Adultos	Pediátricos
Probabilidade	28%	39%

Fonte: elaboração própria.

Probabilidades de retransplante

As taxas de retransplante foram obtidas de Rebello Bicalho *et al.*, 2019, e Freitas *et al.*, 2014, para rim e fígado, respectivamente. Os estudos reportaram uma taxa de retransplante de 3,2% e 6,4% para rim e fígado, respectivamente. (103,104) Além disso, Veras *et al.*, 2014, sugere que 2,7% e 2,5% de todos os transplantes de rim e fígado, respectivamente, são transplantes combinados. Assim, utilizou-se o número total de transplantes de rim e fígado reportados no RBTO para se estimar o número de transplantes combinados em adultos (98 transplantes) e crianças (7 transplantes) em 2023. Assim, pode-se calcular a probabilidade de retransplante, conforme apresentado na Tabela 32.

Tabela 32. Probabilidade de retransplante por ciclo pós-transplante combinado de fígado/rim.

	Fígado isolado	Rim isolado
Probabilidade	3,3%	1,6%

Fonte: elaboração própria.

Probabilidade de nefrolitíase

Pedras nos rins em pacientes com HP1 são compostas em mais de 95% de oxalato de cálcio monohidratado e níveis elevados de oxalato urinário podem levar a episódios recorrentes de nefrolitíase. (4)

A probabilidade de eventos de nefrolitíase em pacientes tratados com lumasirana nos estados de saúde DRC 1 a 3b foram obtidos através de dados combinados dos estudos ILLUMINATE-A e ILLUMINATE-B. Já para pacientes tratados com BSC foram utilizados dados de seis meses do braço placebo do estudo ILLUMINATE-A. Já para os pacientes em DRC 4 e DREF foram utilizados dados do estudo ILLUMINATE-C (Tabela 33).

Tabela 33. Taxa anualizada de eventos de nefrolitíase.

	Média
Taxa anualizada – Linha de base	1,684
DRC 1 – 3b	
HR – BSC (qualquer ciclo)	1,22
HR – Lumasirana (Ciclo 1)	0,36
HR – Lumasirana (Ciclo 2+)	0,27
DRC 4 e DREF (qualquer ciclo)	
Taxa anualizada – BSC	1,21
Taxa anualizada – Lumasirana	0,44

Complicações sistêmicas relacionadas à oxalose

A prevalência de complicações sistêmicas em pacientes com HP1 foi definida através da opinião de especialistas, uma vez, que existem poucos que investigaram sua epidemiologia e o impacto na vida dos pacientes.

Assim, o modelo considerou que estas complicações surgiriam apenas em pacientes em estágio avançado da DRC (DRC 4 e DREF). Além disso, assumiu-se uma premissa de que pacientes com Oxc teriam uma redução de 20% na prevalência destas complicações, uma vez que, estas são decorrentes do acúmulo do oxalato no plasma.

Assim, a Tabela 34 apresenta a prevalência de complicações sistêmicas relacionadas à oxalose em pacientes com DRC 4 e DREF com ou sem controle da oxalose.

Tabela 34. Prevalência de complicações sistêmicas relacionadas à oxalose.

	DRC 4-Oxu	DREF-Oxu	DRC 4-Oxc	DREF-Oxc
Óssea	30%	80%	24%	64%
Cardíaca	15%	40%	12%	32%
Cutânea e vascular	15%	35%	12%	28%
Oftalmológica	18%	40%	14%	32%
Neurológica	18%	40%	14%	32%

Fonte: elaboração própria. DRC: doença renal crônica; Oxu: oxalato plasmático sem controle; Oxc: oxalato plasmático controlado.

Diálise

A Tabela 35 apresenta a distribuição de diálise alta intensidade e normal (de acordo com a frequência de sessões) em pacientes adultos e pediátricos, conforme a opinião de especialistas. É importante ressaltar que as frequências refletidas na tabela estão em acordo com os principais *guidelines* para o tratamento da HP1. (8)

Tabela 35. Distribuição de diálise por intensidade e população.

População	Classificação	Frequência	Probabilidade
Pediátrica	Alta intensidade	Hemodiálise 7x por semana	100%
Adultos	Alta intensidade	Hemodiálise 7x por semana	87%
Adultos	Alta intensidade	Hemodiálise 6x por semana + Peritonal 7x por semana	13%
Pediátrica	Intensidade normal	Hemodiálise 3x por semana	100%
Adultos	Intensidade normal	Hemodiálise 3x por semana	87%
Adultos	Intensidade normal	Peritonal 7x por semana	13%

Fonte: elaboração própria. DRC: doença renal crônica; Oxu: oxalato plasmático sem controle; Oxc: oxalato plasmático controlado.

Assumiu-se a premissa de que 50% da população adulta e 100% da população pediátrica tratados com BSC e em DRC 4 e 100% dos pacientes em DREF receberiam diálise de alta intensidade (HD 6 a 7 vezes por semana). Já pacientes tratados com lumasirana seriam submetidos à diálise de intensidade normal (HD 3 vezes por semana) em 100% dos casos para população pediátrica em DRC 4 e todos os pacientes em DREF, independente de idade, enquanto 50% dos pacientes adultos em DRC 4 seriam submetidos ao procedimento 3 vezes por semana.

Tempo em tratamento

A curva de tempo em tratamento para pacientes tratados com lumasirana foi parametrizada através de funções de sobrevivência com base em dados em nível de paciente do estudo ILLUMINATE-A e ILLUMINATE-B. Foram consideradas as seguintes funções de sobrevivência: exponencial, Weibull, log-normal, log-logística e Gompertz.

A adequação das funções parametrizadas aos dados foi avaliada através da estatística *Akaike Information Criteria* (AIC) e *Bayesian Information Criteria* (BIC), onde quanto menor o valor da do escore, melhor o ajuste da função aos dados.

A Tabela 36 apresenta os valores da estatística AIC.

Tabela 36. Critério AIC e BIC para o ajuste da curva de tempo em tratamento com lumasirana.

Função de sobrevivência	AIC	BIC
Exponencial	27,87	29,66
Weibull	24,53	28,10
Gompertz	25,40	28,97
Log-normal	24,35	27,92
Log-logística	24,52	28,09

Fonte: elaboração própria. AIC: *Akaike Information Criteria*. BIC: *Bayesian Information Criteria*.

Conforme a Tabela 36, a função de log-normal apresentou o menor valor de AIC e BIC e, assim, foi selecionada para modelar o tempo em tratamento com lumasirana. Adotou-se a premissa

que pacientes que descontinuam o tratamento passam a ter as medidas de eficácia daqueles tratados exclusivamente com BSC.

Mortalidade relacionada à HP1

Um multiplicado de mortalidade relacionada a pacientes com DRC foi aplicado ao risco de morte, por idade, na população geral brasileira, e estágio da DRC, de acordo com dados de Go *et al.*, 2004 (Tabela 37). (105) Já os dados de mortalidade da população geral brasileira são provenientes da Tábua de Mortalidade do Brasil, de 2022, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). (106)

No entanto, em consulta com especialistas, chegou-se ao consenso de que pacientes com HP1 apresentam um risco de morte aumentado em relação aos pacientes com DRC sem HP1. Assim, aplicou-se o HR para mortalidade em pacientes com HP1 vs. aqueles com DRC sem a doença extraído do estudo de Harambat *et al.*, 2012 (HR: 2,7). O HR mencionado foi aplicado apenas aos pacientes em DRC avançada.

Tabela 37. Risco de morte relacionada à HP1 por estágio da DRC.

Estado de saúde	DRC vs. população geral	HP1 vs. DRC
DRC 1-2	1,0	1,0
DRC 3a	1,2	1,2
DRC 3b	1,8	1,8
DRC 4	3,2	8,64
DREF	5,9	15,9

Fonte: elaboração própria. DRC: doença renal crônica; HP1: hiperoxalúria primária tipo 1; DREF: doença renal em estágio final.

Mortalidade relacionada ao transplante – Renal e de fígado

Dados do RBTO foram utilizados para determinar a probabilidade de morte após os transplantes de fígado e renal. Foram utilizadas probabilidades distintas para o ano 1 e para os anos

subsequentes (até o quinto ano após o transplante) (Tabela 38). (102) Após 10 ciclos foi aplicada a taxa de mortalidade de pacientes em DRC 1 a DRC 3b.

Tabela 38. Probabilidade de morte após transplante renal e de fígado.

Estado de saúde	Renal	Fígado
Ano 1	7,00%	25,00%
Anos subsequentes (até o 5º ano)	1,80%	1,30%

Fonte: Adaptado de RBTO, 2023. (102)

Mortalidade relacionada ao transplante – Transplante combinado de fígado e rim

Uma vez que não existem dados publicados sobre transplantes combinados de fígado e rim no RBTO, recorreu-se ao estudo de Jamieson *et al.*, 2005 para estimativa da sobrevida dos pacientes submetidos a esta modalidade de transplante. (57)

Assim, o modelo utiliza a curva de Kaplan-Meier (KM) publicada no estudo para o período até o quinto ano de acompanhamento. Após este período, o modelo passa a usar a mortalidade estimada para pacientes em DRC 1 a 3b.

Eventos adversos

Os dados de EAs relacionados ao tratamento com lumasirana e BSC, exclusivamente, basearam-se em dados do estudo ILLUMINATE-A. A análise incluiu os eventos relacionados ao tratamento com incidência de pelo menos 10% entre os pacientes de cada grupo. Este valor foi ajustado ao ciclo semestral utilizado no modelo econômico (Tabela 39).

Tabela 39. Eventos adversos relacionados ao tratamento (por ciclo).

Evento adversos	Lumasirana	BSC
Dor de cabeça	11,5%	23,1%
Eritema (local da injeção)	11,5%	0,0%

Dor (local da injeção)	34,6%	0,0%
Reação local (local da injeção)	38,5%	0,0%
Rinite	7,7%	15,4%
Infeção do trato respiratório superior	7,7%	15,4%

Fonte: Adaptado de Michael, 2023. (61)

6.2.9 Parâmetros de utilidade

Os parâmetros de utilidade incluídos no modelo econômico foram obtidos a partir de diferentes fontes, conforme resumido na Tabela 40.

ORIGIN
HEALTH

Tabela 40. Resumo da origem e valores dos dados de utilidade.

Estado de saúde	Valor de utilidade	Fonte	Observações
Crianças			
DRC 1 a 3b	0,849	EQ-5D: ILLUMINATE -A	Linha de base, mês 6 e 12 foram agrupados para todos os pacientes com idade < 18 anos. Os dados foram mapeados através do algoritmo de Van Hout
DRC 4-Oxu e diálise de alta intensidade	-0,076	EQ-5D: Estudo Vignette Perda de utilidade por oxalose sistêmica: Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108)	Esse valor de utilidade inclui também a perda de utilidade por complicações cardíacas e neurológicas
DRC 4-Oxu e diálise de intensidade normal	0,662	EQ-5D: ILLUMINATE-A Ajustado para oxalose sistêmica: Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108) Ajustado para diálise de intensidade normal: Jesky, 2016; Neri, 2012; Okubo, 2013; Tajima, 2010; van Haalen, 2020 (109–113)	ILLUMINATE-A: Valores de utilidade de DRC 1-3b ajustados para DRC 4 para capturar os efeitos da oxalose sistêmica em pacientes Oxu e diálise de intensidade normal
DRC 4-Oxc e diálise de alta intensidade	0,422	EQ-5D: ILLUMINATE-A Idem ao anterior mais ajuste adicional para o impacto da diálise de alta intensidade vs. intensidade normal: Lee, 2005 (114)	ILLUMINATE-A: Valores de utilidade de DRC 1-3b ajustados para DRC 4 para capturar os efeitos da oxalose sistêmica em pacientes Oxc e diálise de intensidade alta
DRC 4-Oxc e diálise de intensidade normal	0,682	EQ-5D: ILLUMINATE-A	ILLUMINATE-A: Valores de utilidade de DRC 1-3b ajustados para DRC 4 para capturar os efeitos da oxalose

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

		Ajustado para oxalose sistêmica: Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108)	sistêmica em pacientes Oxc e diálise de intensidade normal
		Ajustado para diálise de intensidade normal: Jesky, 2016; Neri, 2012; Okubo, 2013; Tajima, 2010; van Haalen, 2020 (109–113)	
DREF-Oxu e diálise de intensidade alta	-0,181	EQ-5D: Estudo Vignette Perda de utilidade por oxalose sistêmica: Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108)	Esse valor de utilidade inclui também a perda de utilidade por complicações cardíacas e neurológicas
DREF-Oxu e diálise de intensidade normal	0,313	EQ-5D: ILLUMINATE-A Ajustado para oxalose sistêmica: Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108) Ajustado para diálise de intensidade normal: Jesky, 2016; Neri, 2012; Okubo, 2013; Tajima, 2010; van Haalen, 2020 (109–113)	ILLUMINATE-A: Valores de utilidade de DRC 1-3b ajustados para DRC 4 para capturar os efeitos da oxalose sistêmica em pacientes Oxu e diálise de intensidade normal
DREF-Oxc e diálise de intensidade alta	0,225	EQ-5D: ILLUMINATE-A Ajustado para oxalose sistêmica: Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108) Ajustado para diálise de intensidade normal: Jesky, 2016; Neri, 2012; Okubo, 2013; Tajima, 2010; van Haalen, 2020 (109–113) Ajuste adicional para o impacto da diálise de alta intensidade vs. intensidade normal: Lee, 2005 (114)	ILLUMINATE-A: Valores de utilidade de DRC 1-3b ajustados para DRC 4 para capturar os efeitos da oxalose sistêmica em pacientes Oxc e diálise de intensidade alta
DREF-Oxc e diálise de intensidade normal	0,355	EQ-5D: ILLUMINATE-A Ajustado para oxalose sistêmica: Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108)	ILLUMINATE-A: Valores de utilidade de DRC 1-3b ajustados para DREF para capturar os efeitos da oxalose sistêmica em pacientes Oxc e diálise de intensidade normal

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

Ajustado para diálise de intensidade normal: Jesky, 2016; Neri, 2012; Okubo, 2013; Tajima, 2010; van Haalen, 2020 (109–113)

Pós-transplante	0,800	EQ-5D: Estudo Vignette	
Adultos			
DRC 1 a 3b	0,885	EQ-5D: ILLUMINATE -A	Linha de base, mês 6 e 12 foram agrupados para todos os pacientes com idade < 18 anos. Os dados foram mapeados através do algoritmo de Van Hout
DRC 4-Oxu e diálise de alta intensidade	0,462	EQ-5D: Estudo Vignette Perda de utilidade por oxalose sistêmica: Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108)	Esse valor de utilidade inclui também a perda de utilidade por complicações cardíacas e neurológicas
DRC 4-Oxu e diálise de intensidade normal	0,694	EQ-5D: ILLUMINATE-A Ajustado para oxalose sistêmica: Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108) Ajustado para diálise de intensidade normal: Jesky, 2016; Neri, 2012; Okubo, 2013; Tajima, 2010; van Haalen, 2020 (109–113)	ILLUMINATE-A: Valores de utilidade de DRC 1-3b ajustados para DRC 4 para capturar os efeitos da oxalose sistêmica em pacientes Oxu e diálise de intensidade normal
DRC 4-Oxc e diálise de alta intensidade	0,582	EQ-5D: ILLUMINATE-A Idem ao anterior mais ajuste adicional para o impacto da diálise de alta intensidade vs. intensidade normal: Lee, 2005 (114)	ILLUMINATE-A: Valores de utilidade de DRC 1-3b ajustados para DRC 4 para capturar os efeitos da oxalose sistêmica em pacientes Oxc e diálise de intensidade alta
DRC 4-Oxc e diálise de intensidade normal	0,713	EQ-5D: ILLUMINATE-A	ILLUMINATE-A: Valores de utilidade de DRC 1-3b ajustados para DRC 4 para capturar os efeitos da oxalose

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

		Ajustado para oxalose sistêmica: Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108) Ajustado para diálise de intensidade normal: Jesky, 2016; Neri, 2012; Okubo, 2013; Tajima, 2010; van Haalen, 2020 (109–113)	sistêmica em pacientes Oxc e diálise de intensidade normal
DREF-Oxu e diálise de intensidade alta	-0,124	EQ-5D: Estudo Vignette Perda de utilidade por oxalose sistêmica: Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108)	Esse valor de utilidade inclui também a perda de utilidade por complicações cardíacas e neurológicas
DREF-Oxu e diálise de intensidade normal	0,353	EQ-5D: ILLUMINATE-A Ajustado para oxalose sistêmica: Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108) Ajustado para diálise de intensidade normal: Jesky, 2016; Neri, 2012; Okubo, 2013; Tajima, 2010; van Haalen, 2020 (109–113)	ILLUMINATE-A: Valores de utilidade de DRC 1-3b ajustados para DRC 4 para capturar os efeitos da oxalose sistêmica em pacientes Oxu e diálise de intensidade normal
DREF-Oxc e diálise de intensidade alta	0,250	EQ-5D: ILLUMINATE-A Ajustado para oxalose sistêmica: Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108) Ajustado para diálise de intensidade normal: Jesky, 2016; Neri, 2012; Okubo, 2013; Tajima, 2010; van Haalen, 2020 (109–113) Ajuste adicional para o impacto da diálise de alta intensidade vs. intensidade normal: Lee, 2005 (114)	ILLUMINATE-A: Valores de utilidade de DRC 1-3b ajustados para DRC 4 para capturar os efeitos da oxalose sistêmica em pacientes Oxc e diálise de intensidade alta
DREF-Oxc e diálise de intensidade normal	0,395	EQ-5D: ILLUMINATE-A Ajustado para oxalose sistêmica: Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108)	ILLUMINATE-A: Valores de utilidade de DRC 1-3b ajustados para DREF para capturar os efeitos da oxalose sistêmica em pacientes Oxc e diálise de intensidade normal

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

Ajustado para diálise de intensidade normal: Jesky, 2016;
Neri, 2012; Okubo, 2013; Tajima, 2010; van Haalen, 2020
(109–113)

Perda de utilidade		
Nefrolitíase	-0,064	Modersitzki, 2019 (115)
Hemodiálise de alta intensidade	-0,130	Lee, 2005 (114)
Hemodiálise de alta intensidade + diálise peritoneal	-0,040	Lee, 2005 (114)
Hemodiálise de intensidade normal	-0,260	Lee, 2005 (114)
Diálise peritoneal de intensidade normal	-0,282	Lee, 2005 (114)
Complicações ósseas	-0,102	Sullivan, 2011 (107)
Complicações cardíacas	-0,103	Sullivan, 2011 (107)
Complicações cutâneas e vasculares	-0,071	Sullivan, 2011 (107)
Complicações oftalmológicas	-0,041	Sullivan, 2011 (107)
Complicações neurológicas	-0,234	Torrance, 2014 (108)

Perda de utilidade por oxalose sistêmica

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

DRC 4-Oxu – crianças	-0,100	Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108)
DRC 4 -Oxu – adultos	-0,231	Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108)
DREF-Oxu – crianças	-0,056	Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108)
DREF-Oxu – adultos	-0,100	Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108)
DRC 4-Oxc	-0,131	Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108)
DRC 4 -Oxu	-0,144	Sullivan, 2011 (107) e Torrance, 2014 (108)
Perda de utilidade para o transplante		
Transplante	-0,095	Ratcliffe, 2005 (116)
Falha do enxerto	-0,055	Perl, 2012 (117)
Perda de utilidade por eventos adversos		
Dor de cabeça	-0,027	Sullivan, 2011 (107)
Eritema (local da injeção)	-0,001	Sullivan, 2011 (107)
Dor (local da injeção)	-0,027	Sullivan, 2011 (107)
Reação local (local da injeção)	-0,027	Sullivan, 2011 (107)
Rinite	-0,001	Sullivan, 2011 (107)
Infeção do trato respiratório superior	-0,037	Sullivan, 2011 (107)

Fonte: elaboração própria

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

6.2.10 Parâmetros de custo

Custo de aquisição e administração de lumasirana

Foram propostos dois cenários de preço com base na lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com vigência de outubro/2024:

Cenário 1 - Modelo de aquisição no mercado nacional: neste cenário considerou-se o preço máximo de venda ao governo (PMVG), com incidência de PIS/COFINS e 18% de ICMS. Desta forma, o preço unitário considerado neste foi de R\$ 404.781,39 por frasco-ampola contendo 189 mg/mL x 0,5 mL;

Cenário 2 - Modelo de aquisição por importação direta: neste cenário considerou-se o PMVG sem a incidência de PIS/CONFINS e ICMS (preço livre de impostos). Desta forma, o preço unitário considerado foi de R\$ 288.411,71 por frasco-ampola contendo 189 mg/mL x 0,5 mL.

Em ambos os casos, a empresa se compromete a fornecer um desconto de 10% sobre o preço base. Assim, o preço proposto para incorporação, em cada um dos cenários, pode ser visto na Tabela 41.

Tabela 41. Preço proposto para a incorporação.

Cenário	Preço base	Desconto proposto	Preço proposto para a incorporação
Cenário 1	R\$ 404.781,39	10%	R\$ 364.303,25
Cenário 2	R\$ 288.411,71	10%	R\$ 259.570,54

Fonte: elaboração própria.

A posologia utilizada para o cálculo do custo de tratamento com lumasirana baseou-se na bula do medicamento: (62)

- **Peso corporal inferior a 10 kg:**
 - **Dose inicial:** 6 mg/kg uma vez por mês por 3 doses;

- **Dose de manutenção:** 3 mg/kg uma vez por mês começando um mês após a última dose inicial.
- **Peso corporal de 10 kg a menos de 20 kg**
 - **Dose inicial:** 6 mg/kg uma vez por mês por 3 doses;
 - **Dose de manutenção:** 6 mg/kg uma vez a cada 3 meses começando um mês após a última dose inicial.
- **Peso corporal maior ou igual a 20 kg:**
 - **Dose inicial:** 3 mg/kg uma vez por mês por 3 doses;
 - **Dose de manutenção:** 3 mg/kg uma vez a cada 3 meses começando um mês após a última dose inicial.

Considerando os dados demográficos apresentados na Seção 6.2.8 – Parâmetros demográficos e a posologia previamente descrita temos a dose média estimada para adultos e crianças, bem como o número de frascos utilizados por dose, conforme exposto na Tabela 42 e Tabela 43 para a dose inicial e de manutenção do tratamento, respectivamente. É importante ressaltar que o modelo não considera o compartilhamento de dose em seus cálculos.

Tabela 42. Dose média estimada para adultos e criança – Dose inicial.

População	Peso médio	Dose utilizada	Dose média	Frascos utilizados
Pediátrica	24,5 kg	3 mg/kg	73,5 mg por dose	1 por dose
Adulta	83,2 kg	3 mg/kg	249,6 por dose	3 por dose

Fonte: elaboração própria.

Tabela 43. Dose média estimada para adultos e criança – Manutenção.

População	Peso médio	Dose utilizada	Dose média	Frascos utilizados
Pediátrica	24,5 kg	3 mg/kg	73,5 mg por dose	1 por dose
Adulta	83,2 kg	3 mg/kg	249,6 por dose	3 por dose

Fonte: elaboração própria.

Considerando as doses estimadas na Tabela 42 e Tabela 43 temos o custo de tratamento trimestral com lumasirana apresentado na Tabela 44 e Tabela 45 para as doses iniciais e de

manutenção do tratamento, respectivamente. Já a Tabela 46 e Tabela 47 apresentam o custo de tratamento anual com o medicamento para os Cenários 1 e 2, de preço, respectivamente.

Tabela 44. Custo de tratamento trimestral – Dose inicial.

População	Frascos utilizados	Número de doses no período	Custo de tratamento (Cenário 1)	Custo de tratamento (Cenário 2)
Pediátrica	1 por dose	3	R\$ 1.092.909,75	R\$ 778.710,75
Adulta	3 por dose	3	R\$ 3.278.729,25	R\$ 2.336.132,25

Fonte: elaboração própria.

Tabela 45. Custo de tratamento trimestral – Manutenção.

População	Frascos utilizados	Número de doses no período	Custo de tratamento (Cenário 1)	Custo de tratamento (Cenário 2)
Pediátrica	1 por dose	1	R\$ 364.303,25	R\$ 259.570,54
Adulta	3 por dose	1	R\$ 1.092.909,75	R\$ 778.710,75

Fonte: elaboração própria.

Tabela 46. Custo de tratamento anual – Cenário 1.

Ano de tratamento	Frascos ano (Pediátrico)	Custo anual (Pediátrico)	Frascos ano (Adulto)	Custo anual (Adulto)
Ano 1	6	R\$ 2.185.819,50	18	R\$ 6.557.458,50
Ano 2+	4	R\$ 1.457.213,00	12	R\$ 4.371.639,00

Fonte: elaboração própria.

Tabela 47. Custo de tratamento anual – Cenário 2.

Ano de tratamento	Frascos ano (Pediátrico)	Custo anual (Pediátrico)	Frascos ano (Adulto)	Custo anual (Adulto)
-------------------	--------------------------	--------------------------	----------------------	----------------------

Ano 1	6	R\$ 1.557.423,24	18	R\$ 4.672.269,72
Ano 2+	4	R\$ 1.038.282,16	12	R\$ 3.114.846,48

Fonte: elaboração própria.

Considera-se, ainda, uma intensidade de dose 99% com base em dados agrupados observados nos estudos ILLUMINANTE.

O custo da administração subcutânea foi definido em R\$ 11,59 por aplicação e está detalhado no ANEXO 9.

Custo da suplementação com vitamina B6

A suplementação com vitamina B6 foi incluída no modelo como parte do BSC.

Assumiu-se que pacientes suplementados com vitamina B6 fariam uso de uma dose 8 mg/kg por dia, independente da população observada (adultos ou crianças). Considerando o peso médio das populações estimou-se uma dose média de 196 mg e 665 mg par adultos e crianças, respectivamente.

O custo unitário do comprimido de 40 mg de vitamina B6 foi obtido a partir do Banco de Preços em Saúde (BPS), do Governo Federal, em março/2024, com valor médio de R\$ 0,77 por comprimido. (118)

Assumiu-se que 50% e 69% dos pacientes tratados com lumasirana e BSC, respectivamente, fariam uso da suplementação.

Desta forma, estimou-se um custo médio por ciclo semestral do modelo de R\$ 349,30 e R\$ 1.187,62 para pacientes pediátricos e adultos tratados com lumasirana. Já para os pacientes tratados com BSC o custo semestral estimado foi de R\$ 483,43 e R\$ 1.643,66 para crianças e adultos, respectivamente.

A suplementação com vitamina B6 não apresenta custo de administração por se tratar de um medicamento oral.

Custo da diálise

Como previamente descrito, pacientes dependentes de diálise foram segmentados em diálise de alta intensidade e diálise de intensidade normal, conforme a Tabela 35. Já o custo da sessão de diálise foi determinado com base na tabela SIGTAP, (119) considerando os valores e procedimentos apresentados na Tabela 48.

Tabela 48. Custo da sessão de diálise.

Tipo	Pediátrico	Adulto	Código SIGTAP (Pediátrico, adulto)
Hemodiálise	R\$ 363,63	R\$ 240,97	03.05.01.020-4, 03.05.01.010-7
Peritoneal	R\$ 121,51	R\$ 121,51	03.05.01.002-6, 03.05.01.002-6

Fonte: elaboração própria.

Considerando os valores por sessão, bem como, as frequências de utilização de pacientes que necessitam de diálise de intensidade normal e alta, temos o custo semestral do tratamento dialítico apresentado na Tabela 49.

Tabela 49. Custo semestral do tratamento dialítico por intensidade e população.

Intensidade	Pediátrico	Adulto
Normal	R\$ 28.459,14	R\$ 19.302,22
Alta	R\$ 66.404,66	R\$ 46.120,11

Fonte: elaboração própria.

Custo de complicações sistêmicas relacionadas à oxalose e nefrolitíase

O custo das complicações sistêmicas relacionadas à oxalose, bem como, o custo de internação para tratamento da nefrolitíase foi definido de acordo com o valor médio da internação, de acordo com dados do Tabnet para o ano de 2023. (120)

A Tabela 50 apresenta o valor médio dessas complicações por evento. Cabe ressaltar, que para as complicações sistêmicas utilizou-se genericamente o procedimento 03.03.03.004-6 – Tratamento de distúrbios metabólicos como *proxy* para o custo de tratamento de todas as complicações.

Tabela 50. Custo de complicações sistêmicas e nefrolitíase (por evento).

Item de custo	Custo por evento	Código SIGTAP
Complicações sistêmica*	R\$ 6.993,24	03.03.03.004-6
Nefrolitíase	R\$ 337,16	03.05.02.002-1

Fonte: elaboração própria. * Complicações ósseas, cardíacas, cutâneas e vasculares, oftalmológicas e neurológicas.

Custo do transplante

O custo do procedimento de transplante foi obtido a partir do Tabnet, para 2023, de acordo com os procedimentos de transplante disponíveis na Tabela SIGTAP e estão apresentados na Tabela 51. (119,120)

Uma vez que o procedimento de transplante combinado de fígado e rim não consta na tabela SIGTAP, adotou-se a premissa conservadora de que esta modalidade de transplante teria o maior valor entre o transplante renal e hepático. Além disso, se deve ressaltar que o custo do transplante renal e hepático recebeu o valor médio ponderado entre o procedimento para doador vivo e falecido.

Tabela 51. Custo médio do transplante por tipo.

Item de custo	Custo por evento	Código SIGTAP
Transplante combinado fígado-rim	R\$ 116.698,02	*
Transplante de fígado	R\$ 116.698,02	05.05.02.005-0, 05.05.02.006-8
Transplante renal	R\$ 46.523,86	05.05.02.009-2, 05.05.02.010-6

Fonte: elaboração própria. * Assumiu-se o maior valor entre rim e fígado.

Custo de acompanhamento pós-transplante e imunossupressão

O custo de acompanhamento pós-transplante foi definido por microcusteio, de acordo com a opinião de um profissional médico, e recebeu o valor de R\$ 3.950,60, independentemente da modalidade de transplante realizada. O detalhamento deste custo pode ser visto no ANEXO 9.

Para a imunossupressão pós-transplante, adotou-se o tacrolimo como medicamento imunossupressor, considerando uma dose de bula de 0,2 mg/kg e o peso ponderado entre adultos e crianças, conforme previamente descrito. (121) O custo unitário do comprimido de 5 mg de tacrolimo, de R\$ 23,91, foi obtido através do valor médio calculado no Banco de Preços em Saúde, para março/2024. (118)

A Tabela 52 apresenta o custo anual da imunossupressão.

Tabela 52. Custo anual da imunossupressão pós-transplante.

	Dose	Peso médio ponderado	Custo unitário (5 mg)	Custo anual
Custo anual (tacrolimo)	0,2 mg/kg por dia	53,8 kg	R\$ 23,91	R\$ 18.808,13

Fonte: elaboração própria.

Custo de manejo da doença por estado de saúde

O padrão anual de uso de recursos de saúde (exames laboratoriais, procedimentos e consultas) foram definidos através de uma pesquisa respondida por especialistas em HP1 no Reino Unido. Os itens foram custeados através de fontes publicas adequadas à perspectiva do estudo, sendo elas: Banco de Preços em Saúde, para custo de medicamentos, e a Tabela SIGTAP para exames, procedimentos e consultas.

Os valores anuais foram adequados ao ciclo semestral utilizado no modelo econômico.

A Tabela 53 e Tabela 54 apresentam o padrão de uso de recursos para adultos e crianças, respectivamente, por estado de saúde. Já a Tabela 55 apresenta os valores atribuídos a cada item e custo.

Tabela 53. Padrão de uso de recursos (semestral) por estado de saúde - Adultos.

Itens de custo	DRC 1-2	DRC 3a	DRC 3b	DRC 4	DREF
Oxalato em urina de 24 horas	0,50	0,50	0,50	0,50	0,25
Hemograma completo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Razão oxalato:creatinina na urina	0,50	0,50	0,50	0,50	0,25
Oxalato plasmático	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
Creatinina sérica	1,00	1,00	1,00	1,00	3,00
Eletrólitos	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ureia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Fosfato de cálcio	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Nível de hormônio da paratireoide	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Status do ferro	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bicarbonato	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Testes de triagem de anticorpos de laboratório	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Creatinina plasmática	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ultrassonografia renal	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Radiografia óssea	0,10	0,10	0,10	0,25	0,25
Eletrocardiograma	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
Ecocardiograma	0,00	0,00	0,00	0,00	0,25
Exame fundoscópico dos olhos para pacientes adultos	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
Exame fundoscópico dos olhos para pacientes pediátricos	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20
Biópsia de pele/músculo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
Tomografia computadorizada	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Consulta especializada para pacientes adultos: nefrologista	0,90	0,90	0,90	0,90	2,00
Consulta especializada para pacientes pediátricos: nefrologista	0,20	0,20	0,20	0,20	0,40
Consulta especializada: nutricionista	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50

Enfermeiro especialista	1,00	1,00	1,00	1,00	0,35
Urologista (para cálculos) para pacientes adultos	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Urologista (para cálculos) para pacientes pediátricos	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Assistente social para pacientes adultos	0,90	0,90	0,90	0,90	2,00
Assistente social para pacientes pediátricos	0,20	0,20	0,20	0,20	0,40
Psicólogo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50

Fonte: elaboração própria.

Tabela 54. Padrão de uso de recursos (semestral) por estado de saúde - Crianças.

Itens de custo	DRC 1-2	DRC 3a	DRC 3b	DRC 4	DREF
Oxalato em urina de 24 horas	0,50	0,50	0,50	0,50	0,00
Hemograma completo	1,00	1,00	1,00	1,00	8,00
Razão oxalato:creatinina na urina	0,50	0,50	0,50	0,50	0,00
Oxalato plasmático	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Creatinina sérica	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00
Eletrólitos	0,00	0,00	0,00	0,00	8,00
Ureia	0,00	0,00	0,00	0,00	8,00
Fosfato de cálcio	0,00	0,00	0,00	0,00	8,00
Nível de hormônio da paratireoide	0,00	0,00	0,00	0,00	8,00
Status do ferro	0,00	0,00	0,00	0,00	8,00
Bicarbonato	0,00	0,00	0,00	0,00	8,00
Testes de triagem de anticorpos de laboratório	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00
Creatinina plasmática	0,00	0,00	0,00	0,00	8,00
Ultrassonografia renal	0,50	0,50	0,50	0,50	1,00
Radiografia óssea	0,10	0,10	0,10	0,25	0,00
Eletrocardiograma	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
Ecocardiograma	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Exame fundoscópico dos olhos para pacientes adultos	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
Exame fundoscópico dos olhos para pacientes pediátricos	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Biópsia de pele/músculo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,10
Tomografia computadorizada	0,50	0,50	0,50	0,50	1,00
Consulta especializada para pacientes adultos: nefrologista	0,90	0,90	0,90	0,90	8,00
Consulta especializada para pacientes pediátricos: nefrologista	0,20	0,20	0,20	0,20	2,00
Consulta especializada: nutricionista	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00
Enfermeiro especialista	1,00	1,00	1,00	1,00	3,00
Urologista (para cálculos) para pacientes adultos	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Urologista (para cálculos) para pacientes pediátricos	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Assistente social para pacientes adultos	0,90	0,90	0,90	0,90	8,00
Assistente social para pacientes pediátricos	0,20	0,20	0,20	0,20	2,00
Psicólogo	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00

Fonte: elaboração própria.

Tabela 55. Custo unitário por item de custo.

Itens de custo	Custo unitário	Código SIGTAP
Oxalato em urina de 24 horas	R\$ 0,00	ND
Hemograma completo	R\$ 4,11	02.02.02.038-0
Razão oxalato:creatinina na urina	R\$ 0,00	ND
Oxalato plasmático	R\$ 3,68	02.02.05.010-6
Creatinina sérica	R\$ 1,85	02.02.01.031-7
Eletrólitos	R\$ 12,92	02.02.01.063-5, 02.02.01.060-0, 02.02.01.021-0, 02.02.01.056-2,

02.02.01.026-0,
02.02.07.032-8

Ureia	R\$ 1,85	02.02.01.069-4
Fosfato de cálcio	R\$ 1,85	02.02.01.043-0
Nível de hormônio da paratireoide	R\$ 43,13	02.02.06.027-6
Status do ferro	R\$ 15,59	02.02.01.038-4
Bicarbonato	R\$ 15,65	02.02.01.073-2
Testes de triagem de anticorpos de laboratório	R\$ 5,79	02.02.12.005-8
Creatinina plasmática	R\$ 1,85	02.02.01.031-7
Ultrassonografia renal	R\$ 24,20	02.05.02.005-4
Radiografia óssea	R\$ 9,73	02.04.02.010-7
Eletrocardiograma	R\$ 5,15	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	R\$ 67,86	02.05.01.003-2
Exame fundoscópico dos olhos para pacientes adultos	R\$ 12,34	02.11.06.002-0
Exame fundoscópico dos olhos para pacientes pediátricos	R\$ 12,34	02.11.06.002-0
Biópsia de pele/músculo	R\$ 13,33	02.01.01.028-3
Tomografia computadorizada	R\$ 138,63	02.06.03.003-7
Consulta especializada para pacientes adultos: nefrologista	R\$ 10,00	03.01.01.007-2
Consulta especializada para pacientes pediátricos: nefrologista	R\$ 10,00	03.01.01.007-2
Consulta especializada: nutricionista	R\$ 10,00	03.01.01.007-2
Enfermeiro especialista	R\$ 10,00	03.01.01.006-4
Urologista (para cálculos) para pacientes adultos	R\$ 10,00	03.01.01.007-2
Urologista (para cálculos) para pacientes pediátricos	R\$ 10,00	03.01.01.007-2
Assistente social para pacientes adultos	R\$ 6,30	03.01.01.004-8
Assistente social para pacientes pediátricos	R\$ 6,30	03.01.01.004-8
Psicólogo	R\$ 6,30	03.01.01.004-8

Fonte: elaboração própria.

Custo de manejo de eventos adversos

O custo de manejo de EAs foi definido por microcusteio, de acordo com a opinião de um profissional médico e está apresentado na Tabela 56. O detalhamento destes custos pode ser visto no ANEXO 9.

Tabela 56. Custo de manejo de eventos adversos (por evento).

Evento adverso	Custo por evento	Observação
Dor de cabeça	R\$ 356,80	-
Eritema (local da injeção)	R\$ 20,00	Duas consultas médicas
Dor (local da injeção)	R\$ 20,00	Duas consultas médicas
Reação local (local da injeção)	R\$ 20,00	Duas consultas médicas
Rinite	R\$ 14,37	-
Infecção do trato respiratório superior	R\$ 94,28	-

Fonte: elaboração própria.

Custo de fim da vida

O custo de fim da vida, no valor de R\$ 8.334,41, foi definido de acordo com o valor médio, no ano de 2023, para o procedimento 05.06.02.009-6 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIA POS TRANSPLANTE DE FIGADO- POS TRANSPLANTE CRITICO. (120)

6.2.11 Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística foi executada considerando-se os intervalos adequados para cada um dos parâmetros da análise extraídos da literatura.

A determinação dos intervalos de variação foi definida da seguinte forma: havendo disponíveis os intervalos de confiança para cada parâmetro, estes foram utilizados. Caso contrário, havendo o erro padrão disponível, o intervalo foi calculado pela multiplicação do erro padrão por 1,96

(estatística Z para um teste de hipótese bicaudal com nível de significância de 5%). Caso nenhum dos dados esteja disponível, o erro padrão foi calculado assumindo 10% do valor do cenário base e o intervalo foi calculado como previamente descrito.

A tabela completa de parâmetros avaliados em análise de sensibilidade pode ser vista no ANEXO 10.

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística foi executada considerando-se 1.000 interações. As distribuições e intervalos de variação utilizados para cada parâmetro estão detalhados no ANEXO 10.

6.3 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 57 apresenta resumidamente as principais características do modelo econômico.

Tabela 57. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes adultos e pediátricos com HP1
Perspectiva	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
Intervenção e comparador	• Intervenção: Lumasirana • Comparador: BSC
Desfechos	Anos de vida ajustados por qualidade e anos de vida
Estrutura do modelo	Modelo de Markov
Horizonte temporal	Toda a vida
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Parâmetros clínicos	Parâmetros clínicos foram estimados a partir dos estudos ILLUMINATE
Estimativa dos custos	Preço da lumasirana: R\$ 404.781,39 (Cenário 1 – compra nacional) / R\$ 288.411,71 (Cenário 2 – compra por

	importação)
	Manejo da doença (por DRC): uso de recursos definido em pesquisa com especialistas. Precificação com base em fontes públicas nacionais

Análise de sensibilidade	Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística e probabilística
---------------------------------	---

Fonte: Elaboração própria. DRC: doença renal crônica.

6.4 Resultados

6.4.1 Cenário base

Cenário 1 - Modelo de aquisição no mercado nacional

O resultado do cenário 1 considerou o preço proposto para incorporação de R\$ 364.303,25 por frasco-ampola contendo 189 mg/mL x 0,5 mL (PMVG 18% com 10% de desconto).

Os resultados estão apresentados na Tabela 58.

Tabela 58. Resultado da análise de custo-efetividade.

Desfechos	Lumasirana	BSC	Incremental
Custo total	R\$ 58.241.169	R\$ 745.942	R\$ 57.495.227
AVAQs	11,87	5,17	6,70
AVs	16,69	12,72	3,97
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)			R\$ 8.583.234
RCEI (R\$ / AV ganho)			R\$ 14.490.815

Fonte: Elaboração própria. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. AV: anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

O resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R\$ 9 milhões e R\$ 14 milhões, respectivamente. O ganho em sobrevida para os pacientes tratados com lumasirana foi de aproximadamente 4 anos. Já a diferença de sobrevida vivida com qualidade de aproximadamente 7 anos. É importante ressaltar o ganho efetivo em AVAQ, uma vez que, estes, representam aproximadamente o dobro daquele observado para o desfecho AV. Essa diferença

demonstra de maneira assertiva o benefício do tratamento com lumasirana na melhora da qualidade de vida do paciente.

Cenário 2 - Modelo de aquisição por importação direta

O resultado do cenário 2 considerou o preço proposto para incorporação de R\$ 259.570,54 por frasco-ampola contendo 189 mg/mL x 0,5 mL (PMVG sem impostos com 10% de desconto).

Os resultados estão apresentados na Tabela 59.

Tabela 59. Resultado da análise de custo-efetividade.

Desfechos	Lumasirana	BSC	Incremental
Custo total	R\$ 41.865.584	R\$ 745.942	R\$ 41.119.642
AVAQs	11,87	5,17	6,70
AVs	16,69	12,72	3,97
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)			R\$ 6.138.588
RCEI (R\$ / AV ganho)			R\$ 10.363.593

Fonte: Elaboração própria. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. AV: anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

O resultado da análise apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R\$ 6 milhões e R\$ 10 milhões, respectivamente. O ganho em sobrevida para os pacientes tratados com lumasirana foi de aproximadamente 4 anos. Já a diferença de sobrevida vivida com qualidade foi de aproximadamente 7 anos. É importante ressaltar o ganho efetivo em AVAQ, uma vez que, estes, representam aproximadamente o dobro daquele observado para o desfecho AV. Essa diferença demonstra de maneira assertiva o benefício do tratamento com lumasirana na melhora da qualidade de vida do paciente.

6.4.2 Análise de sensibilidade determinística

Os cenários 1 e 2, apresentados abaixo, estão relacionados ao modelo de aquisição do medicamento no mercado público, conforme descrito previamente.

Cenário 1 – Modelo de aquisição no cenário nacional

O resultado da análise de sensibilidade determinística pode ser visto na tabela da Figura 30, que apresenta os 10 parâmetros, por ordem decrescente, de maior impacto nos resultados da análise. Os valores da tabela representam o percentual de variação da RCUI em relação ao cenário base (R\$ 8.583.234).

Figura 30. Variação percentual em relação ao cenário base.

	Lower value	Upper value
Lumasiran drug compliance	88.9%	136.3%
Average weight (kg), adults	135.0%	174.8%
Utility values in pediatric population: Post-cLKT, adults	122.0%	149.7%
Distribution CKD at baseline, ESRD	123.9%	149.1%
Absolute change in POx in ILLUMINATE-A, placebo arm, ECM - any cycle	148.5%	125.9%
Absolute change in eGFR per 1 unit increase in Pox, CKD1-3b	125.9%	148.5%
Neurological disorders disutility	124.3%	146.8%
Prevalence in CKD4-OU, Cutaneous and vascular	123.0%	144.4%
Prevalence in CKD4-OU, Neurological	142.2%	128.3%
Distribution CKD at baseline, CKD stage 1-2	142.3%	128.8%

Fonte: Elaboração própria.

Cenário 2 – Modelo de aquisição por importação direta

O resultado da análise de sensibilidade determinística, no Cenário 2, pode ser visto na tabela da Figura 31, que apresenta os 10 parâmetros, por ordem decrescente, de maior impacto nos resultados da análise. Os valores da tabela representam o percentual de variação da RCUI em relação ao cenário base (R\$ 6.138.588).

Figura 31. Variação percentual em relação ao cenário base.

	Lower value	Upper value
Lumasiran drug compliance	88.1%	135.3%
Average weight (kg), adults	134.0%	173.7%
Utility values in pediatric population: Post-cLKT, adults	121.0%	148.6%
Distribution CKD at baseline, ESRD	122.9%	148.1%
Absolute change in POx in ILLUMINATE-A, placebo arm, ECM - any cycle	147.4%	124.9%
Absolute change in eGFR per 1 unit increase in Pox, CKD1-3b	124.9%	147.4%
Neurological disorders disutility	123.4%	145.7%
Prevalence in CKD4-OU, Cutaneous and vascular	122.0%	143.4%
Prevalence in CKD4-OU, Neurological	141.2%	127.3%
Distribution CKD at baseline, CKD stage 1-2	141.3%	127.8%

Fonte: Elaboração própria.

6.4.3 Análise de sensibilidade probabilística

Cenário 1 – Modelo de aquisição no cenário nacional

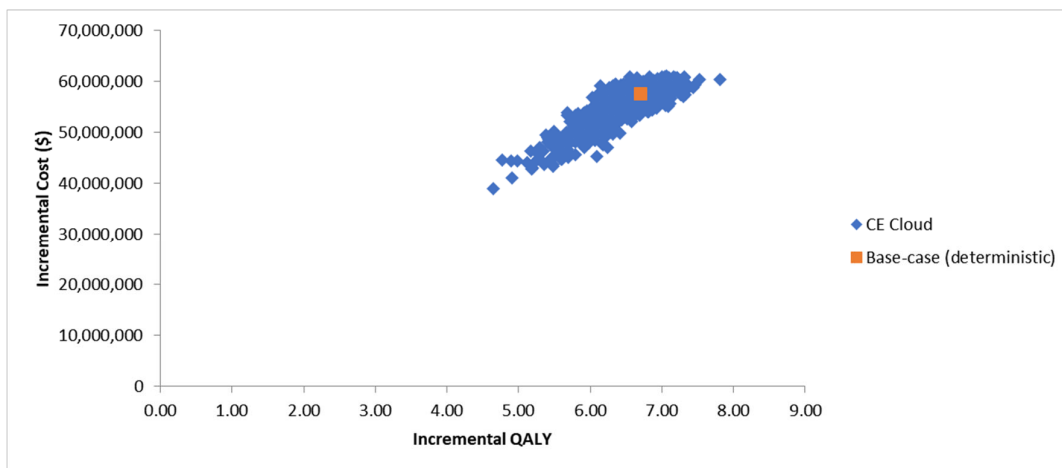
O resultado da análise de sensibilidade probabilística está apresentado no plano de custo-efetividade da Figura 32.

As iterações se localizaram integralmente no quadrante I (100%), representando, assim, um resultado de maior custo e maior efetividade.

Os achados da análise de quadrantes confirmam o resultado observado no cenário base da análise, onde a lumasirana apresentou maior custo com ganhos significativos em AVs e AVAQs. Além disso, demonstram a robustez do modelo econômico uma vez que o resultado calculado probabilisticamente diferiu em menos de 1% do resultado determinístico.

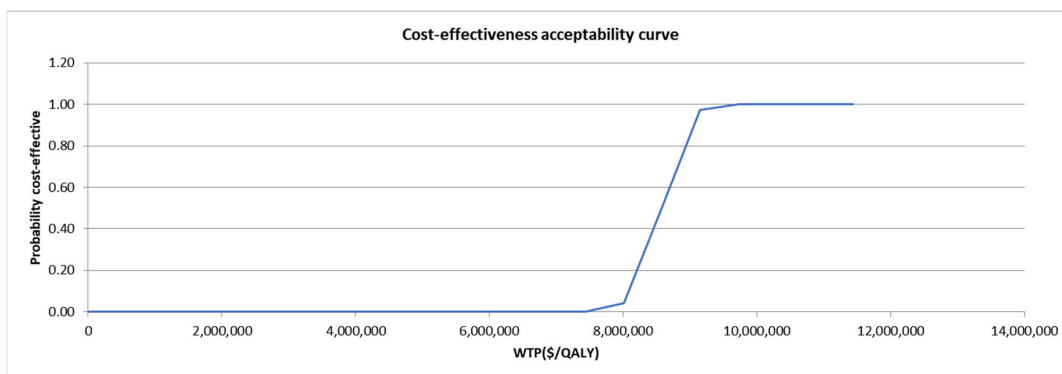
Já a curva de aceitabilidade, da Figura 33, determina o limite de disposição a pagar mínimo para que a intervenção seja considerada custo-efetiva. Dentro dos limites de custo-efetividade usualmente propostos pela CONITEC, a RCUI não foi considerada custo-efetiva.

Figura 32. Plano de custo-efetividade.



Fonte: Elaboração própria. QALY: anos de vida ajustados por qualidade.

Figura 33. Curva de aceitabilidade.



Fonte: Elaboração própria. WTP: limite de disposição a pagar; QALY: anos de vida ajustados por qualidade.

Cenário 2 – Modelo de aquisição por importação direta

O resultado da análise de sensibilidade probabilística está apresentado no plano de custo-efetividade da Figura 34.

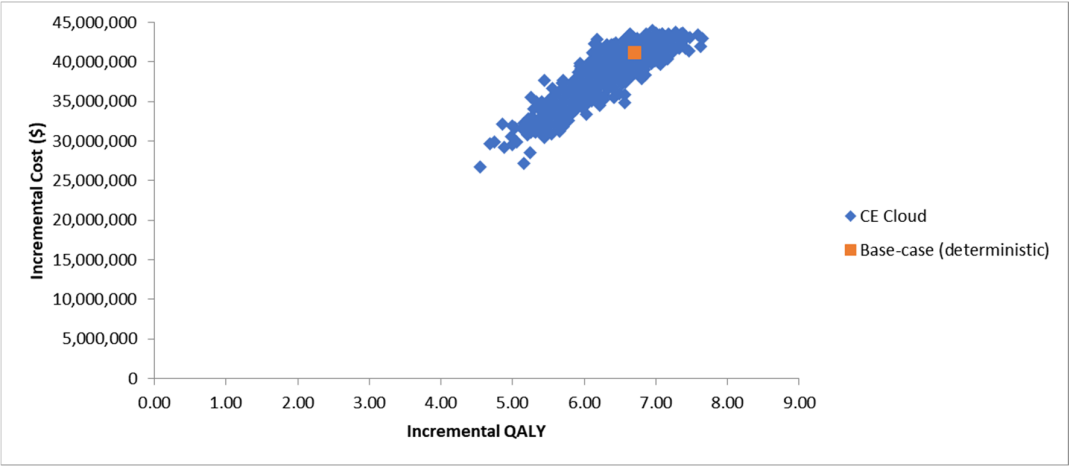
As iterações se localizaram integralmente no quadrante I (100%), representando, assim, um resultado de maior custo e maior efetividade.

Os achados da análise de quadrantes confirmam o resultado observado no cenário base da análise, onde a lumasirana apresentou maior custo com ganhos significativos em AVs e AVAQs.

Além disso, demonstram a robustez do modelo econômico uma vez que o resultado calculado probabilisticamente diferiu em aproximadamente 1% em relação ao resultado determinístico

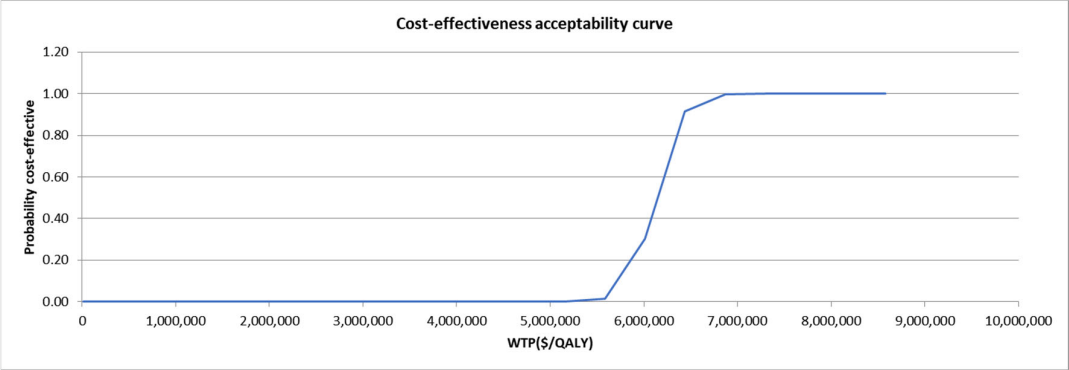
Já a curva de aceitabilidade (Figura 35) determina o limite de disposição a pagar mínimo para que a intervenção seja considerada custo-efetiva. Dentro dos limites de custo-efetividade usualmente propostos pela CONITEC, a RCUI não foi considerada custo-efetiva.

Figura 34. Plano de custo-efetividade.



Fonte: Elaboração própria. QALY: anos de vida ajustados por qualidade.

Figura 35. Curva de aceitabilidade.



Fonte: Elaboração própria. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade.

7. Impacto orçamentário

7.1 Objetivo

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos, procedimentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para este fim.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de estimar o impacto financeiro da incorporação da lumasirana, no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com HP1 ao SUS.

Para isso foi elaborado um modelo de impacto orçamentário no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (122)

7.2 Métodos

7.2.1 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde.

7.2.2 Intervenção e comparadores

Assim como na análise de custo-efetividade, a intervenção adotada neste estudo foi a lumasirana. O comparador adotado foi o BSC, uma vez que, não existem tratamento específicos para a HP1 no SUS.

7.2.3 Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de cinco anos, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (122)

7.2.4 Definição de população de interesse

Uma vez que não existem tratamentos medicamentosos incorporados ao SUS para o manejo de da HP1 em pacientes adultos e pediátricos, não foi possível se estimar a população de interesse por meio do método da demanda aferida. Sendo assim, o método epidemiológico foi utilizado para a definição da população elegível ao tratamento com lumasirana. Para isso, os seguintes parâmetros foram utilizados:

- **Projeção da população brasileira (2025-2029):** determina a população brasileira, projetada pelo IBGE, para o período de 2025 a 2029; (123)
- **Prevalência da HP1:** a prevalência da HP1 (1 por 1.000.000) foi utilizada para determinar, a partir da população brasileira, o número de pacientes atualmente diagnosticados com a doença e que poderiam passar a se tratar com o medicamento a partir do momento de sua incorporação. Esta prevalência foi estimada a partir da publicação de Poyah *et al.*, 2021, que menciona a prevalência da HP1, na Europa; (124)
- **Taxa de diagnóstico:** a taxa de diagnóstico de pacientes com HP1 foi determinada a partir de dados de um *abstract* submetido ao *61st ERA Congress*, que ocorreu entre 23-26 de maio de 2024. Neste estudo, publicado por Vaisbich *et al.*, 2024, (23) um coorte de 21 pacientes (19 sintomáticos) provenientes de 17 famílias com diagnóstico de HP1 confirmado tiveram suas características descritas. O cálculo da taxa de diagnóstico considerou que, dos 219 casos prevalentes (Tabela 60) em 2025, apenas 19 seriam diagnosticados. Assim, a taxa de diagnóstico inicial foi de 9%. Considerando-se que a incorporação de lumasirana fomentaria o conhecimento sobre a doença, adotou-se uma premissa de que a taxa de diagnóstico aumentaria em +2% ano a ano. Esse valor foi avaliado em análise de cenário.

A Tabela 60 apresenta a projeção da população elegível para o período entre 2025 e 2029.

Tabela 60. Projeção da população elegível (2025-2029).

	2025	2026	2027	2028	2029
População brasileira	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669	223.821.305
Prevalência (por milhão)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Pacientes com HP1	219	220	222	223	224
Taxa de diagnóstico	9%	11%	13%	15%	17%
Diagnosticados	19	24	29	33	38
População elegível	19	24	29	33	38

Fonte: elaboração própria.

7.2.5 Participação de mercado

A participação da lumasirana no mercado nacional (Tabela 61) foi estimada de maneira progressiva, considerando um cenário hipotético em que o medicamento tem 60% do mercado, no primeiro ano após sua incorporação, aumentando-a gradativamente até atingir 80% no terceiro ano. A partir de então, por questões de acesso, a participação de mercado do medicamento permaneceria estável até o quinto ano. Esta estimativa foi realizada considerando-se que atualmente não existem tratamentos para a HP1 no SUS, o que justificaria a rápida adesão dos pacientes apresentada no primeiro ano após a incorporação.

Por tratar-se de um cenário baseado em premissas, participações de mercado maiores e menores do que a proposta no cenário base foram avaliadas em análise de cenários.

A Tabela 62 apresenta o número de pacientes tratados com lumasirana e BSC no cenário após a incorporação do medicamento ao SUS.

Tabela 61. Participação de mercado estimada – Cenário base.

	2025	2026	2027	2028	2029
Lumasirana	60%	70%	80%	80%	80%
BSC	40%	30%	20%	20%	20%

Fonte: Elaboração própria. BSC: melhor cuidado de suporte.

Tabela 62. Número de pacientes em tratamento com as diferentes alternativas de tratamento.

	2025	2026	2027	2028	2029
Lumasirana	11	17	23	27	30
BSC	8	7	6	7	8

Fonte: Elaboração própria. BSC: melhor cuidado de suporte.

7.2.6 Custos

Os custos utilizados na análise de impacto orçamentário foram extraídos do modelo de custo-efetividade, sem desconto a valor presente. Desta forma, consideram todos os custos relacionados ao tratamento, bem como, os benefícios relacionados a ele. A composição dos custos já foi detalhada na Seção 6.2.10.

É importante ressaltar que, dentro da proposta de preço apresentada (desconto de 10% em relação ao preço base nos Cenários 1 e 2 previamente descritos), o demandante propõe um acordo comercial onde um desconto acumulativo de 1% será oferecido nas compras anuais de cada frasco do medicamento. Desta forma, o desconto no primeiro ano após a incorporação será de 10% chegando a 14% no quinto ano (10%, 11%, 12%, 13% e 14% para os anos 1 a 5).

Ainda, como parte do compromisso da Alnylam junto à CONITEC no enfrentamento da HP1, a empresa se compromete a continuar o fornecimento, de forma gratuita, dos testes necessários para se conduzir a investigação de pacientes com suspeita da doença. Assim, os testes bioquímicos (níveis de oxalato urinário e plasmático) e teste genético, continuarão a ser oferecidos no país através de laboratórios de análises parceiros enquanto OXLUMO® (lumasirana sódica), estiver disponível para os pacientes no país.

Assim, a Tabela 63 apresenta o custo unitário do medicamento (por frasco), considerando os descontos acima expostos, para os anos 1 a 5 por cenário de preço. Recordamos ainda que pacientes tratados com lumasirana utilizarão, em média, 12 frascos no primeiro ano de tratamento e 8 frascos nos anos subsequentes. O número de frascos foi definido pela proporção de adultos e crianças (50% / 50%) e o número total de frascos utilizados anualmente, conforme já apresentado na Tabela 46 e Tabela 47.

Tabela 63. Custo de aquisição do medicamento por ano e cenário de preço (custo por frasco).

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário 1	364.303,25	360.660,22	357.017,19	353.374,15	349.731,12
Cenário 2	259.570,54	256.974,83	254.379,13	251.783,42	249.187,72

Fonte: Elaboração própria.

7.2.7 Análise de sensibilidade

Análises de cenário foram realizadas para avaliar a sensibilidade do impacto orçamentário em relação a parâmetros chave da análise.

Os seguintes parâmetros foram avaliados:

- **Participação de mercado:** foram avaliados cenários de menor e maior participação de mercado em relação ao utilizado no cenário base (Tabela 64);
- **Taxa de diagnóstico:** crescimento de 0% e 4% ano a ano.

A influência dos parâmetros foi avaliada sobre o impacto incremental acumulado em 5 anos.

Tabela 64. Cenários de participação de mercado da lumasirana no SUS.

	2025	2026	2027	2028	2029
Menor participação	50%	60%	70%	70%	70%
Maior participação	60%	70%	80%	90%	100%

Fonte: Elaboração própria.

7.3 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 65 apresenta resumidamente as principais características do modelo de impacto orçamentário.

Tabela 65. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes adultos e pediátricos com HP1
Perspectiva	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
Intervenção e comparador	- Intervenção: Lumasirana - Comparador: BSC
Horizonte temporal	Cinco anos
Estimativa de custos	Os custos foram extraídos diretamente do modelo econômico. Assim, considerou-se, além do custo de aquisição e administração do medicamento, os custos relacionados ao manejo da doença e fim da vida. Vale ressaltar que uma proposta de desconto progressivo (10%-14% nos primeiros cinco anos) faz parte da análise de impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Baseada em cenários

Fonte: Elaboração própria. BSC: melhor cuidado de suporte

7.4 Resultados

7.4.1 Cenário 1 – Modelo de aquisição no mercado nacional

A Tabela 66 apresenta o impacto orçamentário da incorporação da lumasirana conforme os parâmetros expostos nas seções anteriores.

Tabela 66. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário 1 (em R\$).

Cenário	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Projetado	49.264.819	54.661.569	70.193.343	74.579.679	83.629.028	332.328.439
Referência	1.195.755	1.543.182	1.751.689	1.930.201	2.093.556	8.514.384
Incremental	48.069.064	53.118.387	68.441.654	72.649.478	81.535.472	323.814.055

Fonte: Elaboração própria.

A análise de impacto orçamentário, no Cenário 1, resultou em um impacto ao orçamento de aproximadamente R\$ 48 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 82

milhões no quinto ano. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R\$ 324 milhões.

7.4.2 Cenário 2 – Modelo de aquisição por importação direta

A Tabela 67 apresenta o impacto orçamentário da incorporação da lumasirana conforme os parâmetros expostos nas seções anteriores.

Tabela 67. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário 2 (em R\$).

Cenário	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Projetado	35.415.442	39.327.161	50.430.700	53.597.803	60.463.282	239.234.389
Referência	1.195.755	1.543.182	1.751.689	1.930.201	2.093.556	8.514.384
Incremental	34.219.686	37.783.979	48.679.011	51.667.602	58.369.726	230.720.005

Fonte: Elaboração própria.

A análise de impacto orçamentário, no cenário 2, resultou em um impacto ao orçamento de aproximadamente R\$ 34 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 58 milhões no quinto ano. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R\$ 231 milhões.

7.4.3 Análise de cenários

A análise de cenários considerou a variação de parâmetros conforme proposto na Seção 7.2.7.

A Tabela 68 apresenta o impacto orçamentário incremental, acumulado em 5 anos, para os limites inferior e superior de cada parâmetro avaliado, considerando o Cenário 1, de preço, onde há a aquisição do medicamento no mercado nacional. Já a Tabela 69 apresenta a mesma análise, porém, considerando o Cenário 2, onde há a aquisição do medicamento por importação direta.

Tabela 68. Cenário 1: Análise de sensibilidade – Impacto incremental acumulado em 5 anos.

Cenário	Limite inferior	Limite superior
Participação de mercado (Tabela 64)	280.548.488	364.365.202
Crescimento do diagnóstico (0%-4% a.a.)	205.081.848	428.969.755

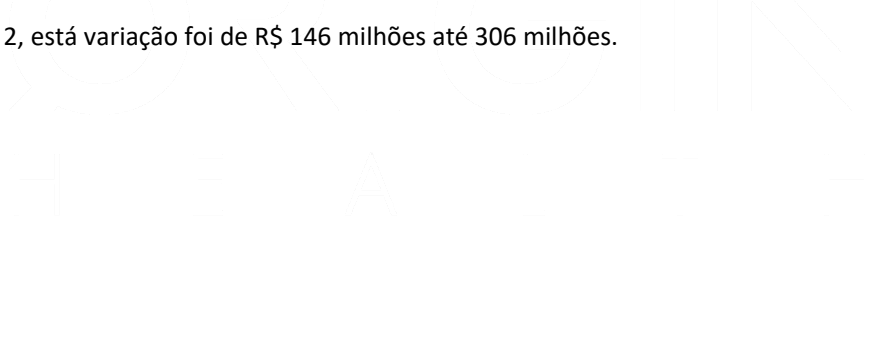
Fonte: Elaboração própria. a.a: ao ano.

Tabela 69. Cenário 2: Análise de sensibilidade – Impacto incremental acumulado em 5 anos.

Cenário	Limite inferior	Limite superior
Participação de mercado (Tabela 64)	199.655.996	259.899.620
Crescimento do diagnóstico (0%-4% a.a.)	146.065.899	305.605.676

Fonte: Elaboração própria. a.a: ao ano.

No Cenário 1, considerando os diferentes cenários propostos, o impacto orçamentário incremental variou entre R\$ 205 milhões e R\$ 429 milhões acumulados em 5 anos. Já para o Cenário 2, esta variação foi de R\$ 146 milhões até 306 milhões.



8. Considerações finais

A HP1 é uma doença ultrarrara e potencialmente fatal. O acúmulo de oxalato no organismo leva o indivíduo a uma rápida perda progressiva da função renal precocemente. (22,25,44,125–127) As terapias não baseadas em RNAi não são capazes de preservar a função renal em pessoas com HP1. (20,128–133) Diante disso, as diretrizes de tratamento recomendam o uso de terapias a base RNAi, como OXLUMO® (lumasirana), para todas as pessoas com HP1, exceto para aquelas totalmente responsivas ao tratamento com B6 com níveis normais de oxalato urinário. (8)

Ressalta-se que a HP1 pode levar à falência renal, na qual os pacientes enfrentam uma carga de tratamento relacionada ao procedimento de hemodiálise. (8) A baixa incidência da doença representa um desafio para a sua identificação e realização do diagnóstico precoce. Além disso, a raridade da HP1 também impacta na realização de estudos clínicos randomizados com comparadores.

Com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do OXLUMO® (lumasirana) no tratamento de crianças e adultos com HP1 de todas as idades e independente do nível de comprometimento renal foi conduzida uma revisão sistemática da literatura. Ao final da seleção foram incluídas cinco publicações, sendo três ensaios clínico de fase III multicêntricos (ILLUMINATE-A, B e C) e dois estudos de extensão: um do estudo ILLUMINATE-A e um do estudo ILLUMINATE-B. (45,60,61,74,75)

O ILLUMINATE-A foi um ECR que comparou a eficácia e segurança do OXLUMO® (lumasirana) com placebo. (45) Os estudos ILLUMINATE-B e C foram ECs de braço único. A avaliação dos desfechos comparou os resultados dos pacientes após a administração do OXLUMO® (lumasirana) com seus *baselines*. (60,61) Destaca-se que o recrutamento de pacientes menores de seis anos em braço único de tratamento (sem randomização com o placebo) no ILLUMINATE-B foi necessário devido ao fato da HP1 representar uma doença com potencial fatal em crianças dessa idade, de representar uma grande necessidade médica não atendida, além do fato da lumasirana ter sido bem tolerada e eficaz em pacientes maiores de seis anos no estudo ILLUMINATE-A. (45,60) Para ILLUMINATE-C destaca-se a necessidade de combinação de uma população de pacientes que vai desde bebês até adultos que devido à heterogeneidade das características da doença na ampla faixa etária e se tratando de uma doença órfã ultrarrara, necessitou de um delineamento de braço único. (61)

Na análise realizada no estudo ILLUMINATE-A, os resultados obtidos demonstraram a eficácia do OXLUMO® (lumasirana) em preservar a função renal (TFGe de pelo menos 30 ml/min/1,70 m²), e em reduzir os níveis de oxalato na urina de 24 horas em paciente com HP1 e idade a partir de seis anos. A variação percentual do *baseline* até o mês seis, na comparação de OXLUMO® (lumasirana) com o placebo foi de -53,5% (IC95%: -62,3 a -44,8), p-valor <0,001. (45) Na análise de extensão foi verificado uma redução sustentada deste parâmetro. No grupo lumasirana/lumasirana, a redução média (EP) percentual da variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas em relação ao *baseline* foi de 66,9% (3,1) no mês seis e de 64,1% (3,3) no mês 12. O grupo placebo/lumasirana teve uma redução média (EP) percentual de 57,3% (4,9) no mês 12, após seis meses de tratamento com OXLUMO® (lumasirana). Na análise de extensão de 36 meses, destaca-se a preservação da função renal com a utilização de OXLUMO® (lumasirana), verificada a partir da sustentação da TFGe ao longo do período de acompanhamento. (58) Destaca-se que os níveis de oxalato urinário se relacionam diretamente com a função renal, altos níveis de oxalato urinário podem causar perda progressiva da função renal, medida pela TFGe. Ainda, a alta excreção urinária de oxalato pode causar inflamação intersticial, fibrose e contribuir para o desenvolvimento de DRC e DRT. Portanto, a redução desses níveis indica melhor prognóstico da função renal. (44)

A função renal, medida pela TFGe, permaneceu estável durante o tratamento com OXLUMO® (lumasirana), mesmo para pacientes com doença renal crônica em estágio 3 (TFGe 30 a <60 ml/min por 1,73 m²) no *baseline*. Os pacientes que tinham uma TFGe normal (≥ 90 ml/min por 1,73 m²) no *baseline* apresentaram uma TFGe relativamente estável após 30 meses de tratamento com OXLUMO® (lumasirana) (variação de 82,5 a 136,5 no mês 30). As taxas esperadas de diminuição da TFGe são mais altas em pacientes com HP1 e doença renal crônica mais grave, com variações médias anuais de -2,3 ml/min por 1,73 m² por ano em estágio 2 da doença renal crônica a -16,6 ml/min por 1,73 m² por ano em estágio 4 da doença renal crônica, ao longo de um tempo médio de acompanhamento de 15,6 anos. (58)

No estudo ILLUMINATE-B, OXLUMO® (lumasirana) em crianças menores de seis anos com HP1 mostrou preservação da função renal (TFGe > 45 ml/min/1,70 m²), com uma redução média de 72% (EP:2,7 [IC95% -77,5 a -66,4]) no percentual da relação oxalato:creatinina na urina após o uso de lumasirana em comparação com o *baseline*. Ao reduzir esses níveis, há uma melhora no prognóstico da função renal (44,60) No estudo de extensão de 30 meses, observou-se que essa redução foi sustentada ao longo do tempo. Além disso, foi verificada uma estabilidade da função renal ao longo de todo o tempo de uso do OXLUMO® (lumasirana) para essa população. (76)

No estudo ILLUMINATE-C foi verificada a eficácia do OXLUMO® (lumasirana) em pacientes com HP1 de todas as idades com doença renal avançada. De acordo com os resultados, não foi verificada uma queda exacerbada da TFGe, indicando uma preservação da função renal com o uso de lumasirana. Ainda, a variação percentual da média dos mínimos quadrados do valor basal do oxalato plasmático no mês seis foi de -33,3% (IC 95% - 81,8% a 15,2%) para as pessoas com função renal preservada (coorte A) e -42,4% (IC 95% -50,7% a -34,2%) para as pessoas em hemodiálise (coorte B). (61) Os dados do ILLUMINATE-C permitem concluir que a população com DRC-5 pode se beneficiar do uso de OXLUMO® (lumasirana). O que faz sentido especialmente no cenário nacional onde foi observado que 75% das pessoas com HP1 encontram-se em estágio avançado da doença renal. (23)

O uso de OXLUMO® (lumasirana) em pacientes com HP1 submetidos ao transplante isolado de rim que estavam em diálise foi capaz de prevenir o acúmulo de oxalato e o agravamento da oxalose sistêmica. Estes resultados podem prevenir a realização de um transplante combinado ou sequencial rim- fígado, quem além de tecnicamente difíceis de serem realizados aumentam o risco de morte. (90)

Todos os estudos evidenciaram um perfil de segurança adequada relacionado ao uso de OXLUMO® (lumasirana), evidenciado a partir da baixa frequência de EAs, graves ou não. Nesse sentido, OXLUMO® (lumasirana) demonstrou ser a o único tratamento para pessoas com HP1 de todas as idades e estágios da função renal com segurança comprovada por até 3 anos. (58,76)

Por fim, dados de um modelo de transplantes evitados foi desenvolvido para avaliar o impacto de OXLUMO® (lumasirana) em retardar/prevenir a ocorrência de transplante de fígado e rim (isolado ou combinado) em pacientes com HP1. Observa-se que a maioria dos pacientes tratados com lumasirana conseguem evitar o estágio final de doença renal e qualquer transplante ao longo do horizonte da análise (*lifetime*).

Esses resultados fornecem evidências que apoiam a eficácia e a segurança do OXLUMO® (lumasirana) em todo o espectro de gravidade da HP1. OXLUMO® (lumasirana) apresenta um mecanismo de ação único e assim mostrou benefícios clínicos aos pacientes com HP1, uma vez que ele é capaz de reduzir os seus níveis plasmáticos e urinários de oxalato de cálcio em longo prazo e, conseqüentemente, as complicações decorrentes da doença como perda de função renal em pacientes de todas as idades e diferentes níveis de função renal.

A avaliação econômica, conduzida sob a perspectiva do SUS, baseou-se em um modelo de Markov, parametrizado com dados de eficácia e qualidade de vida provenientes dos estudos

ILLUMINATE. Já os custos foram baseados em dados públicos, que consideram a perspectiva do SUS. O modelo considerou um horizonte temporal de toda a vida, resultando em uma RCUI de R\$ 9 milhões e R\$ 6 milhões por AVAQ ganho, no cenário em que o medicamento é adquirido no mercado nacional e por importação direta, respectivamente. É importante ressaltar que a HP1 é uma doença grave, onde os altos níveis de oxalato plasmático precisam ser eliminados continuamente através do rim levando ao acúmulo de pedras de oxalato de cálcio e nefrocalcinose, resultante da excreção aumentada de oxalato urinário, contribuindo, assim, para a degradação da função renal. (44) Além disso, a doença é capaz de ocasionar complicações sistêmicas graves, tendo impacto importante na qualidade de vida do paciente. Este impacto pode ser percebido quando se observa o número AVAQ ganhos entre os pacientes tratados com lumasirana, que se aproxima dos 7 anos vividos com qualidade a mais do que o paciente tratado com BSC. Cabe ainda lembrar, que o desfecho de AVAQ é o desfecho padronizado pela CONITEC, bem como, por outras agências internacionais, para as avaliações econômicas em saúde por combinar em uma só métrica o aumento da sobrevida proporcionada por um tratamento e o seu impacto na qualidade de vida dos pacientes. Desta forma, o ganho de sete anos proporcionado por lumasirana pode ser considerado excepcional quando comparado a outras tecnologias incorporadas ao SUS. Neste contexto, por ser uma doença atualmente sem tratamento no SUS, os pacientes com HP1 permanecem em desalento, sem perspectiva de vida com qualidade, o que poderia ser modificado com a incorporação do medicamento.

Do ponto de vista orçamentário, a incorporação da lumasirana ao SUS traria um impacto incremental, acumulado em 5 anos, que varia entre R\$ 231 milhões e R\$ 324 milhões, de acordo com o cenário de aquisição do medicamento, seja ele por importação direta ou no mercado nacional, respectivamente. Os valores apresentados são compatíveis com outras incorporações de doenças raras no âmbito do SUS, além de serem limitados pelo pequeno número de casos da doença, consequência da sua natureza ultrarrara. Além disso, vale reforçar o comprometimento do proponente com a redução do impacto orçamentário incremental proporcionado pela incorporação do medicamento ao oferecer um desconto progressivo de 1% ao ano, a partir do desconto base de 10% já oferecido no primeiro ano após a incorporação (desconto de 14% no quinto ano após a incorporação), e a continuidade do fornecimento gratuito dos testes necessários para se conduzir a investigação de pacientes com suspeita da doença.

9. Referências bibliográficas

1. Cai Z, Ding M, Chen R, Zhu J, Li L, Wu X. Primary hyperoxaluria diagnosed after kidney transplantation: a case report and literature review. *BMC Nephrol.* 2021 Dec 27;22(1):393.
2. Wannous H. Primary hyperoxaluria type 1 in children: clinical and laboratory manifestations and outcome. *Pediatr Nephrol.* 2023 Aug 14;38(8):2643–8.
3. Ben-Shalom E, Garrelfs SF, Groothoff JW. Primary hyperoxaluria: the pediatric nephrologist's point of view. *Clin Kidney J.* 2022 May 17;15(Supplement_1):i23–8.
4. Cochat P, Groothoff J. Primary hyperoxaluria type 1: practical and ethical issues. *Pediatr Nephrol.* 2013 Dec 14;28(12):2273–81.
5. Shee K, Stoller ML. Perspectives in primary hyperoxaluria — historical, current and future clinical interventions. *Nat Rev Urol.* 2022 Mar 8;19(3):137–46.
6. Rather JI, Rasheed R, Wani MM, Bhat MA, Wani IA. Primary hyperoxaluria: a case series. *J Med Case Rep.* 2023 Oct 7;17(1):421.
7. Gupta A, Somers MJG, Baum MA. Treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Clin Kidney J.* 2022 May 17;15(Supplement_1):i9–13.
8. Groothoff JW, Metry E, Deesker L, Garrelfs S, Acquaviva C, Almardini R, et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol.* 2023 Mar 5;19(3):194–211.
9. Devresse A, Cochat P, Godefroid N, Kanaan N. Transplantation for Primary Hyperoxaluria Type 1: Designing New Strategies in the Era of Promising Therapeutic Perspectives. *Kidney Int Reports.* 2020 Dec;5(12):2136–45.
10. Fargue S, Acquaviva Bourdain C. Primary hyperoxaluria type 1: pathophysiology and genetics. *Clin Kidney J.* 2022 May 17;15(Supplement_1):i4–8.
11. Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World J Nephrol.* 2015;4(2):235.
12. Demoulin N, Aydin S, Gillion V, Morelle J, Jadoul M. Pathophysiology and Management of Hyperoxaluria and Oxalate Nephropathy: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2022 May;79(5):717–27.
13. Gang X, Liu F, Mao J. Lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: What we have learned? *Front Pediatr.* 2023 Jan 10;10.
14. Mandrile G, Beck B, Acquaviva C, Rumsby G, Deesker L, Garrelfs S, et al. Genetic assessment in primary hyperoxaluria: why it matters. *Pediatr Nephrol.* 2023 Mar 13;38(3):625–34.

15. Bacchetta J, Wood KD. Primary hyperoxaluria type 1: time for prime time? Clin Kidney J. 2022 May 17;15(Supplement_1):i1–3.
16. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. Nephrol Dial Transplant. 2012 May 1;27(5):1729–36.
17. Cochat P, Deloraine A, Rotily M, Olive F, Liponski I, Deries N. Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. Nephrol Dial Transplant. 1995 Jan 1;10(suppl8):3–7.
18. van Woerden CS. Primary hyperoxaluria type 1 in The Netherlands: prevalence and outcome. Nephrol Dial Transplant. 2003 Feb 1;18(2):273–9.
19. 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 Sep;70(6):1115–9.
20. Hoppe B. Evidence of true genotype–phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1. Kidney Int. 2010 Mar;77(5):383–5.
21. Oxalosis e Hyperoxaluria Foundation. Prevalence - Primary Hyperoxaluria [Internet]. 2024. Available from: <https://ohf.org/primary-hyperoxaluria/>
22. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, Seide BM, Olson JB, Meek AM, et al. Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. J Am Soc Nephrol. 2015 Oct;26(10):2559–70.
23. Vaisbich M, Naghettini A, Melo AP, Molin CZD, Sylvestre LC, Requião LM, et al. Characteristics of a Brazilian cohort with primary hyperoxaluria type 1 (PH1), an admixed population with different ethnic origins. Nephrol Dial Transplant. 2024 May 23;39(Supplement_1).
24. Zhao F, Bergstralh EJ, Mehta RA, Vaughan LE, Olson JB, Seide BM, et al. Predictors of Incident ESRD among Patients with Primary Hyperoxaluria Presenting Prior to Kidney Failure. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Jan;11(1):119–26.
25. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. Kidney Int. 2009 Jun;75(12):1264–71.
26. van der Hoeven SM, van Woerden CS, Groothoff JW. Primary hyperoxaluria Type 1, a too often missed diagnosis and potentially treatable cause of end-stage renal disease in adults: results of the Dutch cohort. Nephrol Dial Transplant. 2012 Oct 1;27(10):3855–62.
27. Mandrile G, van Woerden CS, Berchiolla P, Beck BB, Acquaviva Bourdain C, Hulton SA, et al. Data from a large European study indicate that the outcome of primary hyperoxaluria type 1 correlates with the AGXT mutation type. Kidney Int. 2014 Dec;86(6):1197–204.

28. Deesker LJ, Garrelfs SF, Mandrile G, Oosterveld MJS, Cochat P, Rumsby G, et al. OUTCOME OF INFANTILE OXALOSIS IN EUROPE. *Pediatr Nephrol*. 2021 Oct 25;36(10):3285–491.
29. Mykytiv V, Campoy Garcia F. Anemia in patient with primary hyperoxaluria and bone marrow involvement by oxalate crystals. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2018 Jun;11(2):118–21.
30. Harambat J, van Stralen KJ, Espinosa L, Groothoff JW, Hulton SA, Cerkauskiene R, et al. Characteristics and Outcomes of Children with Primary Oxalosis Requiring Renal Replacement Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar;7(3):458–65.
31. Pelle A, Cuccurullo A, Mancini C, Sebastiano R, Stallone G, Negrisola S, et al. Updated genetic testing of Italian patients referred with a clinical diagnosis of primary hyperoxaluria. *J Nephrol*. 2017 Apr 5;30(2):219–25.
32. Rumsby G, Williams E, Coulter-Mackie M. Evaluation of mutation screening as a first line test for the diagnosis of the primary hyperoxalurias. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):959–63.
33. Soliman NA, Mabrouk S. Primary hyperoxaluria type 1 in developing countries: novel challenges in a new therapeutic era. *Clin Kidney J*. 2022 May 17;15(Supplement_1):i33–6.
34. Lawrence JE, Wattenberg DJ. Primary Hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Jul;15(7):909–11.
35. Goldfarb DS, Modersitzki F, Karafilidis J, Li-McLeod J. Healthcare utilization, quality of life, and work productivity associated with primary hyperoxaluria: a cross-sectional web-based US survey. *Urolithiasis*. 2023 Apr 17;51(1):72.
36. Wang X, Danese D, Brown T, Baldwin J, Sajeev G, Cook EE, et al. Primary Hyperoxaluria Type 1 Disease Manifestations and Healthcare Utilization: A Multi-Country, Online, Chart Review Study. *Front Med*. 2021 Sep 20;8.
37. Mucha L, Hoppe B, Silber A, Wang Z, Miyasato G, Skaar JR, et al. Clinical and economic impact of primary hyperoxaluria: a retrospective claims analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022 Mar;28(3):316–23.
38. Fazio-eynullayeva E, Chen H, Brown JS. Economic and clinical burden in patients with primary hyperoxaluria treated with dialysis : A real- world evidence study in the United States. 2023;1–18.
39. van Woerden CS, Groothoff JW, Wijburg FA, Waterham HR, Wanders RJ, Janssen MJ, et al. Primary Hyperoxaluria Remains Undiagnosed in Patients with Hyperoxaluria and Recurrent Urolithiasis. *Clin Chem*. 2007 Aug 1;53(8):1553–5.

40. Spasovski G, Beck BB, Blau N, Hoppe B, Tasic V. Late diagnosis of primary hyperoxaluria after failed kidney transplantation. *Int Urol Nephrol*. 2010 Sep 18;42(3):825–9.
41. Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, Gagnadoux MF, 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*. 2010 Mar;77(5):443–9.
42. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Evaluation consultation document Lumasiran for treating primary hyperoxaluria type 1. 2022;(November 2022):1–32.
43. Waikar SS, Srivastava A, Palsson R, Shafi T, Hsu C yuan, Sharma K, et al. Association of Urinary Oxalate Excretion With the Risk of Chronic Kidney Disease Progression. *JAMA Intern Med*. 2019 Apr 1;179(4):542.
44. Shah RJ, Vaughan LE, Enders FT, Milliner DS, Lieske JC. Plasma Oxalate as a Predictor of Kidney Function Decline in a Primary Hyperoxaluria Cohort. *Int J Mol Sci*. 2020 May 20;21(10):3608.
45. 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 Apr;384(13):1216–26.
46. Leumann E, Hoppe B, Neuhaus T. Management of primary hyperoxaluria: efficacy of oral citrate administration. *Pediatr Nephrol*. 1993 Apr;7(2):207–11.
47. Fargue S, Harambat J, Gagnadoux MF, Tsimaratos M, Janssen F, Llanas B, et al. Effect of conservative treatment on the renal outcome of children with primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int*. 2009 Oct;76(7):767–73.
48. Illies F, Bonzel KE, Wingen AM, Latta K, Hoyer PF. Clearance and removal of oxalate in children on intensified dialysis for primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int*. 2006 Nov;70(9):1642–8.
49. Marangella M, Petrarulo M, Cosseddu D, Vitale C, Linari F. Oxalate Balance Studies in Patients on Hemodialysis for Type I Primary Hyperoxaluria. *Am J Kidney Dis*. 1992 Jun;19(6):546–53.
50. Milliner DS, Wilson DM, Smith LH. Phenotypic expression of primary hyperoxaluria: Comparative features of types I and II. *Kidney Int*. 2001 Jan;59(1):31–6.
51. Hoppe B, Graf D, Offner G, Latta K, Byrd DJ, Michalk D, et al. Oxalate elimination via hemodialysis or peritoneal dialysis in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 1996 Aug 5;10(4):488–92.
52. Tang X, Voskoboev N V., Wannarka SL, Olson JB, Milliner DS, Lieske JC. Oxalate

- Quantification in Hemodialysate to Assess Dialysis Adequacy for Primary Hyperoxaluria. *Am J Nephrol*. 2014;39(5):376–82.
53. Ogawa Y, Machida N, Ogawa T, Oda M, Hokama S, Chinen Y, et al. Calcium oxalate saturation in dialysis patients with and without primary hyperoxaluria. *Urol Res*. 2006 Feb 24;34(1):12–6.
 54. Paul A, Fraser N, Manoharan S, Williams AR, Shenoy MU. The challenge of maintaining dialysis lines in the under twos. *J Pediatr Urol*. 2011 Feb;7(1):48–51.
 55. Ministério da Saúde (Brasil). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024 [cited 2024 Apr 26]. APAC Hemodiálise. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0305010107/04/2024>
 56. Ministério da Saúde (Brasil). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS2. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024 [cited 2024 Apr 26]. APAC EXCEPCIONALIDADE Hemodiálise. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0305010093/04/2024>
 57. Jamieson N V. A 20-Year Experience of Combined Liver/Kidney Transplantation for Primary Hyperoxaluria (PH1): The European PH1 Transplant Registry Experience 1984–2004. *Am J Nephrol*. 2005;25(3):282–9.
 58. Saland JM, Lieske JC, Groothoff JW, Frishberg Y, Shasha-Lavsky H, Magen D, et al. Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1: Results from a Phase III Clinical Trial. *Kidney Int Reports*. 2024 Jul;9(7):2037–46.
 59. Ranasinghe P, Addison ML, Dear JW, Webb DJ. Small interfering RNA: Discovery, pharmacology and clinical development—An introductory review. *Br J Pharmacol*. 2023 Nov 13;180(21):2697–720.
 60. Sas DJ, Magen D, Hayes W, Shasha-Lavsky H, Michael M, Schulte I, et al. 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):654–62.
 61. 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.
 62. Agência Nacional de Vigilância Santiária (Anvisa). OXLUMO® (lumasirana sódica) [Internet]. Brasília, DF: Anvisa; 2024 [cited 2024 Apr 19]. Available from:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351940665202051/?substancia=30689>

63. European Medicines Agency (EMA). OxLumo (lumasiran) [Internet]. Amsterdam, NH: EMA; 2024 [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oxlumo>
64. U.S. Food & Drug Administration (FDA). OxLumo (lumasiran sodium) [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2024 [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=214103>
65. OXLUMO® (lumasirana sódica) [Bula]. Aparecida de Goiânia, GO: Specialty Pharma Goiás Ltda; 2023.
66. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lumasiran for treating primary hyperoxaluria type 1 - Highly specialised technologies guidance [Internet]. Manchester, UK: NICE; 2023 [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst25>
67. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Reimbursement Reviews - Lumasiran [Internet]. Ottawa, ON: CADTH; 2023 [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://www.cadth.ca/lumasiran>
68. Haute Autorité de Santé (HAS). OXLUMO 94,5 mg/0,5 ml (lumasirana) [Internet]. Saint-Denis, FR: HAS; 2021. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3266578/fr/oxlumo-94-5-mg/0-5-ml-lumasiran
69. Gazzeta Ufficiale della Repubblica Italiana. Reimbursement regime and price of the medicinal product for human use OxLumo. (Resolution No.237/2022) [Internet]. 2022. Available from: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/stampa/serie_generale/originario
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL). Annex XII - Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Lumasiran (Hyperoxaluria). Berlin, DE: G-BA; 2021.
71. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
72. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008.
73. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized

- trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 72 p.
74. 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 Reports*. 2022 Mar;7(3):494–506.
 75. Hayes W, Sas DJ, Magen D, Shasha-Lavsky H, Michael M, Sellier-Leclerc AL, 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*. 2023 Apr 1;38(4):1075–86.
 76. Frishberg Y, Hayes W, Shasha-Lavsky H, Sas DJ, Michael M, Sellier-Leclerc AL, et al. Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 30-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial. *Front Pediatr*. 2024 Sep 16;12.
 77. Milliner DS, McGregor TL, Thompson A, Dehmel B, Knight J, Roskamp R, et al. End Points for Clinical Trials in Primary Hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Jul;15(7):1056–65.
 78. Ministério de Saúde (Brasil). Relatório de Recomendação nº 803. Alfagalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica em pacientes a partir dos sete anos de idade. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2023. p. 57.
 79. Ministério de Saúde (Brasil). Relatório de Recomendação nº 865. Beta-agalsidase para o tratamento da doença de Fabry clássica. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2023. p. 99.
 80. Stone HK, VandenHeuvel K, Bondoc A, Flores FX, Hooper DK, Varnell CD. Primary hyperoxaluria diagnosed after kidney transplant: A review of the literature and case report of aggressive renal replacement therapy and lumasiran to prevent allograft loss. *Am J Transplant*. 2021 Dec;21(12):4061–7.
 81. Aldabek K, Grossman OK, AL-Omar O, Fox JA, Moritz ML. Infantile Primary Hyperoxaluria Type 1 Treated With Lumasiran in Twin Males. *Cureus*. 2022 Jan 27;
 82. Chiodini B, Tram N, Adams B, Hennaut E, Lolin K, Ismaili K. Case Report: Sustained Efficacy of Lumasiran at 18 Months in Primary Hyperoxaluria Type 1. *Front Pediatr*. 2022 Jan 5;9.
 83. 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 11;37(4):907–11.
 84. Gillion V, Dahan K, Scohy A, Devresse A, Godefroid N. Lessons for the clinical nephrologist: lumasiran as the future cornerstone treatment for patients with primary hyperoxaluria type 1? *J Nephrol*. 2023 Aug 20;36(2):329–33.

85. Lombardi Y, Isnard P, Chavarot N, Chauvet S, Martinez F, Thervet É, et al. Stiripentol and Lumasiran as a Rescue Therapy for Oxalate Nephropathy Recurrence After Kidney Transplantation in an Adult Patient With Primary Hyperoxaluria Type 1. *Am J Kidney Dis*. 2023 Jul;82(1):113–6.
86. Sellier-Leclerc AL, Metry E, Clave S, Perrin P, Acquaviva-Bourdain C, Levi C, 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):517–21.
87. Kayal D, Sellier-Leclerc AL, Acquaviva-Bourdain C, de Mul A, Cabet S, Bacchetta J. Nephrocalcinosis can disappear in infants receiving early lumasiran therapy. *Pediatr Nephrol*. 2024 Jul 23;39(7):2079–82.
88. Dal Molin CZ, Xavier de Ávila D, Bittencourt R, Corrêa de Carvalho L, Lopes de Souza M, Schwabe BM, et al. WCN24-947 Primary Hyperoxaluria with Cardiac Involvement: A Case Report. *Kidney Int Reports*. 2024 Apr;9(4):S337–8.
89. Taroni F, Berrettini A, Gnech M, Rella F, Manzoni GA, Montini G. Case Report: effect of lumasiran treatment in a late preterm baby with antenatal diagnosis of primary hyperoxaluria type 1. *Front Pediatr*. 2024 Jan 16;11.
90. Bacchetta J, Clavé S, Deesker LJ. Lumasiran, Isolated Kidney Transplantation, and Continued Vigilance. *new engl J Med*. 2024;1–3.
91. Taroni F, Peruzzi L, Longo G, Becherucci F, Malgieri G, D'Alessandro MM, et al. Lumasiran treatment in pediatric patients with PH1: real-world data within a compassionate use program in Italy. *Clin Kidney J*. 2024 May 1;17(5).
92. Magen D, Groothoff J, Hulton SA, Harambat J, Hogan J, Sellier-Leclerc AL, et al. POS-438 Long-term Treatment With Lumasiran: Results From the Phase 2 Open-Label Extension Study. *Kidney Int Reports*. 2022 Feb;7(2):S195.
93. Frishberg Y, Deschênes G, Groothoff JW, Hulton SA, 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 Jul;16(7):1025–36.
94. Lieske J, Sellier-Leclerc AL, Shasha-Lavsky H, Simkova E, Devresse A, Michael M. Lumasiran for Primary Hyperoxaluria Type 1 With Impaired Kidney Function: 24-Month Analysis of the Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. 2023.
95. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
96. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022

Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. Value Health. 2022 Jan;25(1):10–31.

97. Marangella M, Cosseddu D, Petrarulo M, Vitale C, Linari F. Thresholds of serum calcium oxalate supersaturation in relation to renal function in patients with or without primary hyperoxaluria. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 1993;8(12):1333–7.
98. 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 Apr 9;8.
99. Singh P, Viehman JK, Mehta RA, Cogal AG, Hasadsri L, Oglesbee D, et al. Clinical characterization of primary hyperoxaluria type 3 in comparison with types 1 and 2. Nephrol Dial Transplant. 2022 Apr 25;37(5):869–75.
100. Milliner DS, Cochat P, Hulton SA, Harambat J, Banos A, Dehmel B, et al. Plasma oxalate and eGFR are correlated in primary hyperoxaluria patients with maintained kidney function—data from three placebo-controlled studies. Pediatr Nephrol. 2021 Jul 30;36(7):1785–93.
101. Liebow A, Li X, Racie T, Hettinger J, Bettencourt BR, Najafian N, et al. An Investigational RNAi Therapeutic Targeting Glycolate Oxidase Reduces Oxalate Production in Models of Primary Hyperoxaluria. J Am Soc Nephrol. 2017 Feb;28(2):494–503.
102. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes: dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2016-2023). São Paulo: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; 2023. p. 88.
103. Freitas A, Giacomitti I, Almeida V, Coelho J. LIVER RETRANSPLANTATION: PROGNOSTIC SCORES AND RESULTS IN THE STATE OF PARANÁ. ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo). 2024;37:e1802.
104. Bicalho PR, Requião-Moura LR, Arruda ÉF, Chinen R, Mello L, Bertocchi APF, et al. Long-Term Outcomes among Kidney Transplant Recipients and after Graft Failure: A Single-Center Cohort Study in Brazil. Biomed Res Int. 2019 Apr 2;2019:1–10.
105. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C yuan. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. N Engl J Med. 2004 Sep 23;351(13):1296–305.
106. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2022. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de->

mortalidade.html?=&t=resultados

107. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Med Decis Mak*. 2011 Nov 21;31(6):800–4.
108. Torrance N, Lawson KD, Afolabi E, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM, et al. Estimating the burden of disease in chronic pain with and without neuropathic characteristics: Does the choice between the EQ-5D and SF-6D matter? *Pain*. 2014 Oct;155(10):1996–2004.
109. Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, Yadav P, Ng KP, Fenton A, et al. Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Observational Study. Shimosawa T, editor. *PLoS One*. 2016 Nov 10;11(11):e0165675.
110. Neri L, McEwan P, Sennfalt K, Baboolal K. Characterizing the relationship between health utility and renal function after kidney transplantation in UK and US: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10(1):139.
111. Okubo R, Kai H, Kondo M, Saito C, Yoh K, Morito N, et al. Health-related quality of life and prognosis in patients with chronic kidney disease: a 3-year follow-up study. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Oct 6;18(5):697–703.
112. Tajima R, Kondo M, Kai H, Saito C, Okada M, Takahashi H, et al. Measurement of health-related quality of life in patients with chronic kidney disease in Japan with EuroQol (EQ-5D). *Clin Exp Nephrol*. 2010 Aug 22;14(4):340–8.
113. van Haalen H, Jackson J, Spinowitz B, Milligan G, Moon R. Impact of chronic kidney disease and anemia on health-related quality of life and work productivity: analysis of multinational real-world data. *BMC Nephrol*. 2020 Dec 7;21(1):88.
114. Lee AJ, Morgan CL, Conway P, Currie CJ. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Curr Med Res Opin*. 2005 Nov 6;21(11):1777–83.
115. Modersitzki F, Milliner D, Enders F, Lieske J, Goldfarb D. Stone Event Proximity Determines Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Primary Hyperoxaluria (PH). Abstract session present at: KIDNEY WEEK 2019; 2019 Nov 5-10; Washington, DC.
116. Ratcliffe J, Young T, Longworth L, Buxton M. An Assessment of the Impact of Informative Dropout and Nonresponse in Measuring Health-Related Quality of Life Using the EuroQol (EQ-5D) Descriptive System. *Value Heal*. 2005 Jan;8(1):53–8.
117. Perl J, Zhang J, Gillespie B, Wikstrom B, Fort J, Hasegawa T, et al. Reduced survival and quality of life following return to dialysis after transplant failure: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Dec 1;27(12):4464–72.

118. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Banco de Preços em Saúde [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024. Available from: <https://bps.saude.gov.br/login.jsf>
119. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
120. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). TABNET: Procedimentos hospitalares do SUS - Por local de residência - Brasil [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; [cited 2017 Oct 19]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qruf.def>
121. Prograf (tacrolimo) [Bula]. São Paulo: Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda; 2024.
122. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o sistema de saúde do Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012. 71 p.
123. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção populacional 2018 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?edicao=22367&t=resultados>
124. Poyah P, Bergman J, Geldenhuys L, Wright G, Walsh NM, Hull P, et al. Primary Hyperoxaluria Type 1 (PH1) Presenting With End-Stage Kidney Disease and Cutaneous Manifestations in Adulthood: A Case Report. *Can J Kidney Heal Dis*. 2021 Jan 22;8:205435812110589.
125. Cochat P, Rumsby G. Primary Hyperoxaluria. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med*. 2013 Aug 15;369(7):649–58.
126. Coe FL. Kidney stone disease. *J Clin Invest*. 2005 Oct 1;115(10):2598–608.
127. Mulay SR, Kulkarni OP, Rupanagudi K V., Migliorini A, Darisipudi MN, Vilaysane A, et al. Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by NLRP3-mediated IL-1 β secretion. *J Clin Invest*. 2013 Jan 2;123(1):236–46.
128. Ben-Shalom E, Frishberg Y. Primary hyperoxalurias: diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol*. 2015 Oct 18;30(10):1781–91.
129. Milliner D, Harris P, Sas D. Primary Hyperoxaluria Type 1 [Updated 2024 Aug 15]. *GeneReviews*® [Internet]; 2002.
130. Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R, Franklin J, Hero B, Beck BB, et al. Vitamin B6 in

- Primary Hyperoxaluria I. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Mar;9(3):468–77.
131. Lorenz EC, Lieske JC, Seide BM, Meek AM, Olson JB, Bergstralh EJ, et al. Sustained Pyridoxine Response in Primary Hyperoxaluria Type 1 Recipients of Kidney Alone Transplant. Am J Transplant. 2014 Jun;14(6):1433–8.
 132. Fargue S, Rumsby G, Danpure CJ. Multiple mechanisms of action of pyridoxine in primary hyperoxaluria type 1. Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis. 2013 Oct;1832(10):1776–83.
 133. Metry EL, Garrelfs SF, Deesker LJ, Acquaviva C, D'Ambrosio V, Bacchetta J, et al. Determinants of Kidney Failure in Primary Hyperoxaluria Type 1: Findings of the European Hyperoxaluria Consortium. Kidney Int Reports. 2023 Oct;8(10):2029–42.
 134. Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>
 135. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016 Oct;i4919.
 136. Aygün FB, Kadayıfçılar S, Lotfi Sadigh S, Ozaltın F, Eldem B. Multimodal Imaging of Severe Oxalate Retinopathy in a 20-Month-Old Boy. Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin. 2022 Dec;53(12):697–700.
 137. Breeggemann MC, Gluck SL, Stoller ML, Lee MM. A Case Report of Kidney-Only Transplantation in Primary Hyperoxaluria Type 1: A Novel Approach with the Use of Nedosiran. Case Reports Nephrol Dial. 2023 Jul 7;13(1):63–9.
 138. Deprez T, Sempels M. [Bilateral nephrocalcinosis: primary hyperoxaluria involved]. Rev Med Liege. 2022 Jul;77(7–8):416–20.
 139. Di Toro A, Urtis M, Giuliani L, Pellegrini C, Smirnova A, Galato R, et al. Oxalic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2021 Aug;78(9):998–9.
 140. Joher N, Moktefi A, Grimbert P, Pagot E, Jouan N, El Karoui K, et al. Early post-transplant recurrence of oxalate nephropathy in a patient with primary hyperoxaluria type 1, despite pretransplant lumasiran therapy. Kidney Int. 2022 Jan;101(1):185–6.
 141. McGregor TL, Hunt KA, Yee E, Mason D, Nioi P, Ticau S, et al. Characterising a healthy adult with a rare HAO1 knockout to support a therapeutic strategy for primary hyperoxaluria. Elife. 2020 Mar 24;9.
 142. Metry EL, Deesker LJ, Garrelfs SF, Oosterveld MJS, Beekman KM, Cornelissen EAM, et al. Successful kidney-alone transplantation in a patient with PH1 on combination RNA-interference therapy. Kidney Int. 2023 Jul;104(1):203–4.

143. Nasir A, Harvey EA, Lieske JC, Avila-Casado C, Chan CT, Mucsi I, et al. Opening New Frontiers: Nedosiran Enables Kidney-Only Transplantation for Primary Hyperoxaluria Type 1: A Case Report. *J Am Soc Nephrol*. 2023 Nov;34(11S):611–611.
144. Zuban F, Ladavac R, Basic-Jukic N. Successful pregnancy in a hemodialysis patient with primary hyperoxaluria type 1. *Ther Apher Dial*. 2023 Aug 18;27(4):817–8.
145. Biebuyck N, Destombes C, Prakash R, Boyer O. Is withdrawal of nocturnal hyperhydration possible in children with primary hyperoxaluria treated with RNAi? *J Nephrol*. 2023 May 20;36(5):1473–6.
146. 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 Reports*. 2024 Jan;9(1):114–33.
147. Conselho Nacional de Saúde. RESOLUÇÃO Nº 563, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2017 [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017. Available from: https://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/Resoluo_n_563_-_2017_-_Regulamenta_direito_participante_de_pesquisa_com_doenas_ultrarraras.pdf
148. Ministério da Saúde (Brasil). O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022. p. 108.
149. Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying Recommendations for Clinical Practice Guidelines. *Pediatrics*. 2004 Sep 1;114(3):874–7.
150. Linstone HA, Turoff M. The Delphi Method: Techniques and Applications. *J Mark Res*. 1976 Aug;13(3):317.

**ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO –
OXLUMO®**

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Alnylam.

25752.621314/2019-97 - AIS:2622625/19-1 - GGPAF/ANVISA
PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 8.000,00 (OITO MIL REAIS)
AUTUADO: SOAP INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS DE LIMPEZA LTDA -
ME CNPJ/CPF: 54.451.455/0001-52
25351.209077/2018-21 - AIS:0294411/18-1 - GGFIS/ANVISA
PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 16.000,00 (DEZESSEIS MIL REAIS)
AUTUADO: TAAG - LINHAS AEREAS DE ANGOLA CNPJ/CPF: 29.926.961/0001-03
25752.271591/2016-95 - AIS:2164259/16-1 - GGPAF/ANVISA
PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 150.000,00 (CENTO E CINQUENTA
MIL REAIS)
AUTUADO: TAKEDA PHARMA LTDA. CNPJ/CPF: 60.397.775/0001-74
25351.188694/2015-55 - AIS:0271711/15-5 - GGFIS.D/ANVISA
ARQUIVAMENTO POR INSUBSISTÊNCIA
AUTUADO: TAPI TAPIOCA COMERCIO LTDA ME CNPJ/CPF: 22.428.209/0001-93
25752.571875/2016-30 - AIS:2610009/16-6 - GGPAF/ANVISA
PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 8.000,00 (OITO MIL REAIS)
AUTUADO: TAPIBIKE LTDA CNPJ/CPF: 28.385.876/0001-12
25752.283097/2019-22 - AIS:0429351/19-7 - GGPAF/ANVISA
PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 8.000,00 (OITO MIL REAIS)
AUTUADO: TCPORT TRANSPORTES LTDA CNPJ/CPF: 03.968.890/0001-18
25767.012307/2017-50 - AIS:0040349/17-1 - GGPAF/ANVISA
PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 32.000,00 (TRINTA E DOIS MIL
REAIS)
AUTUADO: TS COMERCIAL IMPORTADORA EIRELI CNPJ/CPF: 15.301.011/0001-89
25351.703202/2019-76 - AIS:3364118/19-8 - GGFIS/ANVISA
PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 24.000,00 (VINTE E QUATRO MIL
REAIS)
AUTUADO: ULTRAFARMA SAUDE EIRELI CNPJ/CPF: 02.543.945/0001-85
25351.268986/2018-00 - AIS:0379680/18-9 - GGFIS/ANVISA
PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 40.000,00 (QUARENTA MIL REAIS)
AUTUADO: UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A CNPJ/CPF:
60.665.981/0007-03
25351.588626/2018-13 - AIS:0815659/18-0 - GGFIS/ANVISA
PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 40.000,00 (QUARENTA MIL REAIS)
AUTUADO: ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA CNPJ/CPF: 05.254.971/0001-81
25351.181208/2019-80 - AIS:0277042/19-3 - GGFIS/ANVISA
PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 80.000,00 (OITENTA MIL REAIS)

FERNANDO LUCAS DE OLIVEIRA

2ª DIRETORIA

GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS

RESOLUÇÃO RE Nº 2.178, DE 1º DE JUNHO DE 2021

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo.
Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
MEDICAMENTO EXPERIMENTAL
CE
NÚMERO DE PROCESSO EXPEDIENTE
ASSUNTO DE PETIÇÃO

ORGANON FARMACÊUTICA LTDA. - 45.987.013/0001-34
Bezlotoxumabe
55/2019
25351.691431/2018-50 4418089/20-6
10820 - ENSAIOS CLÍNICOS - Modificação de DDCM - Alteração que potencialmente gera impacto na qualidade ou segurança do produto sob investigação
PAREXEL International Pesquisas Clínicas Ltda. - 04.611.797/0001-14
Lactato de Panobinostate
25351.352505/2016-71 4421372/20-7
10820 - ENSAIOS CLÍNICOS - Modificação de DDCM - Alteração que potencialmente gera impacto na qualidade ou segurança do produto sob investigação
QUINTILES BRASIL LTDA - 02.529.870/0001-88
M5049
58/2020
25351.672591/2020-14 1295705/21-4
10824 - ENSAIOS CLÍNICOS - Emenda Substancial a Protocolo Clínico
PPD DO BRASIL SUPORTE A PESQUISA CLÍNICA LTDA - 00.251.699/0001-62
Tocilizumabe
107/2016
25351.543805/2020-46 0920917/21-4
10824 - ENSAIOS CLÍNICOS - Emenda Substancial a Protocolo Clínico

RESOLUÇÃO RE Nº 2.179, DE 1º DE JUNHO DE 2021

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Autorizar a implementação das petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos por decurso de prazo (art. 36, Resolução de Diretoria Colegiada - RDC 09/2015), conforme anexo.
Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
MEDICAMENTO EXPERIMENTAL
CE
NÚMERO DE PROCESSO EXPEDIENTE
ASSUNTO DE PETIÇÃO

PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES LTDA - 03.762.871/0001-30
Rucaparibe
30/2017
25351.121315/2021-73 0804934/21-3
10818 - ENSAIOS CLÍNICOS - Modificação de DDCM - Inclusão de protocolo de ensaio clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento
ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA - 60.318.797/0001-00
Olaparibe
162/2015
25351.425877/2015-22 0818731/21-2
10820 - ENSAIOS CLÍNICOS - Modificação de DDCM - Alteração que potencialmente gera impacto na qualidade ou segurança do produto sob investigação

RESOLUÇÃO RE Nº 2.215, DE 2 DE JUNHO DE 2021

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo.
Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO
REGISTRO
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE
NUMERO DE REGISTRO VALIDADE
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)

ACCORD FARMACÊUTICA LTDA 64171697000146
FULVESTRANTO
FULVY 25351.424029/2021-67 06/2031
10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE 1711811/21-5
(155) GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 0289491/19-2 - 25351.188595/2019-85)
1.5537.0098.001-4 24 Meses
50 MG / ML SOL INJ IM CT SER VD TRANS PREENCH DESCART X 5 ML + AGULHA
1.5537.0098.002-2 24 Meses
50 MG/ML SOL INJ IM CT 2 SER VD TRANS PREENCH DESCART X 5 ML + 2 AGULHA

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A 60659463002992
hemifumarato de quetiapina
QUETROS 25351.482044/2010-41 07/2026
11099 RDC 73/2016 - SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES FARMACOTÉCNICAS 1550189/21-2
1.0573.0404.010-9 24 Meses
25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
CURCUMA LONGA L.
MOTORE 25351.682452/2011-76 12/2027
10620 MEDICAMENTO FITOTERAPICO - ALTERAÇÃO OU INCLUSÃO DE LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA 0701499/21-6
1.0573.0442.004-1 24 Meses
250 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 60
1.0573.0442.005-1 24 Meses
250 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
RISEDRONATO SÓDICO
OSTEOTRAT 25351.823545/2010-07 03/2027
11099 RDC 73/2016 - SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES FARMACOTÉCNICAS 0271088/21-9
1.0573.0418.003-2 24 Meses
35 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 12

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA. 60831658000177
BROMETO DE TIOTRÓPIO MONOIDRATADO
SPIRIVA RESPIMAT 25351.016611/01-66 06/2027
10996 RDC 73/2016 - NOVO - MUDANÇA DE EXCIPIENTES PARA AS DEMAIS FORMAS FARMACÊUTICAS 0501651/20-7
1.0367.0137.007-2 36 Meses
2,5 MCG DOSE SOL INAL CT FR PLAS 4ML (60 DOSES) + RESPIMAT

BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A 05161069000110
PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO
pantoprazol sódico 25351.001605/2019-87 06/2031
155) GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 0002974/19-2
1.5584.0605.001-4 24 Meses
20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 7
1.5584.0605.002-2 24 Meses
20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 14
1.5584.0605.003-0 24 Meses
20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 28
1.5584.0605.004-9 24 Meses
20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 42
1.5584.0605.005-7 24 Meses
20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 56
1.5584.0605.006-5 24 Meses
40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 7
1.5584.0605.007-3 24 Meses
40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 14
1.5584.0605.008-1 24 Meses
40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 28
1.5584.0605.009-1 24 Meses
40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 42
1.5584.0605.010-3 24 Meses
40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 56
1.5584.0605.011-1 24 Meses
40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 60
minoxidil 25351.518449/2019-99 01/2031
11091 RDC 73/2016 - GENÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO 1409696/21-0
1.5584.0591.004-4 24 Meses
50 MG/ML SOL SPR CAPI CT FR PLAS PEAD OPC X 100 ML + VALV SPR

CELLERA FARMACÊUTICA S.A. 33173097000274
CLORIDRATO DE NORTRIPTILINA
PAMELOR 25351.055025/2018-29 10/2029
11092 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO 1339650/21-1
1.0440.0215.010-4 24 Meses
10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60
1.0440.0215.011-2 36 Meses
25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60
1.0440.0215.012-0 36 Meses
50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60
1.0440.0215.013-9 36 Meses
75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60
cloridrato de nortriptilina 25351.352397/2019-81 09/2029
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 1660159/21-9
1.0440.0223.010-8 24 Meses
10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60
1.0440.0223.011-6 36 Meses
25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60



1.0440.0223.012-4	36 Meses			
50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60				
1.0440.0223.013-2	36 Meses			
75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60				
COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A.	61082426000207			
dipirona monoidratada				
NEOSALDINA DIP	25351.364360/2021-11	06/2031		
10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE		1537341/21-0		
(1960 GENERICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISAÓ DE EMPRESA) - 756052/11-4 - 25351.538830/2011-83)				
1.7817.0912.001-6	24 Meses			
1G COM CT BL AL PLAS TRANS X 10				
1.7817.0912.002-4	24 Meses			
1G COM CT BL AL PLAS TRANS X 20				
1.7817.0912.003-2	24 Meses			
1G COM DISP BL AL PLAS TRANS X 100				
1.7817.0912.004-0	24 Meses			
1G COM DISP BL AL PLAS TRANS X 200				
1.7817.0912.005-9	24 Meses			
1G COM CX BL AL PLAS TRANS X 50				
1.7817.0912.006-7	24 Meses			
1G COM CX BL AL PLAS TRANS X 200				
1.7817.0912.007-5	24 Meses			
1G COM CX BL AL PLAS TRANS X 250				
1.7817.0912.008-3	24 Meses			
1G COM CX BL AL PLAS TRANS X 300				
1.7817.0912.009-1	24 Meses			
1G COM CX BL AL PLAS TRANS X 400				
1.7817.0912.010-5	24 Meses			
1G COM CX BL AL PLAS TRANS X 500				
1.7817.0912.011-3	24 Meses			
1G COM CX BL AL PLAS TRANS X 600				
1.7817.0912.012-1	24 Meses			
1G COM CX BL AL PLAS TRANS X 100				
1.7817.0912.013-1	24 Meses			
1G COM CT BL AL PLAS TRANS X 4				
MINOXIDIL				
PIELUS MX	25351.542292/2019-12	02/2031		
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE			1724760/21-8	
1.7817.0897.004-0	24 Meses			
50 MG/ML SOL SPR CAPI CT FR PLAS PEAD OPC X 100 ML + VALV SPR				
CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.			44734671000151	
levofloxacino hemi-hidratado				
LEVOTAC	25351.034151/01-30	06/2027		
10946 RDC 73/2016 - SIMILAR - ALTERAÇÃO MAIOR DE PRODUÇÃO DO IFA	3556127/19-1			
10952 RDC 73/2016 - SIMILAR - EXCLUSÃO DE UM TESTE OU MÉTODO OBSOLETO	3556133/19-5			
10952 RDC 73/2016 - SIMILAR - EXCLUSÃO DE UM TESTE OU MÉTODO OBSOLETO	3556204/19-8			
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO ANALÍTICO	3556129/19-7			
10958 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO ANALÍTICO	3556131/19-9			
11057 RDC 73/2016 - SIMILAR - SUBSTITUIÇÃO MAIOR DE EQUIPAMENTO	3544393/19-6			
11072 RDC 73/2016 - SIMILAR - ALTERAÇÃO MAIOR DE COMPOSIÇÃO DE EMBALAGEM PRIMÁRIA DO MEDICAMENTO	3544461/19-4			
11081 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DA FORMA E DIMENSÕES DA EMBALAGEM PRIMÁRIA DO MEDICAMENTO	3544397/19-9			
11084 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇA MAIOR DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA OU ENVOLTÓRIO INTERMEDIÁRIO DO MEDICAMENTO	3544482/19-7			
11868 RDC 73/2016 - SIMILAR - MUDANÇAS INTERMEDIÁRIAS DE MÉTODOS ANALÍTICOS	0802747/21-1			
1.0298.0303.013-8	24 Meses			
5 MG/ML SOL INFUS IV CX ENVOL 6 BOLS PLAS PP TRANS SIST FECH X 100 ML				
1.0298.0303.014-6	24 Meses			
5 MG/ML SOL INFUS IV CT ENVOL BOLS PLAS PP TRANS SIST FECH X 100 ML				
CLORIDRATO DE MOXIFLOXACINO				
MOXICRIS	25351.403344/2016-93	01/2027		
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE			1443112/21-2	
1.0298.0444.004-6	36 Meses			
1,60 MG/ML SOL INFUS IV CX 10 ENVOL BOLS PLAS PP TRANS SIST FECH X 250ML				
ELI LILLY DO BRASIL LTDA			43940618000144	
pitavastatina cálcica				
LIVALO	25351.609546/2011-46	09/2027		
11098 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES FARMACOTÉCNICAS	0320776/21-5			
1.1260.0187.013-6	30 Meses			
2 MG COM REV CT BL AL AL X 10				
1.1260.0187.014-4	30 Meses			
4 MG COM REV CT BL AL AL X 10				
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.			61190096000192	
CLORIDRATO DE MOXIFLOXACINO				
PRAIVA	25351.218031/2015-51	09/2025		
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE			1623519/21-3	
1.0043.1160.004-0	36 Meses			
1,60 MG/ML SOL INFUS IV CX 10 ENVOL BOLS PLAS PP TRANS SIST FECH X 250ML				
LINEZOLIDA				
TYMBRO	25351.218035/2015-39	02/2026		
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE			1510746/21-9	
1.0043.1175.003-4	18 Meses			
2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CX 10 ENV PLAS OPC X BOLS PLAS TRANS X 300 ML				
FARMOQUÍMICA S/A			33349473000158	
PROGESTERONA				
Junno	25351.043126/2014-39	09/2028		
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE			1742978/21-1	
1.0390.0201.003-9	36 Meses			
200 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 42				
PROGESTERONA	25351.046152/2014-80	06/2028		
11097 RDC 73/2016 - GENÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO RESTRITA AO NÚMERO DE UNIDADES FARMACOTÉCNICAS	1506830/21-7			
1.0390.0200.003-3	36 Meses			
200 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 42				
DESLOTATADINA				
LIVIDEX	25351.596152/2016-01	06/2031		
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR			2664410/16-0	
1.0390.0215.001-9	24 Meses			
0,5 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 60 ML + COP				
GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA			33247743000110	

Haemophilus influenzae tipo b + Pertactina + Poliovírus inativados tipo 1 + Poliovírus inativados tipo 2 + Poliovírus inativados tipo 3				
Infanrix Penta	25000.034097/98-35	11/2029		
10373 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO	2654643/20-4			
1.0107.0156.001-3	36 Meses			
PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER VD TRANS DIL X 0,5 ML + 2 AGU				
1.0107.0156.002-1	36 Meses			
PO LIOF INJ CT 10 FA VD TRANS + 10 SER VD TRANS DIL X 0,5 ML				
Toxóide pertussis + Hemaglutinina Filamentosa + Pertactina + Toxóide diftérico + Toxóide Tetânico + Antígeno de superfície da Hepatite B + Poliovírus Tipo 1 + Poliovírus Tipo 2 + Poliovírus Tipo 3				
VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO, PERTUSSIS (ACELULAR), HEPATITE B (RECOMBINANTE) E POLIOMIELITE 1,2 e 3 (INATIVADA)	25351.000170/2005-58	05/2026		
10373 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO	2654750/20-3			
1.0107.0250.001-4	36 Meses			
SUS INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML				
Conjugado de Polissacarídeo Capsular de Haemophilus Influenzae tipo B e toxóide tetânico + Toxóide pertussis + Pertactina + Toxóide diftérico + Toxóide Tetânico + Poliovírus inativados tipo 1 + Poliovírus inativados tipo 2 + Poliovírus inativados tipo 3 + Hemaglutinina Filamentosa + Antígeno de superfície da Hepatite B				
INFANRIX HEXA	25351.004586/00-32	04/2026		
10373 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO	2654538/20-1			
1.0107.0162.001-6	36 Meses			
PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SUS DIL SER PREENC VD TRANS X 0.5 ML				
1.0107.0162.002-4	36 Meses			
PO LIOF INJ CT 10 FA VD TRANS + SUS DIL 10 SER PREENC VD TRANS X 0.5 ML				
Toxóide diftérico + Toxóide Tetânico + Toxóide pertussis + Hemaglutinina Filamentosa + Pertactina + Poliovírus inativados tipo 1 + Poliovírus inativados tipo 3 + Poliovírus inativados tipo 2				
REFORTRIX IPV	25351.080282/2008-27	01/2026		
10373 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO	2654739/20-2			
1.0107.0282.001-9	36 Meses			
SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML				
1.0107.0282.002-7	36 Meses			
SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML				
LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA			42374207000176	
DICLORIDRATO DE TRIMETAZIDINA				
Vastarel caps LP	25351.000058/2018-31	02/2030		
11092 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO	1510795/21-7			
1.1278.0079.002-6	18 Meses			
80 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL AL X 18				
NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A			56994502000130	
DICLORIDRATO DE CAPMATINIBE MONOIDRATADO				
TABRECTA	25351.839631/2020-14	06/2024		
11306 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO	2793116/20-1			
1.0068.1178.001-1	36 Meses			
150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 120				
1.0068.1178.002-8	36 Meses			
200 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 120				
RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA			73663650000190	
GABAPENTINA	25351.013513/2003-82	09/2028		
11091 RDC 73/2016 - GENÉRICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO	1510793/21-1			
1.2352.0141.017-7	24 Meses			
300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 200				
1.2352.0141.018-5	24 Meses			
300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 500				
1.2352.0141.019-3	24 Meses			
400 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 200				
1.2352.0141.020-7	24 Meses			
400 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 500				
cloridrato de moxifloxacino	25351.724180/2020-11	09/2030		
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE			1624776/21-1	
1.2352.0275.004-4	36 Meses			
1,60 MG/ML SOL INFUS IV CX 10 ENVOL BOLS PLAS PP TRANS SIST FECH X 250ML				
linezolida	25351.734930/2020-63	09/2030		
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE			1609926/21-5	
1.2352.0276.003-1	18 Meses			
2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CX 10 ENV PLAS OPC X BOLS PLAS TRANS X 300 ML				
SPECIALTY PHARMA GOIAS LTDA			31731807000128	
LUMASIRANA SÓDICA				
OXLUMO	25351.940665/2020-51	06/2024		
11306 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO	3086829/20-7			
1.9361.0003.001-0	36 Meses			
189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 0,5 ML				
SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA			05035244000123	
linezolida	25351.322575/2017-88	07/2027		
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE			1609660/21-6	
1.4682.0057.003-1	18 Meses			
2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CX 10 ENV PLAS OPC X BOLS PLAS TRANS X 300 ML				
cloridrato de moxifloxacino	25351.322628/2017-61	07/2027		
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE			1625296/21-9	
1.4682.0058.004-3	36 Meses			
1,60 MG/ML SOL INFUS IV CX 10 ENVOL BOLS PLAS PP TRANS SIST FECH X 250ML				
TORRENT DO BRASIL LTDA			33078528000132	
mirtazapina	25351.097316/2020-17	04/2030		
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE			1846236/21-7	
1.0525.0083.005-1	24 Meses			
30 MG COM REV CT BL AL/AL X 60				
1.0525.0083.006-1	24 Meses			
45 MG COM REV CT BL AL/AL X 60				
cloridrato de venlafaxina	25351.114980/2015-62	10/2025		
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE			1846240/21-5	
1.0525.0068.010-6	36 Meses			
75 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 60				
1.0525.0068.011-4	36 Meses			
150 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 60				
CLORIDRATO DE VENLAFAXINA				
VENLIFT OD	25351.214805/2002-50	05/2028		
11093 RDC 73/2016 - SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO	1494029/21-9			
1.0525.0014.012-8	36 Meses			
75 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 60				



DESPACHO Nº 133, DE 19 DE SETEMBRO DE 2024

A DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, aliado ao art. 187, X, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve aprovar a abertura do Processo Administrativo de Regulação, em Anexo, com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) prevista no art. 18 da Portaria nº 162, de 12 de março de 2021, conforme deliberado em reunião realizada em 18 de setembro de 2024, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente

ANEXO

Processo nº: 25351.928386/2023-61
Assunto: Abertura de Processo Administrativo de Regulação para revisar a regulamentação de películas de celulose regeneradas em contato com alimentos.
Área responsável: GGALI/DIRE2
Agenda Regulatória 2024-2025: Tema nº 3.20 - Revisão da regulamentação de películas de celulose regeneradas em contato com alimentos.
Excepcionalidades: Dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) por se tratar de ato normativo que vise a manter a convergência a padrões internacionais.
Relatoria: Frederico Augusto de Abreu Fernandes

DESPACHO Nº 136, DE 19 DE SETEMBRO DE 2024

A DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, aliado ao art. 187, X, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve aprovar a abertura do Processo Administrativo de Regulação, em Anexo, com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) prevista no art. 18 da Portaria nº 162, de 12 de março de 2021, conforme deliberado em reunião realizada em 18 de setembro de 2024, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente

ANEXO

Processo nº: 25351.904752/2024-78
Assunto: Abertura de Processo Administrativo de Regulação para alterar pontualmente a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 406, de 22 de julho de 2020, que dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano.
Área responsável: GGMON/DIRE5
Agenda Regulatória 2024-2025: Tema nº 8.26 - Revisão da norma de boas práticas de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos.
Excepcionalidades: Dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) para manter a convergência a padrões internacionais.
Relatoria: Antonio Barra Torres

2ª DIRETORIA

GERÊNCIA-GERAL DE ALIMENTOS

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.446, DE 19 DE SETEMBRO DE 2024

A GERENTE-GERAL DE ALIMENTOS DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 96, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art.1º Deferir as petições relacionadas à Gerência-Geral de Alimentos, conforme relação anexa.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

PATRÍCIA FERNANDES NANTES DE CASTILHO

ANEXO

Relatório de Conferência - Alimentos: 566924
NOME DA EMPRESA / CNPJ
NOME DO PRODUTO
NÚMERO DO PROCESSO / REGISTRO
PETIÇÃO(ÕES) / EXPEDIENTE(S)

DANONE LTDA. / 23.643.315/0115-10
FÓRMULA PEDIÁTRICA PARA NUTRIÇÃO ENTERAL E ORAL
25351.172480/2018-98 / 665770167
456 - Alteração de Rotulagem / 0412842/24-6
FÓRMULA PEDIÁTRICA PARA NUTRIÇÃO ENTERAL E ORAL
25351.172480/2018-98 / 665770167
4097 - Revalidação de registro de fórmulas pediátricas para nutrição enteral / 0398726/24-8

FRESENIUS KABI BRASIL LTDA / 49.324.221/0001-04
FÓRMULA MODIFICADA PARA NUTRIÇÃO ENTERAL
25004.180052/2008-15 / 620479975
4096 - Revalidação de registro de fórmulas modificadas para nutrição enteral / 0854016/24-4

NESTLE BRASIL LTDA / 60.409.075/0001-52
FÓRMULA INFANTIL PARA LACTENTES E DE SEGUIMENTO PARA LACTENTES E CRIANÇAS DE PRIMEIRA INFÂNCIA DESTINADA A NECESSIDADES DIETOTERÁPICAS ESPECÍFICAS COM RESTRIÇÃO DE LACTOSE
25004.310081/2008-17 / 400761899
4094 - Revalidação de registro de fórmulas infantis destinadas a necessidades dietoterápicas específicas / 0952071/24-0
FÓRMULA DE NUTRIENTES PARA RECÉM NASCIDOS DE ALTO RISCO
25004.003920/99 / 400761807
457 - Inclusão de Marca / 0906186/24-2
FÓRMULA DE NUTRIENTES PARA RECÉM NASCIDOS DE ALTO RISCO
25004.003920/99 / 400761807
456 - Alteração de Rotulagem / 0863139/24-8

SUPPORT PRODUTOS NUTRICIONAIS LTDA / 01.107.391/0001-00
MÓDULO DE LÍPIDEOS PARA NUTRIÇÃO ENTERAL E ORAL
25004.002751/2004-12 / 411200148
4098 - Revalidação de registro de módulos para nutrição enteral / 1036966/24-1

VIDA FORTE NUTRIENTES INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS NATURAIS LTDA / 07.455.576/0001-92
MÓDULO DE TRIGLICERÍDEOS DE CADEIA MÉDIA PARA NUTRIÇÃO ENTERAL E ORAL
25004.360122/2007-28 / 654260003
456 - Alteração de Rotulagem / 0656621/24-9

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.447, DE 19 DE SETEMBRO DE 2024

A GERENTE-GERAL DE ALIMENTOS DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 96, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art.1º Declarar o cancelamento das notificações relacionadas à Gerência-Geral de Alimentos, conforme relação anexa.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

PATRÍCIA FERNANDES NANTES DE CASTILHO

ANEXO

Relatório de Conferência - Alimentos: 569424
NOME DA EMPRESA / CNPJ
NOME DO PRODUTO
NÚMERO DO PROCESSO
PETIÇÃO(ÕES) / EXPEDIENTE(S)

MAYBEN PHARMACEUTICAL LTDA / 31.170.914/0001-24
SUPLEMENTO ALIMENTAR EM PÓ HIDROELETROLÍTICO
25351.408315/2024-28
4159 - Cancelamento de notificação / 1286335/24-1

NUTRA NUTRITION LTDA / 38.236.044/0001-98
suplemento alimentar em gota
25351.408340/2024-10
4159 - Cancelamento de notificação / 1285127/24-2

R.T.K INDUSTRIA DE COSMÉTICOS E ALIMENTOS NATURAIS LTDA EPP / 09.139.778/0001-50
SUPLEMENTO ALIMENTAR PROTEICO EM PÓ
25351.403414/2024-13
4159 - Cancelamento de notificação / 1251916/24-2

WEVJ Indústria de Suplementos LTDA / 13.802.488/0001-12
SUPLEMENTO ALIMENTAR EM CÁPSULA
25351.405710/2024-59
4159 - Cancelamento de notificação / 1279562/24-3

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.448, DE 19 DE SETEMBRO DE 2024

A GERENTE-GERAL DE ALIMENTOS DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 96, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art.1º Deferir as petições de avaliação relacionadas à Gerência-Geral de Alimentos, conforme relação anexa.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

PATRÍCIA FERNANDES NANTES DE CASTILHO

ANEXO

RELATÓRIO DE CONFERÊNCIA - ALIMENTOS: 568024
NOME DA EMPRESA / CNPJ
NOME DO PRODUTO
NÚMERO DO PROCESSO
PETIÇÃO(ÕES) / EXPEDIENTE(S)

MSK SERVICOS DE APOIO EMPRESARIAL LTDA / 41.683.882/0001-14
GLUCOSE-OXIDASE DE ASPERGILLUS ORYZAE
25351.249777/2022-35
4116 - AVALIAÇÃO DE INCLUSÃO DE ENZIMAS PARA USO COMO COADJUVANTES DE TECNOLOGIA / 1419349/22-8

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.449, DE 19 DE SETEMBRO DE 2024

A GERENTE-GERAL DE ALIMENTOS DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 96, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art.1º Indeferir as petições de avaliação relacionadas à Gerência-Geral de Alimentos, conforme relação anexa.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

PATRÍCIA FERNANDES NANTES DE CASTILHO

ANEXO

RELATÓRIO DE CONFERÊNCIA - ALIMENTOS: 567924
NOME DA EMPRESA / CNPJ
NOME DO PRODUTO
NÚMERO DO PROCESSO
PETIÇÃO(ÕES) / EXPEDIENTE(S)

TANGARÁ IMPORTADORA E EXPORTADORA S/A / 39.787.056/0001-73
SORBATO DE POTÁSSIO
25351.964319/2024-91
4113 - AVALIAÇÃO DE EXTENSÃO DE USO DE ADITIVOS ALIMENTARES, EXCETO ESPÉCIES BOTÂNICAS / 0130648/24-8

VRV GESTAO EMPRESARIAL LTDA / 35.427.569/0001-12
PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO
25351.274667/2023-92
4111 - AVALIAÇÃO DE EXTENSÃO DE USO DE COADJUVANTES DE TECNOLOGIA, EXCETO ENZIMAS / 0446091/23-5

GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.484, DE 19 DE SETEMBRO DE 2024

O GERENTE-GERAL SUBSTITUTO DE MEDICAMENTOS DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 100, aliado ao art. 203, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

RAPHAEL SANCHES PEREIRA



ANEXO	
NOME DA EMPRESA CNPJ PRINCIPIO(S) ATIVO(S) NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE NUMERO DE REGISTRO VALIDADE APRESENTAÇÃO DO PRODUTO PRINCIPIO(S) ATIVO(S) ----- BLAU FARMACÊUTICA S.A. 58430828000160 CEFTRIAXONA DISSÓDICA HEMIEPTAIDRATADA CEFTRIAXONA DISSÓDICA 25351.228540/2022-11 09/2029 10938 RDC 73/2016 - GENÉRICO - SUBSTITUIÇÃO DE FABRICANTE DO IFA 3060510/19-5 10956 RDC 73/2016 - GENÉRICO - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO ANALÍTICO 3060516/19-4 11037 RDC 73/2016 - GENÉRICO - SUBSTITUIÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTO ESTÉRIL 3060378/19-1 1.1637.0179.001-6 24 Meses 1G PO SOL INJ IV CT 50 FA VD TRANS ----- BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA 49475833000106 benfotiamina 25351.117059/2022-09 08/2033 11106 RDC 73/2016 - GENÉRICO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO MEDICAMENTO 0709901/24-1 1.0974.0363.001-9 36 Meses 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 5 1.0974.0363.002-7 36 Meses 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 10 1.0974.0363.003-5 36 Meses 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 30 1.0974.0363.004-3 36 Meses 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 60 1.0974.0363.005-1 36 Meses 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 90 BENFOTIAMINA NOVOB 25351.173287/2022-51 10/2033 10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0791908/24-5 (11106 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Ampliação do prazo de validade do medicamento - 0709901/24-1 - 25351.117059/2022-09) 1.0974.0364.001-4 36 Meses 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 5 1.0974.0364.002-2 36 Meses 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 10 1.0974.0364.003-0 36 Meses 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 30 1.0974.0364.004-9 36 Meses 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 60 1.0974.0364.005-7 36 Meses 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 90 ----- BEIGENE BRASIL LTDA. 30763301000138 ZANUBRUTINIBE BRUKINSA 25351.419648/2023-00 08/2029 10077 MEDICAMENTO NOVO - REVALIDAÇÃO AUTOMATICA DE MEDICAMENTO 1265971/24-1 1.8642.0001.001-0 36 Meses 80 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 120 ----- PTC FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA. 25210463000109 VOLANESORSENA SÓDICA WAYLIVRA 25351.593000/2020-43 08/2029 10077 MEDICAMENTO NOVO - REVALIDAÇÃO AUTOMATICA DE MEDICAMENTO 1256468/24-1 1.5770.0003.001-0 48 Meses 200 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD TRANS X 1,5 ML ----- SPECIALTY PHARMA GOIAS LTDA 31731807000128 LUMASIRANA SÓDICA OXLUMO 25351.940665/2020-51 06/2029 10077 MEDICAMENTO NOVO - REVALIDAÇÃO AUTOMATICA DE MEDICAMENTO 1265717/24-4 1.9361.0003.001-0 36 Meses 189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 0,5 ML ----- CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. 44734671000151 CLORIDRATO DE LEVOMEPRIMAZINA LEVONINE 25351.289880/2020-56 01/2034 1989 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE NOME COMERCIAL 0886241/24-9 1.0298.0593.001-2 24 Meses 40 MG/ML SOL OR CX FR GOT VD AMB X 20 ML 1.0298.0593.002-0 24 Meses 40 MG/ML SOL OR CX 10 FR GOT VD AMB X 20 ML ----- EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. 61190096000192 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO SALIPREVI 25351.384889/2023-12 10/2033 1989 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE NOME COMERCIAL 1000463/24-7 1.0043.1489.001-5 24 Meses 100 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 10 1.0043.1489.002-3 24 Meses 100 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 20 1.0043.1489.003-1 24 Meses 100 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 30 1.0043.1489.004-1 24 Meses 100 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 60 1.0043.1489.005-8 24 Meses 100 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 90 1.0043.1489.006-6 24 Meses 100 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 100 ----- MEDQUIMICA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA. 17875154000120 ciprofibrato 25351.395067/2024-48 09/2034 10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 1154269/24-1 (150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR - 0601743/19-6 - 25351.392773/2019-71) 1.0917.0144.001-4 24 Meses 100 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 ----- SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA 05035244000123 DIVALPROATO DE SÓDIO DIWALI 25351.565248/2018-08 03/2029 1989 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE NOME COMERCIAL 0830655/24-9 1.4682.0075.001-1 18 Meses 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 6 1.4682.0075.002-1 18 Meses 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 30 ----- 1.4682.0075.003-8 24 Meses 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 6 1.4682.0075.004-6 24 Meses 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 20 1.4682.0075.005-4 24 Meses 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 30 1.4682.0075.006-2 18 Meses 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 10 1.4682.0075.007-0 18 Meses 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 60 1.4682.0075.008-9 18 Meses 250 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 90 1.4682.0075.009-7 24 Meses 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 10 1.4682.0075.010-0 24 Meses 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 60 1.4682.0075.011-9 24 Meses 500 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 90 ----- BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA 49475833000106 MECOBALAMINA 25351.191621/2024-10 05/2034 10504 ESPECÍFICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0718920/24-6 1.0974.0371.001-2 36 Meses 1000 MCG COM SUBL CT BL AL AL X 10 1.0974.0371.002-0 36 Meses 1000 MCG COM SUBL CT BL AL AL X 30 1.0974.0371.003-9 36 Meses 1000 MCG COM SUBL CT BL AL AL X 20 1.0974.0371.004-7 36 Meses 1000 MCG COM SUBL CT BL AL AL X 60 1.0974.0371.005-5 36 Meses 1000 MCG COM SUBL CT BL AL AL X 90 MECOBALAMINA ATIVB 25351.294743/2021-14 10/2032 10216 ESPECÍFICO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE 0202869/24-7 1.0974.0360.001-2 36 Meses 1000 MCG COM SUBL CT BL AL AL X 10 1.0974.0360.002-0 36 Meses 1000 MCG COM SUBL CT BL AL AL X 30 1.0974.0360.003-9 36 Meses 1000 MCG COM SUBL CT BL AL AL X 20 1.0974.0360.004-7 36 Meses 1000 MCG COM SUBL CT BL AL AL X 60 1.0974.0360.005-5 36 Meses 1000 MCG COM SUBL CT BL AL AL X 90 MECOBALAMINA DEFB 25351.354138/2023-71 11/2033 10504 ESPECÍFICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0279306/24-7 1.0974.0365.001-1 36 Meses 1000 MCG COM SUBL CT BL AL AL X 10 1.0974.0365.002-8 36 Meses 1000 MCG COM SUBL CT BL AL AL X 30 1.0974.0365.003-6 36 Meses 1000 MCG COM SUBL CT BL AL AL X 20 1.0974.0365.004-4 36 Meses 1000 MCG COM SUBL CT BL AL AL X 60 1.0974.0365.005-2 36 Meses 1000 MCG COM SUBL CT BL AL AL X 90 ----- DR. REDDYS FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA 03978166000175 alanilglutamina XAGLUSEF 25351.422183/2022-85 09/2034 1583 ESPECÍFICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - SOLUÇÃO PARENTERAL. 4776684/22-1 1.5143.0089.001-7 36 Meses 200 MG/ML SOL INFUS IV CT FA VD TRANS X 100 ML ----- ACCORD FARMACÊUTICA LTDA 64171697000146 linagliptina 25351.156505/2023-73 09/2034 155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 0254489/23-0 1.5537.0133.001-3 24 Meses 5 MG COM REV CT BL AL AL X 10 1.5537.0133.002-1 24 Meses 5 MG COM REV CT BL AL AL X 30 1.5537.0133.003-1 24 Meses 5 MG COM REV CT BL AL AL X 60 ----- ADIUM S.A. 55980684000127 palmitato de paliperidona 25351.284883/2023-46 09/2034 155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 0459735/23-4 1.2214.0135.001-1 36 Meses 100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT SER PREENC PLAS TRANS X 0,50 ML + 2 AGU 1.2214.0135.002-1 36 Meses 100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT 2 SER PREENC PLAS TRANS X 0,50 ML + 4 AGU 1.2214.0135.003-8 36 Meses 100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT 3 SER PREENC PLAS TRANS X 0,50 ML + 6 AGU 1.2214.0135.004-6 36 Meses 100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT SER PREENC PLAS TRANS X 0,75 ML + 2 AGU 1.2214.0135.005-4 36 Meses 100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT 2 SER PREENC PLAS TRANS X 0,75 ML + 4 AGU 1.2214.0135.006-2 36 Meses 100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT 3 SER PREENC PLAS TRANS X 0,75 ML + 6 AGU 1.2214.0135.007-0 36 Meses 100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT SER PREENC PLAS TRANS X 1 ML + 2 AGU 1.2214.0135.008-9 36 Meses 100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT 2 SER PREENC PLAS TRANS X 1 ML + 4 AGU 1.2214.0135.009-7 36 Meses 100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT 3 SER PREENC PLAS TRANS X 1 ML + 6 AGU 1.2214.0135.010-0 36 Meses 100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT SER PREENC PLAS TRANS X 1,5 ML + 2 AGU 1.2214.0135.011-9 36 Meses 100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT 2 SER PREENC PLAS TRANS X 1,5 ML + 4 AGU 1.2214.0135.012-7 36 Meses 100 MG/ML SUS INJ LIB PROL IM CT 3 SER PREENC PLAS TRANS X 1,5 ML + 6 AGU ----- APSEN FARMACEUTICA S/A 62462015000129 ÁCIDO URSODESOXICÓLICO URSIX 25351.158284/2022-97 09/2034 150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR 4368380/22-1 1.0118.0661.001-9 36 Meses 50 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 10 1.0118.0661.002-7 36 Meses 50 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 20 1.0118.0661.003-5 36 Meses 50 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 1.0118.0661.004-3 36 Meses 50 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 1.0118.0661.005-1 36 Meses	

ANEXO 2. PREÇO - OXLUMO®

REGIME DE PREÇO	Preço Fábrica	Preço Máximo de Venda ao Governo
Sem Impostos	R\$ 367.543,92	R\$ 288.411,71
0%	R\$ 411.649,26	R\$ 323.021,17
12%	R\$ 475.696,95	R\$ 373.279,40
12% ALC	R\$ 417.663,46	R\$ 327.740,52
17%	R\$ 508.686,52	R\$ 399.166,31
17% ALC	R\$ 442.823,87	R\$ 347.483,89
17,5%	R\$ 512.239,46	R\$ 401.954,30
17,5% ALC	R\$ 445.507,82	R\$ 349.589,99
18%	R\$ 515.842,22	R\$ 404.781,39
18% ALC	R\$ 448.224,30	R\$ 351.721,61
19%	R\$ 523.202,92	R\$ 410.557,33
19% ALC	R\$ 453.757,69	R\$ 356.063,66
19,5%	R\$ 526.962,51	R\$ 413.507,48
19,5% ALC	R\$ 456.576,25	R\$ 358.275,38
20%	R\$ 530.776,85	R\$ 416.500,59
20% ALC	R\$ 459.429,80	R\$ 360.514,56
20,5%	R\$ 534.646,77	R\$ 419.537,32
21%	R\$ 538.573,90	R\$ 422.618,94
21% ALC	R\$ 465.245,58	R\$ 365.078,21
22%	R\$ 546.603,94	R\$ 428.920,11
22% ALC	R\$ 471.209,97	R\$ 369.758,46

Referência: Lista CMED, Outubro/2024. (134)

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

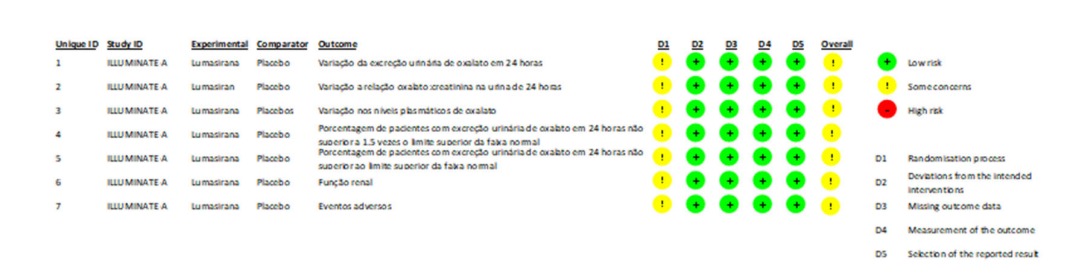
ORIGIN
HEALTH

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação do risco de viés do ECR incluído, foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (73), que analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam cada um dos desfechos como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou incerto (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado.(73)

No estudo ILLUMINATE-A (45), o risco de viés foi considerado incerto em todos os desfechos avaliados, pois não foram fornecidos dados sobre o processo de alocação dos pacientes (Figura 36).

Figura 36. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.



Fonte: Higgins, 2019. (73)

Os estudos ILLUMINATE-B e C são estudos de braço único, nos quais a eficácia de lumasirana é avaliada a partir dos dados dos desfechos verificados no *baseline* e meses depois após o acompanhamento do uso do medicamento. A falta de randomização é justificada pelo pequeno número de participantes nos estudos.

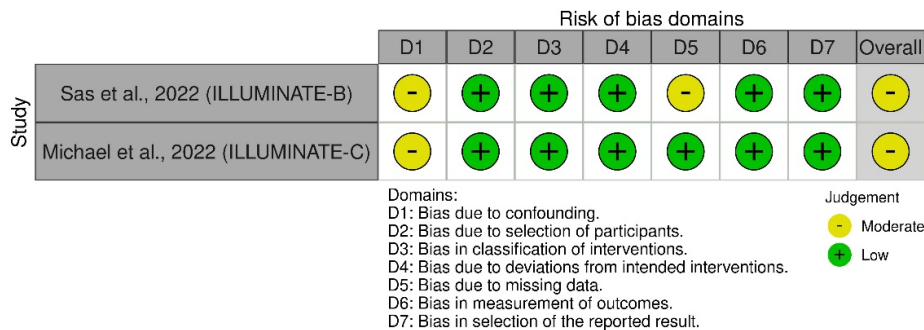
A ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*) (135), avalia estudos não randomizados ou *quasi*-randomizados e inclui os seguintes domínios: viés devido a confundimento (*bias due to confounding*), viés na seleção dos participantes no estudo (*bias in selection of participants into the study*), viés na classificação das intervenções (*bias in*

classification of interventions), viés devido a desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), viés devido a dados faltantes (*bias due to missing data*), viés na mensuração de desfechos (*measurement of the outcomes*), viés na seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, moderado, grave ou crítico. Assim, utilizamos esta ferramenta para a avaliação dos estudos ILLUMINATE B e C.

Nos estudos ILLUMINATE B e C foram verificados risco de viés moderado relacionado a fatores de confundimento. Alguns fatores, tais como os níveis urinários e plasmáticos de oxalato, genótipo da doença e presença de nefrocalcinose e pedra nos rins, podem ser considerados como confundimento pois podem influenciar na gravidade da doença e na medida dos desfechos considerados nos estudos. Os autores não apresentaram dados estratificados dos desfechos considerando esses fatores. Além disso, no estudo ILLUMINATE-B, foi verificado risco de viés moderado relacionado ao domínio de dados faltantes. Os autores relatam que amostras de urina e plasma não válidas seriam descartadas. No entanto, não há relato do número de pacientes que foram considerados nas medidas dos desfechos levando em conta esses possíveis descartes.

A avaliação individual dos desfechos foi condensada em apenas uma representação dos resultados, uma vez que eles possuíam características semelhantes e os mesmos riscos de vieses (Figura 37).

Figura 37. Avaliação do risco de viés segundo *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*.



Fonte: elaboração própria

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na Tabela 70.

Tabela 70. Publicações excluída após leitura na íntegra.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Aygün <i>et al.</i>	2022	(136)	Desenho de estudo diferente da PICO (Relato de caso)
2. Breeggemann <i>et al.</i>	2023	(137)	Desenho de estudo diferente da PICO (Relato de caso)
3. Chiodini <i>et al.</i>	2022	(82)	Desenho de estudo diferente da PICO (Relato de caso)
4. Deprez <i>et al.</i>	2022	(138)	Desenho de estudo diferente da PICO (Relato de caso)
5. Di Toro <i>et al.</i>	2021	(139)	Desenho de estudo diferente da PICO (Relato de caso)
6. Joher <i>et al.</i>	2022	(140)	Desenho de estudo diferente da PICO (Relato de caso)
7. Kayal <i>et al.</i>	2024	(87)	Desenho de estudo diferente da PICO (Relato de caso)
8. Lombardi <i>et al.</i>	2023	(85)	Desenho de estudo diferente da PICO (Relato de caso)
9. McGregor <i>et al.</i>	2020	(141)	Desenho de estudo diferente da PICO (Relato de caso)
10. Metry <i>et al.</i>	2023	(142)	Desenho de estudo diferente da PICO (Relato de caso)
11. Nasire <i>et al.</i>	2023	(143)	Desenho de estudo diferente da PICO (Relato de caso)
12. Poyah <i>et al.</i>	2021	(124)	Desenho de estudo diferente da PICO (Relato de caso)
13. Sellier-Leclerc <i>et al.</i>	2023	(86)	Desenho de estudo diferente da PICO (Relato de caso)
14. Taroni <i>et al.</i>	2023	(89)	Desenho de estudo diferente da PICO (Relato de caso)
15. Zuban <i>et al.</i>	2023	(144)	Desenho de estudo diferente da PICO (Relato de caso)
16. Aldabek <i>et al.</i>	2022	(81)	Desenho de estudo diferente da PICO (Série de caso)
17. Biebuyck <i>et al.</i>	2023	(145)	Desenho de estudo diferente da PICO (Série de caso)
18. Méaux <i>et al.</i>	2022	(83)	Desenho de estudo diferente da PICO (Série de caso)
19. Sellier-Leclerc <i>et al.</i>	2023	(86)	Desenho de estudo diferente da PICO (Série de caso)

20. Taroni <i>et al.</i>	2024	(89)	Desenho de estudo diferente da PICO (Série de caso)
21. Martin-Higueras <i>et al.</i>	2024	(146)	Desenho de estudo diferente da PICO (estudo observacional)
22. Taroni <i>et al.</i>	2024	(91)	Desenho de estudo diferente da PICO (estudo observacional)
23. Magen <i>et al.</i>	2022	(92)	Estudo de fase II

Fonte: elaboração própria.

ORIGIN
HEALTH

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment – versus placebo							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Variação a relação oxalato:creatinina na urina de 24 horas							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Variação nos níveis plasmáticos de oxalato							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior ao limite superior da faixa normal							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Função renal							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Segurança							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta

Fonte: elaboração própria. ^a Evidência indireta por uso de desfecho substituto.

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas							
1	ensaios clínicos braço único	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Variação a relação oxalato:creatinina na urina de 24 horas							
2	ensaios clínicos braço único	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Variação nos níveis plasmáticos de oxalato							
2	ensaios clínicos braço único	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal							
1	ensaios clínicos braço único	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior ao limite superior da faixa normal							
1	ensaios clínicos braço único	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Função renal							
2	ensaios clínicos braço único	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Segurança							
2	ensaios clínicos braço único	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta

Fonte: elaboração própria. ^aPresença de risco de viés devido a confundimento e a dados faltantes.

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Declaração de conflitos de interesses

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.

- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Laura Murta Amaral	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com	Sim ☐

interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

21 de outubro de 2024

Vanessa Fluta Amaral

Nome: Vanessa da Silva Gomes	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que	Sim ☐

possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
---	---

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.

- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

21/10/2024

Anessa Jones

Assinatura

Nome: Roberto Lúcio Muniz Júnior	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento	Sim ☐

benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☒
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor

aproximado.

- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

21/10/2024



CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

Nome: Lucas de Vasconcelos Fahham	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor

aproximado.

- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

21 de outubro de 2024

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.



Assinatura

Declaração de conflitos de interesses - revisores

Os revisores deste documento são funcionários da Alnylam Brasil Farmacêutica LTDA.

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

ANEXO 8. *REPORT* MODELO DE TRANSPLANTES EVITADOS

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Alnylam.

Lumasiran impact in delaying/preventing liver and kidney transplant in patients with primary hyperoxaluria type 1 in Brazil

Technical report

Date: 19.09.2024

Version: 3.0

Table of Contents

1	DISEASE BACKGROUND.....	7
2	OBJECTIVE	9
3	METHODS	9
3.1	TARGET POPULATION	10
3.2	DISTRIBUTION CKD AT BASELINE	11
3.3	INTERVENTION	12
3.4	COMPARATOR	13
3.5	TIME HORIZON AND MODEL CYCLE	13
3.6	DEFINITION OF HEALTH STATES	14
3.7	MODEL STRUCTURE	14
3.8	TRANSITIONS PROBABILITIES.....	18
3.8.1	<i>Disease progression in lumasiran cohort</i>	<i>18</i>
3.8.2	<i>Disease progression in ECM without lumasiran cohort</i>	<i>22</i>
3.9	MODELLING TRANSPLANTATION FROM ADVANCED DISEASE STAGES	24
3.9.1	<i>Transplantation in POxC health states (CKD 4 and ESKD)</i>	<i>25</i>
3.9.2	<i>Transplantation in POxU health states (CKD4 and ESKD)</i>	<i>27</i>
3.9.3	<i>Outcomes related to transplant</i>	<i>28</i>
3.10	MORTALITY	32
3.10.1	<i>General population mortality.....</i>	<i>32</i>
3.10.2	<i>CKD-related mortality.....</i>	<i>32</i>
3.11	LUMASIRAN TREATMENT DISCONTINUATION	33
4	RESULTS	35
4.1.1	<i>Overall survival</i>	<i>35</i>
4.1.2	<i>Disease progression</i>	<i>36</i>
4.1.3	<i>Time to transplant</i>	<i>39</i>
4.1.4	<i>Transplant related outcomes.....</i>	<i>42</i>
5	CONCLUSION.....	43
6	APPENDIX.....	45
6.1	SUMMARY FINDINGS - LUMASIRAN PIVOTAL RCTs.....	45
6.2	KOL'S VALIDATION SESSIONS (SUMMARY TABLE)	46
7	BIBLIOGRAPHY.....	68

List of Tables

Table 1. Baseline model cohort characteristics.....	10
Table 2. Distribution of the cohort at baseline	12
Table 3. Recommended dose of lumasiran based on body weight	12
Table 4. Definitions of CKD stages - KDIGO.....	14
Table 5. Health states definition and expected outcomes by treatment arm	17
Table 6. Transition matrix within early disease stages, lumasiran arm.....	19
Table 7. Plasma oxalate in CKD 4 and ESKD health states and plasma oxalate distance to next CKD stage	20
Table 8. Reduction in plasma oxalate for each cycle in CKD 4 and ESKD health states	21
Table 9. Transition probability from uncontrolled oxalate to controlled oxalate CKD 4/ESKD health states.....	21
Table 10. eGFR rates of absolute change by CKD over time	22
Table 11. eGFR by pre-ESKD CKD health states and eGFR distance to next CKD stage.....	23
Table 12. Transition matrix within the pre-ESKD health states, ECM arm.....	24
Table 13. Per cycle probability of transplant in CKD4 and ESKD POxC health states	25
Table 14. Per cycle probability of liver after kidney transplant - POxU	26
Table 15. Assumption of proportion of patients eligible for transplant in POxU health states (all ages)	26
Table 16. Per cycle probability of transplant in CKD4 and ESKD POxU health states	28
Table 17. Estimation of the probability of death after KT, per cycle	28
Table 18. Estimation of the probability of death after LT, per cycle	29
Table 19. Estimation of the probability of death after cLKT, per cycle	29
Table 20. Estimation of the probability of graft failure after KT, per cycle	30
Table 21. Estimation of the probability of graft failure after LT, per cycle	30
Table 22. Estimation of the probability of graft failure after cLKT, per cycle	31
Table 23. Per-cycle probability of retransplantation	32
Table 24. Mortality multiplier of PH1 health states.....	33
Table 25. Fit statistics of parametric models to lumasiran time-on-treatment data	34
Table 26. Proportion of patients alive over time	36
Table 27. Proportion of patients by arm free of ESKD over time	37
Table 28. Proportion of patients by arm free of ESKD over time, considering patients on ESKD at the start of the simulation	38
Table 29. Proportion of the cohort in need of transplant over time by treatment arm.....	39
Table 30. Proportion of the cohort receiving any transplant over time	40
Table 31. Proportion of the cohort receiving cLKT over time, by treatment arm.....	41
Table 32. Proportion of the cohort receiving any LT over time, by treatment arm	42

Table 33. Proportion of patients without graft failure by treatment arm..... 43

Table 35. KOL's validation sessions summary..... 46

List of Figures

Figure 1. Markov model structure	15
Figure 2. Extrapolation of the ToT for lumasiran.....	34
Figure 3. Overall survival - proportion of cohort alive over time	35
Figure 4. Proportion of cohort ESKD free over time, in cohort without ESKD at the start of follow-up	36
Figure 5. Proportion of cohort ESKD free over time (ESKD patients at baseline included)	37
Figure 6. Proportion of the cohort in need of transplant over time	38
Figure 7. Proportion of the cohort receiving any transplant over time (overall cohort)	39
Figure 8. Proportion receiving dual transplantation by treatment arm over time	40
Figure 9. Proportion of the cohort receiving any LT (combined or sequential) over time	41
Figure 10. Proportion of the cohort graft failure free by treatment arm.....	42

Abbreviations

Term	Definition
AE	Adverse event
AGT	Alanine-glyoxylate aminotransferase
AIC	Akaike's Information Criterion
BIC	Bayesian information criterion
CaOx	Calcium oxalate
CDC	U.S. Centers for Disease Control and Prevention
CKD	Chronic kidney disease
cLKT	Combined liver-kidney transplantation
ECM	Established clinical management
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EMA	European Medicines Agency
ESKD	End-stage kidney disease
ESPN/ERA-EDTA	European Society for Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry
FDA	US Food and Drug Administration
GO	Glycolate oxidase
HR	Hazard ratio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KM	Kaplan-Meier
KOL	Key opinion leader
KT	Kidney transplant
LT	Liver transplant
NHS	National Health Service
ONS	Office for national statistics
OS	Overall survival
PH	Primary hyperoxaluria
PH1	Primary hyperoxaluria type 1
Pox	Plasma oxalate
POxC	Controlled oxalate levels
POxU	Uncontrolled oxalate levels
RCT	Randomized clinical trial
RBT	Registro Brasileiro de Transplantes
RKSC	Rare Kidney Stone Consortium Registry
RNAi	Ribonucleic acid interference
RNA _m	Ribonucleic acid messenger
RRT	Renal replacement therapy

SC	Subcutaneous
sLKT	Sequential liver followed by kidney transplant
SUS	Sistema Único de Saúde
ToT	Time on treatment
USA	United States of America
Uox	Urinary oxalate

1 Disease background

Primary hyperoxaluria type 1 (PH1) is a rare genetic disorder in which endogenous hepatic oxalate overproduction can lead to chronic kidney disease (CKD). It is the most prevalent of the three biochemically defined types of primary hyperoxaluria (PH), being known for having the worst prognosis between them (Groothoff JW, 2023). PH1 is caused by the deficiency in the hepatic peroxisomal enzyme alanine-glyoxylate aminotransferase (AGT) (Cochat P R. G., 2013), leading to an increase in oxalate concentration and crystallization of calcium oxalate (CaOx), which causes recurrent kidney stones (deposition of CaOx in the renal pelvis and/or urinary tract), nephrocalcinosis (deposition of CaOx in the renal parenchyma), progressive kidney disease, and eventually kidney failure in more than 70% of patients (Lieske JC, 2005) (Gang X, 2023). As kidney function declines (glomerular filtration rate (GFR) falls below 30-40 ml/min/1.73 m²), plasma oxalate (Pox) increases exceeding the plasma oxalate supersaturation threshold (30 - 45 mmol/L) and producing systemic oxalosis and multi-organ damage including the heart, bones, eyes, among other organs (Milliner DS H. P., 2022) (Danpure, 2019) (Groothoff JW, 2023).

Initial presenting features of patients with PH1 are highly variable, ranging from adults with a late-onset phenotype with an occasional stone passage to infants presenting with failure to thrive due to end stage kidney disease (ESKD) (Cochat P H. S., 2012). When ESKD develops before the age of 1 year due to PH1, this is referred to as infantile oxalosis, characterized for being the most severe form of PH1 due to its poor prognosis, challenging diagnosis and management (Deesker LJ, 2022).

Therapeutic options available for PH1 are poor. The therapeutic strategy for PH1 can be summarized as preserving renal function by preventing CaOx formation or deposition. Approaches for disease management range from conservative measures (hyperhydration, dietary restrictions, crystallization inhibitors such as citrate, probiotics, among others) that delay but do not prevent the decline in renal function (Liebow A, 2017), to renal replacement therapy intended to reduce and maintain the Pox level below 30-45 µmol/L and minimizing risk of systemic oxalosis (Milliner DS H. P., 2022). Despite intensive schedules, dialysis does not adequately remove oxalate given that endogenous oxalate generation often exceeds rates of removal (Gupta A, 2022). Most often, dialysis is used as a bridge to transplantation, and it is indicated in CKD 4 and ESKD.

Although a small subset of patients manages the disease with vitamin B6 treatments (about 30%-50% of patients respond to supraphysiological doses of pyridoxine), the only effective treatment is a combined liver-kidney transplant (cLKT), being the preferred option in patients with a GFR <25-30 mL/min/1.73 m². Some concerns of cLKT include the requirement of life-long immune suppression, the significant mortality risk related to the procedure and the prolonged waiting times for a suitable liver graft (Milliner DS H. P., 2022). KT should be considered in patients with PH1 and ESKD who are homozygous for pyridoxine-responsive mutations (Groothoff

JW, 2023). In all forms of transplantation, mobilization of systemic oxalate places the renal allograft at risk until tissue oxalate stores are completely cleared. Postoperative pharmacological treatment and/or dialysis is required to control Pox levels (Groothoff JW, 2023) (Milliner DS H. P., 2022).

Although isolated liver transplant (LT) is mentioned in the literature as a potential useful procedure to correct the underlying metabolic defect in patients with PH1, it cannot restore the impaired kidney function (Milliner DS H. P., 2022) and it is not recommended in the PH1 treatment guidelines as routinary practice but only for a highly selected patients (Cochat P H. S., 2012) (Groothoff JW, 2023). In addition, results from the OxalEurope registry from a retrospective analyses of patients with PH1 who underwent transplantation (Metry EL & OxalEurope, 2021) showed a considerable mortality of isolated LT in their series (16.7%), and a disease progression to ESKD after isolated LT (16.7%), concluding this transplantation strategy is not recommended in patients with PH1. Therefore, in the current model, isolated LT is not a procedure of interest to be assessed.

Lumasiran is a ribonucleic acid interference (RNAi) therapeutic that decreases hepatic oxalate production by inhibiting the production of glycolate oxidase (GO) (Garrelfs SF F. Y.-L., 2021). It is the first drug approved for treatment of PH1 in all age groups by the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) (Alnylam , 2020). Among the lumasiran phase III trials (ILLUMINATE -A, ILLUMINATE - B and ILLUMINATE - C), the medication has proven to be effective reducing oxalate levels in urine and plasma in different age groups, independently of the baseline disease severity (including patients on haemodialysis) and the underlying AGT gene mutation (Gang X, 2023).

2 Objective

A cohort simulation model was developed to assess the impact of lumasiran (OXLUMO) as treatment for patients with primary hyperoxaluria type 1 (PH1) in delaying/preventing the occurrence of liver and kidney transplant (isolated or combined) compared to current treatment alternatives without lumasiran.

The objective of this technical report is to provide an in-depth description of the transplant avoidance model, including the model structure, assumptions, inputs, and model results and limitations. The model was designed to account for potential differences in natural history input values, rates of disease progression, and clinical management between patients with infantile onset of PH1 and paediatric and adult patients who develop PH1 after infancy. This report includes the results of the weighted average of these two populations. The model structure and the definition of the health states were validated by clinical experts

The descriptions presented in this document refer to the model developed in Microsoft Excel® and titled “Lumasiran_PH1_CKD1-5_Transplant_Avoidance_Model_BR_V1.0”.

3 Methods

The model allows to run the results according to different disease severity distributions (based on CKD stages at baseline), and for the total cohort or separately by age (infant, paediatric or adult subpopulation).

The current model reflects the treatment effect of lumasiran demonstrated from the ILLUMINATE trials as follows:

- Disease stabilization effect due to baseline liver metabolic defect correction and significant reduction oxalate levels in urine and plasma.
 - Patients starting treatment at early disease stages keep a stable kidney function over time without progressing to advanced disease stages (CKD 4 and 5) where cLKT is performed. Therefore, these patients will not require transplantation.
 - Patients starting treatment in CKD4 do not progress to ESKD and present a reduction in Pox levels.
- Reduction in plasma oxalate levels in advanced disease stages below the plasma oxalate supersaturation threshold (defined as 50 mmol/L) avoiding oxalate deposition in extrarenal tissues (systemic oxalosis).
 - Since Pox levels decreased below the supersaturation threshold in patients treated with lumasiran in advanced disease stages, they do not have the additional complications associated to systemic oxalosis. Therefore, lumasiran patients will have a higher probability of eligibility for transplant and better chances of successful intervention due to better preoperative health

conditions (i.e. lower probability of graft failures or mortality related to transplant) compared to patients with systemic oxalosis.

- In addition, as oxalate overproduction is corrected with lumasiran and the enzymatic liver function defect is solved, patients will require isolated KT to restore renal function instead of dual transplantation.

3.1 Target population

In alignment with the marketing authorization of lumasiran (Alnylam , 2020) and the population considered in the lumasiran pivotal phase III randomized clinical trials (RCT) (Garrelfs SF F. Y., 2021) (Sas DJ M. D.-L., 2022) (Michael M, 2022), the model considers as main population of the analysis PH1 patients of any age (including vitamin B6 non-responders, partially responders and responders) without disease control.

The characteristics of the simulated patient cohort at model entry are based on the baseline characteristics of the ILLUMINATE trials (Table 1). For the mean age of infants at the start of the simulation, the mid-point of infants age definition 0-1 year was considered according to the Centres for Disease Control and Prevention (CDC) (CDC, 2024). Regarding the proportion of paediatric population at baseline, it was assumed the same proportion of paediatric and adult patients (50% children and adults) following a conservative approach due to the lack of epidemiological studies informing this distribution in PH1 patients in Brazil.

Table 1. Baseline model cohort characteristics

	Model Input
Initial age infants (years), mean*	0.5
Initial age paediatric (years), mean**	6.91
Initial age adults (years), mean***	34.71
Weight paediatric (kg), mean **	25.76
Weight adults (kg), mean***	82.29
Percentage of males (*)	58.6%
Percentage of paediatric patients (**)	50%

Source: *Mid-point of infants age definition 0-1 year, CDC. **ILLUMINATE-A, ILLUMINATE-B and ILLUMINATE-C at baseline, children.

***ILLUMINATE-A and ILLUMINATE-C at baseline, adults. (*) ILLUMINATE-A, ILLUMINATE-B and ILLUMINATE-C at baseline (**)Assumption of the disease distribution in paediatric patients in Brazil.

3.2 Distribution CKD at baseline

The initial distribution of the cohort entering the simulation by CKD stages was informed by the pooled distribution at baseline of PH1 patients enrolled in the Rare Kidney Stone Consortium (RKSC) registry from the study by Singh et al (Singh P, 2022), where approximately two-thirds of patients with PH1 have early disease (CKD 1-3b) and one-third have advanced disease (CKD 4 or ESKD) as shown in Table 2.

CKD stages 1 and 2 were combined to consolidate the first health state given that patients a mild renal function impairment and treatment strategies are similar for these stages. In addition, it is difficult to distinguish CKD 1 from CKD 2 in PH1 without considering laboratory evidence since these stages are expected to have identical disease burden on patients and carers. The rarity of the disease as well as the small number of patients participating in the ILLUMINATE-A and ILLUMINATE-B trials support this approach, as unnecessarily dividing health states would increase the uncertainty relating to the estimated transition probabilities.

The model allows to run the results for specific subpopulations and groups according to the severity of the disease (such as patients with infantile onset, patients with early kidney disease stages or patients with advanced disease stages) to assess the impact of lumasiran in terms of delaying/preventing transplant within specific groups. The scenario on early disease stages included only patients with CKD1-3b. Conversely, the scenario on advanced disease stages included patients with CKD4 or ESKD. To estimate the baseline distribution of early and advanced disease stages cohorts, the total number of patients from Singh et al. 2022 for each subpopulation was assumed as the total number of patients of interest, and the corresponding distribution was calculated. As shown in Table 2, for early disease stages distribution, it was only considered the number of patients from CKD 1 to 3b as the total number of patients (n.206) and the distribution based on the number of patients in each early CKD stage was estimated, setting the number of patients in advanced stages to 0. The same approach was taken for the distribution estimation in advanced disease stages. The distributions used in the model for the subpopulation of PH1 infant patients with infantile onset and paediatric patients with infantile onset were provided by KOLs from the UK. The estimation of the distribution by CKD stages was determined by the severity of the disease in these two specific subgroups, leading to a distribution considering only advanced disease stages for infants with infantile onset, and about 70% of the paediatric with infantile onset population located in early disease stages (Table 2).

Table 2. Distribution of the cohort at baseline

Health state	Overall cohort (Singht et al study)		Early disease stages		Advanced disease stages		Infants with infantile onset*	Paediatrics with infantile onset*	Distribution in the model (weighted average paediatric and adult population)
	N	%	N	%	N	%	%	%	%
CKD stage 1-2	26	38.2%	126	61.2%	0	0%	0%	44%	35.4%
CKD stage 3a	40	12.1%	40	19.4%	0	0%	0%	13%	11.5%
CKD stage 3b	40	12.1%	40	19.4%	0	0%	0%	13%	11.5%
CKD stage 4	32	9.7%	0	0.0%	32	25.8%	10%	8%	10.3%
ESRD	92	27.9%	0	0.0%	92	74.2%	90%	20%	31.2%
Total	330	100%	206	100%	124	100%	100%	100%	100%

N: Number of patients. Source: (Singh P, 2022) for overall, early and advanced disease stages distribution. *Data from UK KOLs interviews.

3.3 Intervention

Lumasiran (OXLUMO) has received marketing authorization by the EMA and FDA as an orphan drug for the treatment of PH1 (Groothoff JW, 2023). The recommended dose by subcutaneous (SC) injection is based on body weight as shown in Table 3.

Table 3. Recommended dose of lumasiran based on body weight

Body weight	Loading dose	Maintenance dose
Less than 10 kg	6 mg/kg once monthly for 3 doses	3 mg/kg once monthly, beginning 1 month after the last loading dose
10 kg to less than 20 kg	6 mg/kg once monthly for 3 doses	6 mg/kg once every 3 months (quarterly), beginning 1 month after the last loading dose
20 kg and above	3 mg/kg once monthly for 3 doses	3 mg/kg once every 3 months (quarterly), beginning 1 month after the last loading dose

Source: (Alnylam , 2020)

Lumasiran has a good efficacy and safety profile in PH1 patients of all ages and with or without impaired kidney function, based on the completed data of three phase III clinical trials (ILLUMINATE-A, ILLUMINATE-B and ILLUMINATE-C). Lumasiran treatment resulted in substantial reductions in Pox in patients of all ages with PH1 and independently on the severity of the disease, including early and advanced kidney disease (see Appendix 6.1).

3.4 Comparator

The transplant avoidance model compares lumasiran versus established clinical management (ECM) without Lumasiran. ECM includes current therapeutic strategies (Milliner DS H. P., 2022) (Cochat P H. S., 2012) (Garrelfs SF F. Y., 2021), such as:

- Vitamin B6 (Pyridoxine)
- Oxalate-controlled diet
- High oral fluid intake (hyperhydration)
- Alkalization of the urine using oral potassium citrate
- Probiotics
- Solutions that increase urinary pyrophosphate
- Intensive haemodialysis

Haemodialysis and peritoneal dialysis may also be required to reduce CaOx supersaturation in the plasma and minimize systemic oxalosis in individuals in more advanced stages of renal impairment. In such stages of impairment (CKD4 and ESKD), LKT may ultimately be warranted to replace the oxalate-overproducing liver and restore renal function (Milliner DS H. P., 2022) (Groothoff JW, 2023) (Cochat P H. S., 2012). LKT is the only confirmed and effective treatment for PH1 which can effectively treat metabolic defects, but may have long-term risks, including the need for lifelong immunosuppression.

As the current model intended to assess the impact of lumasiran delaying/preventing combined or isolated liver and kidney transplant, transplantation is not considered as part of the comparator arm, and instead is the main outcome of interest.

3.5 Time horizon and model cycle

The simulation is conducted in cycles of 6 months over a lifetime horizon. The lifetime horizon is the appropriate time scale for the transplant avoidance model given that PH1 is a chronic genetic disease that commonly presents in infancy or childhood and requires long-term specialist management across a patient's lifetime. The model simulation runs until the cohort reaches 100 years of age.

3.6 Definition of health states

Since there is not a PH1 specific classification system for categorising disease severity, clinical practice guidelines in PH1 stratify management of this condition on the basis of CKD stages (Groothoff JW, 2023) (Cochat P H. S., 2012). As renal decline is the central manifestation of clinical progression in PH1, and CKD stage maps directly to renal function (eGFR), CKD stage is a key indicator of disease status and a determinant of the need for transplantation (Cochat P R. G., 2013) (Milliner DS H. P., 2022) as well as the main indicator for disease progression in the transplant avoidance model. The association between eGFR and CKD stages has been established by the kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (KDIGO, 2013) Table 3. Furthermore, the relevance of CKD stages in PH1 have been reinforced in the Kidney Health Initiative (KHI)/Oxalosis and Hyperoxaluria Foundation (OHF) recommendations for appropriate endpoints for clinical trials in PH (Milliner DS M. T., 2020) highlighting that the clinical manifestations of PH (e.g., kidney stones and oxalosis) vary by CKD stage.

Table 4. Definitions of CKD stages - KDIGO

CKD stage	eGFR (mL/min/1.73m ²)	Description of eGFR category
1	≥90	Normal or high
2	60-89	Mildly decreased
3a	45-59	Mildly to moderately decreased
3b	30-44	Moderately to severely decreased
4	15-29	Severely decreased
5 (ESKD)	<15	Kidney failure

CKD: chronic kidney disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ESKD: end-stage kidney disease; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Based on disease severity by CKD stages, health states have been defined with the aim to reflect the progressive nature of kidney impairment in PH1 and the role Pox levels and transplantation in the disease.

3.7 Model structure

A de novo Markov model was developed using Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) to assess the impact of lumasiran delaying/preventing the occurrence of liver and kidney transplant in patients with PH1 compared to ECM without lumasiran. The cohort transitioned through eleven health states defined by

CKD stage, Pox levels, and/or transplant status, plus death. Figure 1 shows the design of the transplant avoidance model.

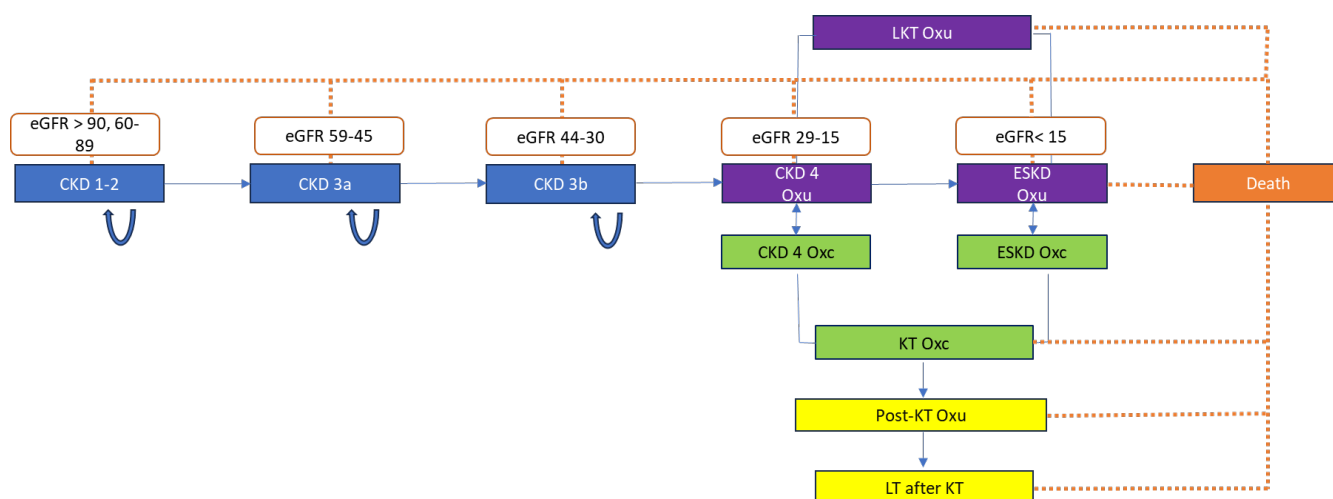


Figure 1. Markov model structure

CKD: chronic kidney disease; cLKT: combined liver-kidney transplantation; ESKD: end-stage kidney disease; KT: kidney transplant; LT: liver transplant; POxC: plasma oxalate controlled; POxU: plasma oxalate uncontrolled.

Note: Health states in blue are reference for early disease stages. Purple are reference for advanced disease stages with uncontrolled oxalosis. Health state in yellow refers to the alternative transplantation for uncontrolled oxalosis health states. Health states in green as reference for advanced disease stages with controlled oxalosis, and in green refers to the transplant alternative for controlled oxalosis health states. Yellow health states represent oxalosis uncontrolled health states after KT and the correspondent transplantation alternative. Death absorbing health state is represented in orange.

In early disease stages (from CKD 1 to 3b), the cohort on lumasiran is assumed to remain in the same health state, reflecting the effect of stabilization of disease progression due to the correction of the metabolic liver defect halting oxalate deposition in the kidneys, preventing further deterioration (Devresse A, 2020). The cohort on ECM without lumasiran will follow the natural progression of the disease to worst CKD stages over time.

In advanced disease stages, the supersaturation plasma oxalate threshold of 50 $\mu\text{mol/L}$ was used to signify the transition between late-stage health states with uncontrolled (POxU) versus controlled oxalate levels (POxC), based on the use of this threshold in the literature to define a treatment target in PH1 and determine potential candidates for transplantation (Marangella M, 1993) (Gupta A, 2022) (Devresse A, 2020). All patients entering the model in advanced stages (CKD4 and ESKD) will start in the POxU health-states. Lumasiran cohort responding to treatment is expected to transit to POxC health states over time, however, the cohort on ECM without

lumasiran will remain in the POxU health-states, given the population of the analysis includes only patients with inadequate response to vitamin B6, thus, disease improvement is not expected.

The cohort remaining POxU health states would transition to cLKT as this is the preferred option of treatment in patients with a GFR $<25\text{-}30\text{ mL/min/1.73 m}^2$ without metabolic liver defect control. On the other hand, the

cohort in advanced disease stages (CKD4 and ESKD) with POxC would transition to KT as the oxalate overproduction controlled, avoiding the requirement of LT.

After receiving KT, the cohort with POxC levels can remain in the KT POxC health state if the metabolic liver defect remains corrected due to the treatment effect of lumasiran, or transit to post-KT uncontrolled Pox if lumasiran is discontinued due to any reason, leading to an overproduction of oxalate in the liver with a consequent rise in the Pox levels, surpassing the Pox supersaturation threshold. In this case, the cohort on post-KT uncontrolled Pox will receive LT after initial KT to revert the enzymatic liver defect and avoid oxalate deposition in the transplanted kidney. Since isolated LT is not currently recommended in the PH1 guidelines, it is not an alternative in the model, and it is only considered after KT as previously explained.

Patients in all health states could move to the absorbing health state (i.e., death) at any point. In Table 5, a description of the model structure dynamics is provided.

Table 5. Health states definition and expected outcomes by treatment arm

Health states	Transitions by health state	Expected outcomes Lumasiran arm	Expected outcomes ECM without lumasiran
CKD 1 -2	* CKD3a * Remain CKD 1-2 * Death	No disease progression	Disease progression to worst CKD stage
CKD 3a	* CKD3b * Remain CKD 3a * Death	No disease progression	Disease progression to worst CKD stage
CKD 3b	* CKD4 uncontrolled * Remain CKD 3b * Death	No disease progression	Disease progression to worst CKD stage
CKD 4 POxU	* CKD4 controlled * Remain CKD4 uncontrolled * LKT PoxU * Death	Progression to controlled health states.	Disease progression to worst CKD stage or remain in uncontrolled oxalosis
CKD 4 POxC	* CKD4 uncontrolled * Remain CKD4 controlled * KT controlled * Death	Higher probabilities of TX due to better preoperative condition, with less transplant related events	It is not expected ECM arm transits to controlled oxalosis (natural history of the disease)

ESKD POxU	* ESKD controlled * Remain ESKD uncontrolled * LKT PoxU * Death	Progression to controlled health states.	Remain in uncontrolled oxalosis
ESKD POxC	* ESKD uncontrolled * Remain ESKD controlled * KT controlled * Death	Higher probabilities of TX due to better preoperative condition, with less transplant related events	It is not expected ECM arm transits to controlled oxalosis (natural history of the disease)
LKT	* Remain LKT * Death	As the metabolic liver defect is controlled with lumasiran, combined LKT is not required	As the metabolic liver defect remains active, combined LKT is the only alternative
KT POxC	* Remain controlled KT * KT PoxU * Death	Cohort on treatment remain in KT controlled oxalosis health state.	N/A, the cohort in ECM is assumed to not receive KT alone
Post-KT POxU	* LT after KT * Death	Cohort who discontinues treatment will lose the plasma oxalosis control	N/A, the cohort in ECM is assumed to not receive KT alone
LT after KT	* Remain liver after KT * Death	Cohort post KT with uncontrolled oxalosis will receive Liver TX	N/A, the cohort in ECM is assumed to not receive KT alone

CKD: chronic kidney disease; ESKD: end-stage kidney disease; KT: kidney transplant; LKT: liver-kidney transplantation; LT: liver transplant; POxC: plasma oxalate controlled; POxU: plasma oxalate uncontrolled; N/A: not applicable.

3.8 Transitions probabilities

In each Markov cycle, a patient who had not yet undergone transplantation could progress to the next CKD stage or remain in the same CKD stage. For CKD 4 and ESKD, transition between the POxU and POxC health states is allowed depending on the Pox supersaturation threshold. A conservative assumption where transition to a less severe CKD stage was not permitted in either cohort.

3.8.1 Disease progression in lumasiran cohort

3.8.1.1 CKD stages

The transition probabilities between CKD stages in early disease stages were estimated based on the percent change in Pox observed over 12 months from ILLUMINATE-A and ILLUMINATE-B trials. The mean change in Pox

across these trials was -46.32% from 0 to 12 months. It is expected that the trend observed over 12 months would be maintained based on:

- Data from extension studies showing no loss of therapeutic effect over the duration of follow-up in patients treated with lumasiran (Saland J, 2020) (Sas DJ F. Y., 2021) (Frishberg Y, 2020).
- The mechanism of action of lumasiran, which selectively and durably silences the RNAi for the enzyme glycolate oxidase (GO) in the liver (Liebow A, 2017).
- Lack of evidence from preclinical or clinical studies to suggest the potential for tachyphylaxis (rapidly diminishing response to successive doses) with lumasiran.
- lack of recognised mechanisms by which the biological pathways responsible for PH1 could adapt so that patients develop tolerance to chronic administration of hepatic glycolate oxidase (GO) enzyme ribonucleic acid interference (RNAi) silencing therapeutics.

No increase in eGFR (i.e., recovery of lost eGFR) was permitted in the base case, which was a conservative assumption given the inverse relationship between oxalate and eGFR (Milliner DS M. T., 2020). According to Shah et al. 2020 (Shah RJ, 2020), per each 1 $\mu\text{mol/L}$ increase in Pox, a decrease in eGFR of 1.27 mL/min/1.73 m² is expected.

Lumasiran effect in terms of disease stabilization was demonstrated. Thus, the cohort on lumasiran will remain in the same health state (no disease progression) reflecting the effect of stabilization of the disease from the pivotal trials (Table 6).

Table 6. Transition matrix within early disease stages, lumasiran arm

From↓ \ To→	CKD 1-2	CKD 3a	CKD 3b
Any cycle			
CKD 1 - 2	1.000	0.000	0.000
CKD 3a	0.000	1.000	0.000
CKD 3b	0.000	0.000	1.000

CKD: chronic kidney disease; ESKD: end-stage kidney disease

3.8.1.2 Oxalosis control in advanced disease stages

Only the cohort being under lumasiran treatment is expected to transit from POxU to POxC health states (Pox levels below the supersaturation threshold of 50 $\mu\text{mol/L}$), because of the treatment effect of lumasiran.

Patients with PH1 in CKD 4 or ESKD have on average a baseline Pox level of 98.93 $\mu\text{mol/L}$, based on ILLUMINATE-C data. This was assumed to represent the mean Pox level in the CKD 4-OxU and ESKD-POxU health states. The per-cycle probability of transitioning from POxU health states to the corresponding health states with controlled oxalate levels was estimated. The distance to health states with controlled oxalate levels was calculated (Table 7), assumed as the difference between the mean Pox levels in OxU health states and the mean Pox levels in the Oxc health states. This difference was assumed to be equal across CKD 4 and ESKD.

Table 7. Plasma oxalate in CKD 4 and ESKD health states and plasma oxalate distance to next CKD stage

	Mean plasma oxalate ($\mu\text{mol/L}$)	Plasma oxalate distance to health state with oxalate lower than threshold ($\mu\text{mol/L}$)*
CKD 4-POxU / ESKD-POxU	98.93	48.93
CKD 4-POxC / ESKD-POxC	50.00	NA

CKD: chronic kidney disease; ESKD: end-stage kidney disease; NA: not applicable; POxC: controlled oxalate; POxU: uncontrolled oxalate

Note: the distance between OxU and OxC health states is the difference between the mean Pox values in OxU and OxC health states.

The mean change in Pox observed over 12 months in the ILLUMINATE-C trial was used to estimate the treatment effectiveness and the transition rate per year from CKD 4/ESKD with uncontrolled oxalate levels to the respective health-state with controlled oxalate levels. Note that this value was calculated as a percent change from baseline over 12 months (-44.13%).

The percent reduction in Pox for each year was calculated based on the per-cycle reduction in Pox of 44.13% from ILLUMINATE-C multiplied by the mean Pox level in the CKD 4/ESKD health states for that year, starting from a baseline Pox level of 98.93 $\mu\text{mol/L}$ (Table 8). Since at every next year the average starting Pox level is lower, the resulting absolute reduction in Pox obtained by applying the percentage Pox reduction, will also be lower.

Table 8. Reduction in plasma oxalate for each cycle in CKD 4 and ESKD health states

	Percent reduction in plasma oxalate
Percentage reduction in plasma oxalate, %	
Per year	-44.13%
Absolute reduction in plasma oxalate, $\mu\text{mol/L}$	
Year 1	-43.66
Year 2	-24.39
Year 3	-13.63
Year 4	-7.61

CKD: chronic kidney disease; ESKD: end-stage kidney disease

The Pox distance from the health state with POxU to the corresponding health state with POxC was used with the estimated average percent reduction from baseline in Pox per year, to calculate the mean number of years required to transition from the former to the next state. Based on this analysis, there was a 0.89 probability per year of transitioning from health states with uncontrolled oxalate to health states with controlled oxalate during the first year of treatment and a probability of 1 at the second year (i.e. the cohort would take 4 cycles to reduce Pox levels to below the threshold) (Table 9). The annual probabilities were adjusted to fit the model cycle length (6-month).

Table 9. Transition probability from uncontrolled oxalate to controlled oxalate CKD 4/ESKD health states

	Cycles needed to reach the threshold (return period)	1-year exceedance probability (1/return period)	Cycle (6-months) exceedance probability
Year 1	1.12	0.89	0.67
Year 2	0.22	1.00	1.00

Source: Calculation from ILLUMINATE C trial 12 months data. CKD: chronic kidney disease; ESKD: end-stage kidney disease

Patients in CKD4 POxC health state were assumed to be stable and not experience disease progression since the oxalate levels are held below the supersaturation threshold for Pox ($50 \mu\text{mol/L}$) leading to disease stabilisation without worsening to ESKD. Lumasiran selectively and durably silences the RNAm for the enzyme glycolate oxidase in the liver to achieve this level of control (Liebow A, 2017).

Once lumasiran treatment is discontinued, cohort in the controlled health states will automatically transition to the corresponding uncontrolled health states as it will then be modelled in the same way as cohort in ECM without lumasiran.

3.8.2 Disease progression in ECM without lumasiran cohort

3.8.2.1 CKD stages

Modelling progression across pre-ESKD health states in the ECM arm reflects an understanding that ongoing accumulation of oxalate produced by the liver results in progressive decline in renal function (Groothoff et al, 2023; Cochat et al, 2013a; Hoppe et al, 2009; Bhasin et al, 2015).

The rate of disease progression in the ECM arm in CKD1-3a was set to the change in eGFR calculated from the plasma oxalate-eGFR relationship reported by Shah et al. (2020) multiplied by the change over time in plasma oxalate observed in the placebo arm of the ILLUMINATE-A trial, namely a per-cycle decline of 2.83 mL/min/1.73 m². This method has the advantage of using oxalate data from the ILLUMINATE-A trial to inform disease progression in the ECM arm of the model for patients in less severe health states.

However, this method cannot be applied to more severe health states, because few patients in ILLUMINATE-A were in these health states, and because trials of lumasiran in such health states did not include a placebo arm in which to observe decline in eGFR in patients receiving only ECM.

In the CE model, the transitions for both paediatric and adult patients from CKD3b to CKD4 and from CKD4 to ESKD are based on a recently published study (Singh et al, 2022), which reported the rate of eGFR decline as a function of CKD stage in patients with PH1 enrolled in the Rare Kidney Stone Consortium (RKSC) registry.

The clinical experts noted that the differential rates of annual eGFR decline in PH1 patients by CKD stage seen in clinical practice were generally consistent with those in the publication and suggested these rates in the publication were appropriate to use in the model. Therefore, the rates of eGFR change reported by Singh et al, 2022 were used to fill the evidence gap where placebo-arm data was not available from the lumasiran studies. This approach replicates the recognised phenomenon in which rates of eGFR decline increase with higher CKD stage.

The resulting rates of eGFR decline by CKD stage in the ECM arm of the revised model are shown (Table 10).

Table 10. eGFR rates of absolute change by CKD over time

CKD stage	Per-cycle changes
CKD 1-2	-2.83*
CKD 3a	-2.83*
CKD 3b	-7.35 [†]
CKD 4	-8.30 [†]

CKD: chronic kidney disease; ECM: established clinical management; eGFR: estimated glomerular filtration rate.

*Calculated as the rate of change in plasma oxalate in ILLUMINATE-A multiplied by the rate of change in eGFR per unit change in plasma oxalate reported by Shah et al. (2020), as in the original model.

[†]Calculated from the annual change reported by Singh et al. (2022) divided by 2 to obtain change per cycle.

The plasma oxalate-based eGFR decline was applied to each health state within the range from CKD1 through 3b to model pre-ESKD CKD progression, based on the assumption that each health will start at the mean eGFR observed among patients included in ILLUMINATE-A trial (placebo and lumasiran arms pooled) who were in that health state at baseline and progress to later states via modelled eGFR decline (Table 11).

Table 11. eGFR by pre-ESKD CKD health states and eGFR distance to next CKD stage

Pre-CKD health status	eGFR(mL/min/1.73 m ²)			Decrement to next health state
	Lower bound	Upper bound	Mean	
CKD 1-2	60.0	120.0	89.95*	37.68
CKD 3a	45.0	59.0	52.27*	15.25
CKD 3b	30.0	44.0	37.02*	15.02
CKD 4	15.0	29.0	22.00 [†]	-

*Mean eGFR was obtained from pooled lumasiran and placebo data from the ILLUMINATE-A trial.

[†]Arithmetic mean of the lower and upper bound.

CKD: chronic kidney disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ESKD: end-stage kidney disease

Source: Alnylam Data on File (ILLUMINATE-A [ALN-GO1-003] CSR

Then, the mean time required to transition from one pre-ESKD health state to the next more severe health state was calculated for the ECM cohort. This was based on the eGFR distance from the starting state to the next more severe state and the estimated annual change in eGFR (based on the observed change in plasma oxalate and the relationship between plasma oxalate and eGFR as previously described). The annual probability of transitioning to the next more severe health state was then estimated as the inverse of the mean number of years required to transition. As a final step, annual probability was converted to the 6-month per-cycle probability.

Table 12 reports the transition matrix corresponding to the per-cycle probabilities of progression across the pre-ESKD (CKD 1-2, CKD 3a, CKD 3b, and CKD 4 with uncontrolled oxalate) in the ECM without lumasiran arm for all extrapolation periods. The cycle probabilities were estimated by applying the method described above and applying a probability of zero to transitions to lower (i.e., less severe) pre-ESKD health states.

Table 12. Transition matrix within the pre-ESKD health states, ECM arm

From↓ \ To→	CKD 1-2	CKD 3a	CKD 3b	CKD 4 POxU
Any cycle				
CKD 1 - 2	0.969	0.031	0.000	0.000
CKD 3a	0.000	0.826	0.174	0.000
CKD 3b	0.000	0.000	0.511	0.489

CKD: chronic kidney disease; ESKD: end-stage kidney disease; POxU: uncontrolled plasma oxalate

Last, as PH1 has particularly devastating consequences for children with infantile onset (with rapid progression to ESKD and significantly greater mortality in those with earlier clinical onset of disease), in the model an additional HR of ESKD in patients with PH1 and infantile onset was applied to the baseline probability for transition from CDK4 to ESKD from the annual eGFR reduction by CKD stage reported by Singh et al. 2022. Patients with infantile clinical onset of PH1 have a statistically significant 6.0-fold increase in hazard of progression to ESKD versus patients with later clinical onset of PH1 (Harambat J F. S., 2010). Thus, in the model the HR of 6.0 was only applied for scenarios on cohort with infantile onset.

3.8.2.2 Oxalosis control in advanced disease stages

Patients in the ECM without lumasiran cohort progressing beyond CKD 3b stage or entering the model with late-stage disease were assumed to remain with POxU levels. Thus, it is assumed this cohort could not transition from POxU to POxC health states as ECM without lumasiran does not prevent the progression of the disease considering the population of interest in the model (inadequate disease control).

3.9 Modelling transplantation from advanced disease stages

Transition to transplant is allowed in both treatment arms, for uncontrolled and controlled health states in CKD4 and ESKD, in line with European clinical practice guidelines for PH1 (Cochat P H. S., 2012) (Groothoff JW, 2023), despite the lack of clarification regarding eligibility and timing for transplant in PH1 patients.

Based on the oxalosis control status, the cohort in POxC health states is allowed to transit to isolated KT as preferable intervention considering oxalate overproduction defect is corrected, without the need to undergo to a dual procedure. In this case, isolated KT will be needed to restore the kidney function, but the liver enzymatic disorder is already solved. On the other hand, the cohort in POxU health states is allowed to transit to cLKT as only therapeutic alternative since both organs need to be replaced to restore liver and kidney functionality.

3.9.1 Transplantation in POxC health states (CKD 4 and ESKD)

The transition probabilities for advanced disease stages (CKD4 e and ESKD) cohorts with controlled oxalate are expected to be like the transplantation rates observed across non-PH1 CKD patients, since patients with controlled oxalate are likely to be considered better candidates for transplantation related to better clinical pre-operative health status compared to patients with systemic oxalosis. In addition, in POxC health states (due to the achievement of Pox below the supersaturation threshold) it is expected better transplant related outcomes for patients undergoing surgery (Devresse A, 2020) compared to patients with systemic oxalosis (including mortality due to transplant, graft failure and re-transplantation) (Jamieson NV, 2005). Thus, in the model, all patients within controlled oxalosis health states are assumed to be eligible for KT and the probability of transplantation over time will depend on the organ availability (waiting list times) to perform the procedure.

3.9.1.1 Probability of KT (POxC health states)

In order to estimate the probability of KT for POxC health states, kidney transplantation rates considering the total number of patient being listed on transplant lists and the total number of transplants performed by organ in Brazil were derived from local transplant activity registries (Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), 2023). From the transplantation registry data in 2023, 47% of children and 15% of adults received KT. These transplantation rates were transformed into a 6-month cycle probability and applied to CKD 4 and ESKD health states with controlled oxalate levels. As mentioned before, the main assumption for transplant in POxC health state is that 100% of patients would be placed on the waiting list for transplantation and therefore the transplantation rate is only dependent on organ availability. This assumption has been validated with key opinion leaders (KOLs).

Table 13. Per cycle probability of transplant in CKD4 and ESKD POxC health states

Group of age	Proportion of kidney transplanted patients (2023)	Probability of KT in POxC health states, per cycle
Children	47%	0.274
Adults	15%	0.078

Source: Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) 2023. (https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2024/03/RBT_2023-Populacao_Atualizado.pdf)

3.9.1.2 Probability of LT after Post-KT POxU health state

Upon KT transplantation, these patients would remain in the post-transplantation health state (KT controlled health state) considering they will remain on lumasiran treatment, or transit to Post-KT Uncontrolled Pox health state.

In case of lumasiran discontinuation due to any reason leading to lack of oxalosis control status, the cohort after KT initially with POxC levels will transit to Post-KT Uncontrolled Pox health state, requiring LT after KT as a necessary procedure to correct the enzymatic liver defect. The probability of transitioning from KT controlled health state to Post-KT Uncontrolled Pox health state is considered as equal to the probability of lumasiran discontinuation estimated from the time on treatment data obtained from ILLUMINATE-A and B trials at the 12-month cut-off, given that only patients after KT who discontinue lumasiran will lose Pox control (average probability of lumasiran discontinuation equal to 0.00069 per cycle).

In addition, the probability of LT after KT for patients reaching Post-KT Uncontrolled Pox health state is estimated based on transplant data from the RBT considering the proportion of patients receiving LT once on waiting list in 2023, separately by group of age. These transplantation rates were transformed into a 6-month cycle probability (Table 14)

Table 14. Per cycle probability of liver after kidney transplant - POxU

Group of age	Average percentage of liver transplanted patients (time post listing: 2 years)	Probability of LT after KT OxU health state, per cycle
Children	78%	0.39369
Adults	62%	0.28243

Source: Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) 2023. (https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2024/03/RBT_2023-Populacao_Atualizado.pdf). Assuming 74% of patients would be eligible for transplant (proportion of patients with very good, good and fair preoperative condition from (Jamieson NV, 2005)).

As this cohort does not have controlled oxalate levels in plasma due to lumasiran discontinuation, it is assumed that only the proportion of patients with adequate preoperative health status will be eligible for transplant. Thus, based on the study by Jamieson et al. 2005 (Jamieson NV, 2005) where the preoperative health status of PH1 patients that received transplantation was described (i.e. classified as very good, good, fair and poor preoperative condition), only the patients with very good, good and fair pre surgery condition were assumed as eligible for transplantation, giving an estimate of 74% applied in the POxU health status (Table 15).

Table 15. Assumption of proportion of patients eligible for transplant in POxU health states (all ages)

Preoperative condition	Number of patients	Distribution
------------------------	--------------------	--------------

Very good	11	10%
Good	41	38%
Fair	28	26%
Poor	28	26%
Total	108	100%

Source: (Jamieson NV, 2005)). Note: 74% of patients would be eligible for transplant (proportion of patients with very good, good and fair preoperative condition)

Upon transplantation, these patients would remain in the post-transplantation health state or move to the absorbing health state (i.e., Death).

3.9.2 Transplantation in POxU health states (CKD4 and ESKD)

For advanced disease stages (CKD4 e and ESKD) cohorts with uncontrolled oxalate, since the Pox levels are above the oxalate supersaturation threshold in plasma leading to systemic oxalosis, only a proportion of patients are assumed to be eligible for transplantation. In the POxU health states, the probability of transplantation over time will not only depend on the organ availability (waiting list times) to perform the procedure but also on the preoperative health conditions as systemic oxalosis increases the risk of negative transplant related outcomes (including graft failure, transplantation and mortality), therefore, patients with poor preoperative condition will require additional time to optimize their health condition before undergoing surgery.

The percentage of eligible patients was estimated as described above in Table 15, based on the study by Jamieson et al.2005. This study described the effect of preoperative clinical status in PH1 patients on their post-transplantation outcomes (Jamieson NV, 2005). Considering the number of patients with adequate preoperative health condition from the overall cohort (i.e. very good, good and fair preoperative condition), it was assumed that 74% of POxU patient would be eligible for transplant, excluding the proportion of PH1 patients with poor preoperative condition before the surgery.

3.9.2.1 Probability of cLKT in POxU health states

In the POxU health states, combined LKT is the selected therapeutic alternative since dual transplantation is required to restore hepatic and renal function. Liver and kidney transplantation rates reported in the RBT per organ in 2023 (children, 78% and 47%; adults, 62% and 15% respectively for liver and kidney transplant) were derived from transplant activity in Brazil and combined to estimate the rates of combined liver-kidney transplantation in 2023 (children, 37%; adults, 9%). These transplantation rates were transformed into a 6-month cycle probability and applied to CKD 4 and ESKD health states with uncontrolled oxalate (Table 16).

Table 16. Per cycle probability of transplant in CKD4 and ESKD POxU health states

Group of age	Proportion of combined liver kidney transplanted patients (2023)	Probability of cLKT in POxU health states, per cycle
Children	37%	0.152
Adults	9%	0.035

Source: Calculation from data provided in Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) 2023. (https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2024/03/RBT_2023-Populacao_Atualizado.pdf). Assuming 74% of patients would be eligible for transplant (proportion of patients with very good, good and fair preoperative condition from (Jamieson NV, 2005)).

Upon transplantation, these patients would remain in the post-transplantation health state (cLKT) or move to the absorbing health state (i.e., Death).

3.9.3 Outcomes related to transplant

3.9.3.1 Death probability after KT and after LT

The estimation of the probability of death after transplantation per organ transplanted (after KT or after LT) over time was made based on available data in the RBT, where the patient survival rates after 1 year post transplant and for the subsequent years were reported for the Brazilian population. Considering the survival rates per year, the calculation of death probabilities per cycle was made and applied in the model to the correspondent post-transplant health states depending on the organ transplanted (see Table 17 and Table 18). A mortality rate of 7% for the first year after KT, and 1.8% for the subsequent years was reported in Brazil; for LT, a mortality rate of 25% after the first year post transplant and 1.30% for the subsequent years of LT was provided. The probability of death related to transplant was implemented in the model for the first 10 cycles post-transplant (up to 5 years).

Table 17. Estimation of the probability of death after KT, per cycle

Time after transplant	Survival rate	H(t)	Death prob KT
Time 0	100%	0	0
1 year	93%	0.072	0.070
3 years	98%	0.018	0.018
5 years	98%	0.018	0.018

Source: Data from Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) 2023 (<https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2024/04/rbt2023-restrito.pdf>). After year 5, the average probability of death per cycle of early disease stages (CKD1 to CKD 3b) was applied.

Table 18. Estimation of the probability of death after LT, per cycle

Time after transplant	Survival rate	H(t)	Death prob cLKT
Time 0	100%	0	0
1 year	75%	0.287	0.250
3 years	98.7%	0.013	0.013
5 years	98.7%	0.013	0.013

Source: Data from Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) 2023 (<https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2024/04/rbt2023-restrito.pdf>). After year 5, the average probability of death per cycle of early disease stages (CKD1 to CKD 3b) was applied.

After the first 5 years post KT and post LT, the average probability of death per cycle in early disease stages (CKD1 to CKD 3b) was applied for the subsequent cycles.

3.9.3.2 Death probability after cLKT

Patients who were in advanced disease stages with POxU levels and therefore systemic oxalosis, were modelled as having poorer outcomes following transplantation. Data published by Jamieson et al. 2005 (Jamieson NV, 2005) was used to model overall survival following combined liver-kidney transplantation. KM curves available in the publication were digitized, and patient-level data was reconstructed via the Guyot method (based on the published number at risk). The average of the KM curves referring to patients in *fair and poor* pre-operative condition was used to estimate the overall survival of patients in the post-transplant cLKT health state given the uncontrolled plasma oxalosis levels. Since the fitting of the extrapolation curves for some KM curves reported by Jamieson et al. 2005 was very poor, a piecewise approach was used whereby the average KM curve was used for the duration of observed follow-up available, at which point the best-fitting extrapolation curve was used.

Last, the per cycle probability of death was applied from cycle 1 to cycle 10. After 5 years of transplant, the average probability of death per cycle in early disease stages was applied for both children and adults.

Table 19. Estimation of the probability of death after cLKT, per cycle

Time after transplant	Survival rate	H(t)	Death prob cLKT
Time 0	100%	0	0
1 year	70.9%	0.342	0.290
3 years	64.3%	0.441	0.094
5 years	59%	0.526	0.081

Source: Data from KM curves combining fair and poor preoperative condition from (Jamieson NV, 2005)). After year 5, the average probability of death per cycle of early disease stages (CKD1 to CKD 3b) was applied.

3.9.3.3 Graft failure probability after kidney transplant and after liver transplant

Similarly to OS, it is expected that controlled health states will have lower probability of graft failure compared to uncontrolled health states. The estimation of the probability of graft failure per organ transplanted over time was made based on available data in the RBT, where data on graft survival rates for 1 year, and subsequent years after KT and post LT were reported for the overall population in Brazil.

After the first year of KT, a graft failure rate of 12.4% was reported, with a subsequent rate of 3% for the subsequent years; on the other hand, after the first year of LT, a graft failure rate of 28% was reported, with a subsequent rate of 1.4% for the following years post LT. Considering the graft survival rates per year, the calculation of the probability of graft failure per cycle was applied in the model per organ transplanted up to year five. After cycle 10, the time-specific HR of death (obtained from Jamieson et al.2005) among controlled (applied to OxC health states) and uncontrolled PH1 patients (applied to OxC health states) was implemented to estimate graft survival expected in the respective health states over time.

Table 20. Estimation of the probability of graft failure after KT, per cycle

Time after transplant	Survival rate	H(t)	Death prob KT
	Children		
Time 0	100%	0	0
1 year	87.6%	0.132	0.124
3 years	97%	0.030	0.030
5 years	97%	0.030	0.030

Source: Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) 2023 (<https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2024/04/rbt2023-restrito.pdf>). After year 5, the time-specific HR of graft failure (obtained from Jamieson et al.2005) among controlled PH1 patients was applied to estimate the per cycle probability of graft failure.

Table 21. Estimation of the probability of graft failure after LT, per cycle

Time after transplant	Survival rate	H(t)	Death prob cLKT
-----------------------	---------------	------	-----------------

	Children		
Time 0	100%	0	0
1 year	72%	0.328	0.280
3 years	98.6%	0.014	0.014
5 years	98.6%	0.014	0.014

Source: Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) 2023 (<https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2024/04/rbt2023-restrito.pdf>). After year 5, the time-specific HR of graft failure (obtained from Jamieson et al.2005) among uncontrolled PH1 patients was applied to estimate the per cycle probability of graft failure.

3.9.3.4 Survival probability (graft) after cLKT

Modelling of graft survival post transplant was based on data published in the study by Jamieson et al. 2005. Parameterization of graft survival curve allowed calculation of per-cycle graft failure risk after cLKT. Estimation of per-cycle graft failure risk simplified for Year 5+ to limit number of tunnel states was implemented in the model. After cycle 10, the time-specific HR of death (obtained from Jamieson et al.2005) among uncontrolled patients was applied to estimate graft survival expected in the uncontrolled health states over time.

Table 22. Estimation of the probability of graft failure after cLKT, per cycle

Time after transplant	Graft survival rate - all PH1 patients	H(t) OxU patients	Death prob cLKT
Time 0	100%	0	0
1 year	81%	0.379	0.315
3 years	76%	0.494	0.108
5 years	72%	0.591	0.092

Source: Reconstructed patient level data from (Jamieson NV, 2005)). After year 5, the time-specific HR of graft failure among uncontrolled PH1 patients was applied to estimate the per cycle probability of graft failure.

3.9.3.5 Probability of retransplantation

Modelling of retransplantation was based on data published by two studies conducted in Brazil that reported the retransplantation rates by organ transplanted, specifically for kidney and liver. In the study by (Bicalho PR, 2019), after KT, 30 patients of 944 were retransplanted after graft loss. In the study by (Freitas ACT, 2024), 6.4% of all liver transplants performed were re-transplantation. The publication from (Veras, 2014) reported that 2.7% and 2.5% of all kidney and liver transplantations, respectively, were cLKT. In the CE model, the overall number of isolated kidney and isolated liver transplant obtained from the RBT were used to estimate an

approximate the number of cLKT performed in Brazil, since specific data for cLKT is not reported in the RBT, leading to 98 dual transplants in adults and 7 in children considering the data reported in RBT in 2023. The probability of retransplantation per 6-month cycle for each organ after cLKT was calculated for children and adults and applied to the organ of interest in the model (Table 23).

Table 23. Per-cycle probability of retransplantation

Organ retransplanted	Per-cycle probability
Liver alone after cLKT	0.032
Kidney alone after cLKT	0.016

Calculation based on re-transplantation data from Rebello Bicalho et al. 2019 and Freitas et al. 2024. The calculation of the number of cLKT in Brazil was made using the reported data from the study by Veras et al 2014, applied to the number of transplants performed by organ in 2023 from RBT.

3.10 Mortality

3.10.1 General population mortality

General population mortality was defined as age- and gender-specific all-cause mortality and has been included in the model based on country-specific mortality tables for Brazil from the Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (Estatística., n.d.). The general mortality rate used in the model corresponded to the age of the cohort at each given cycle and was adjusted based on the proportion of males in the analysis.

3.10.2 CKD-related mortality

The cohorts in the transplant avoidance model can transition to death from any live health state, with probabilities based on national statistics for the age-specific mortality rate in the general population and adjusted by CKD stage-specific mortality multipliers. CKD related mortality in the model is simulated by applying a higher risk of mortality with increasingly severe PH1 health states, applied over the time horizon of the model. For each of the advanced disease health stages (CKD 4 or ESKD), the same mortality rates were used regardless of oxalate levels.

The mortality multipliers were derived from the study by (Go AS, 2004) that reported the additional risk of death by CKD stage in a cohort of patients with kidney disease impairment. This study provides the possibility to quantify the mortality impact of renal dysfunction in the model independently of the presence of PH1, to obtain the increased risk of death related to each CKD stage (Table 24). However, after consulting with KOLs, it was concluded PH1 patients would have an extra risk of death during the advanced stages of the disease due to the presence of several comorbidities related to oxalate deposition in the body. This finding was demonstrated in the study by (Harambat J & (ESPN/ERA-EDTA), 2012) based on paediatric patients starting renal replacement

therapy (RRT) recorded in the European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ESPN/ERA-EDTA) Registry with PH. Overall, PH patient survival was lower compared to non PH patients at 1, 3 and 5 years after the start of RRT, and PH children had a nearly three-fold (aHR. 2.70; 95% CI, 1.73-4.23) higher risk of death within 5 years compared with non-PH patients ($P<0.01$). In the model, the additional risk of death identified in this study in advanced disease stages was applied (Table 17). This assumption was validated by KOLs.

Table 24. Mortality multiplier of PH1 health states

Health states	Mortality multiplier CKD patients vs. General population	Mortality multiplier CKD PH1 vs. CKD non PH1 patients (advanced CKD stages)
CKD 1-2	1.00	1.00
CKD 3a	1.20	1.20
CKD 3b	1.80	1.80
CKD 4	3.20	8.64
ESKD	5.90	15.93

Source: (Go AS, 2004), (Harambat J & (ESPN/ERA-EDTA), 2012). CKD: chronic kidney disease (stage); ESKD: end-stage kidney disease; PH1: primary hyperoxaluria type 1.

3.11 Lumasiran treatment discontinuation

Treatment discontinuation represents unplanned interruption of lumasiran due to any reason and could occur within any CKD health state. A time-on-treatment (ToT) curve derived from ILLUMINATE-A and ILLUMINATE-B data was used to simulate the proportion of the CKD 1-3b cohorts discontinuing treatment with lumasiran at each cycle of the model. Following treatment discontinuation, the cohort was assumed to experience the clinical effect observed in the ECM arm without lumasiran, specifically with respect to transition probabilities across all pre-ESKD health states, transition probabilities from pre-ESKD to ESKD and probabilities of transition to transplantation.

Data on treatment discontinuation due to any reason in patients receiving lumasiran was obtained from the ILLUMINATE-A and ILLUMINATE-B trials at the 12-month cut-off (average discontinuation rate per cycle of 0.00069). Beyond the trial period, ToT was extrapolated by fitting parametric models to observed time-to-event data. AIC and Bayesian information criterion (BIC) estimators were used to evaluate the relative fit of the parametric models considered, namely Exponential, Weibull, Gompertz, Log-normal and Log-logistic (Table 25). The Log-normal function was selected to inform the fraction of patients still on treatment at each time point in the simulation based on the goodness of fit. Figure 2 shows how the parametric curves compare for the

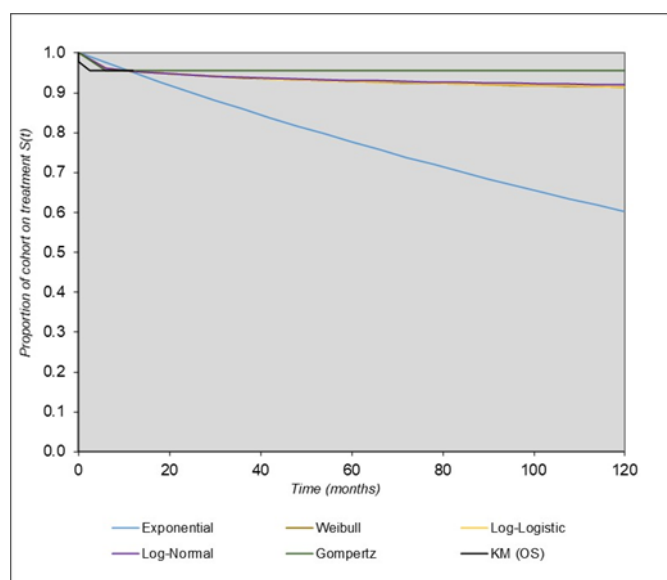
extrapolation of the ToT for lumasiran. A piecewise approach was followed, where the KM points were used until available and thereafter the best-fitting parametric curve was used to define the probability of discontinuation.

Table 25. Fit statistics of parametric models to lumasiran time-on-treatment data

	AIC	BIC
Exponential	27.87	29.66
Weibull	24.53	28.10
Gompertz	25.40	28.97
Log-normal	24.35	27.92
Log-logistic	24.52	28.09

AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion

Figure 2. Extrapolation of the ToT for lumasiran



KM: Kaplan-Meier; OS: overall survival; ToT: time on treatment

No benefit of treatment was assumed beyond treatment discontinuation; therefore, the effect of treatment was not applied for the proportion of the cohort who discontinued treatment.

In the model, the probability of discontinuation of the CKD 1-3b cohorts on lumasiran was used to inform the probability of discontinuation in the post KT health state. As mentioned in previous sections, the proportion of the cohort after KT who discontinue treatment with lumasiran will lose the treatment effect regarding Pox

control below the supersaturation threshold, transitioning to the Post-KT Uncontrolled Pox health state and requiring LT after KT to achieve liver enzymatic defect correction.

4 Results

In the current section, the results from the transplant avoidance model will be presented considering the overall population included in the model. The baseline characteristics and the distribution by CKD stage at baseline for the overall cohort and by disease severity are presented in Table 1 and Table 2 , respectively.

4.1.1 Overall survival

Over a lifetime horizon, the median time to death of the cohort on lumasiran was 57.74 years compared to 28.55 years in the cohort on ECM without lumasiran (difference lumasiran vs. ECM without lumasiran cohorts of 29.19 years). The mean time to death for the cohort on lumasiran was 47.54 years, compared to 30.96 years in the cohort on ECM without lumasiran (difference lumasiran vs. ECM without lumasiran cohorts of 16.58 years). These findings suggest that lumasiran had better survival outcomes when compared to the natural progression of PH1.

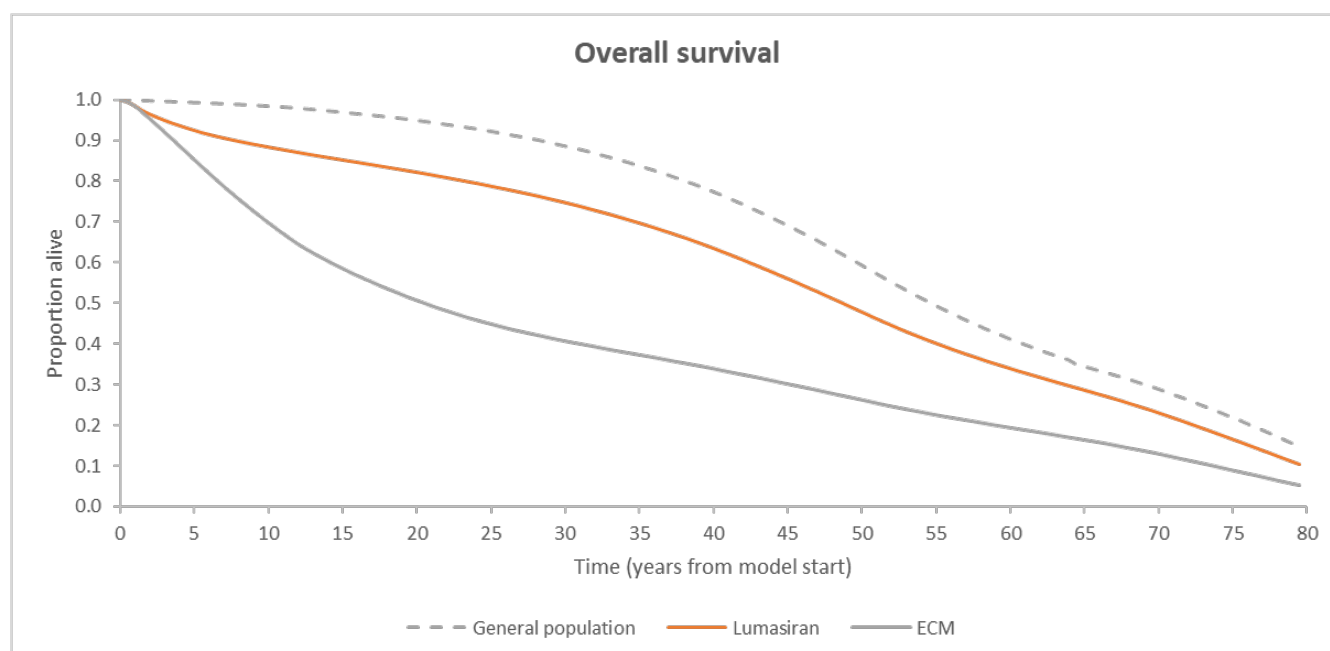


Figure 3. Overall survival - proportion of cohort alive over time

The proportion of patients alive over time by treatment arm is presented in Table 26.

Table 26. Proportion of patients alive over time

Time	Lumasiran	ECM
5 years	92%	85%
10 years	88%	70%
20 years	82%	51%

4.1.2 Disease progression

4.1.2.1 Time to ESKD considering only new cases over time

The median time to new ESKD events in the lumasiran cohort was not reached, compared to a median time of 16.24 years in the ECM cohort without lumasiran (lifetime horizon).

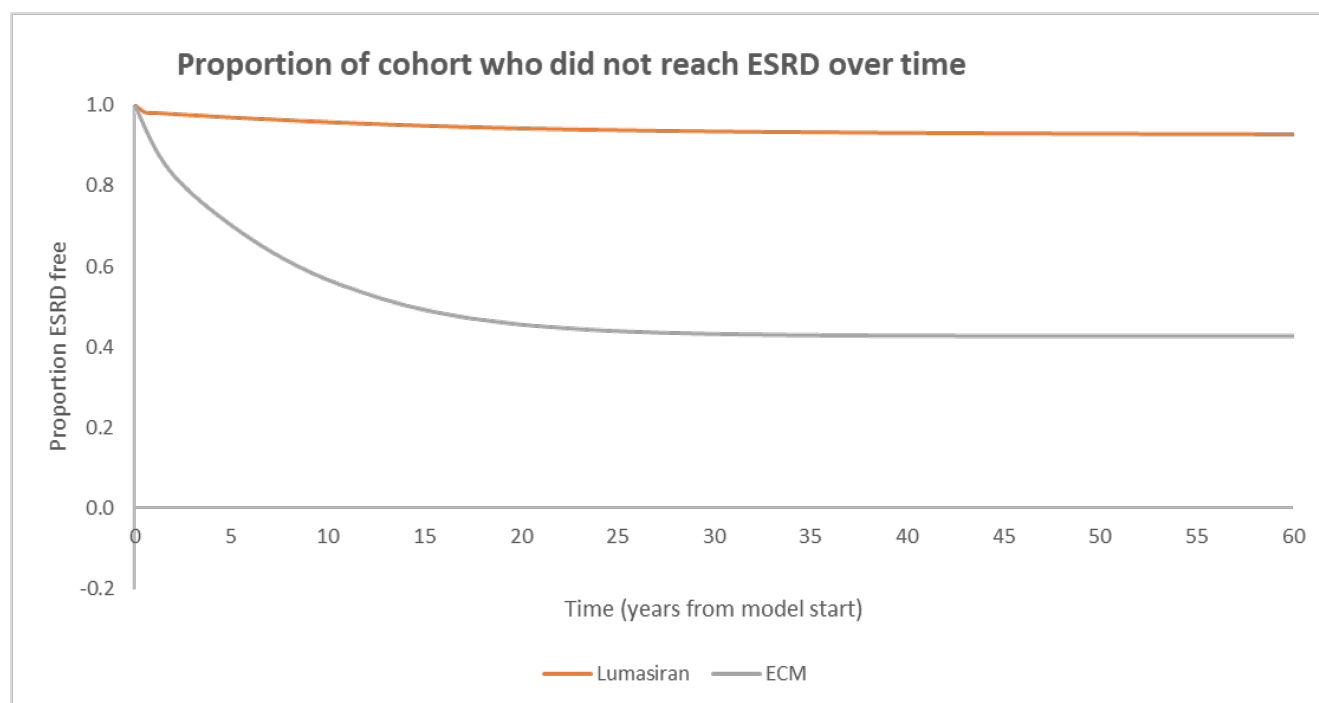


Figure 4. Proportion of cohort ESKD free over time, in cohort without ESKD at the start of follow-up

Note: As new cases of ESKD (incidence) over time are considered, the starting point considers the cohort free of ESKD at baseline only.

Data from the simulation in the transplant avoidance model suggests lumasiran reduces the progression of the disease to ESKD when compared to ECM in PH1patients.

The proportion of patients ESKD free over time by treatment arm is presented in Table 27.

Table 27. Proportion of patients by arm free of ESKD over time

Time	Lumasiran	ECM
5 years	97%	70%
10 years	96%	57%
20 years	94%	46%
Lifetime	93%	43%

4.1.2.2 Time to ESKD (including cases with ESKD at the start of the simulation) over time

The median time to new ESKD events in the lumasiran cohort was not reached, compared to a median time of 3.14 years in the ECM cohort without lumasiran (lifetime horizon).

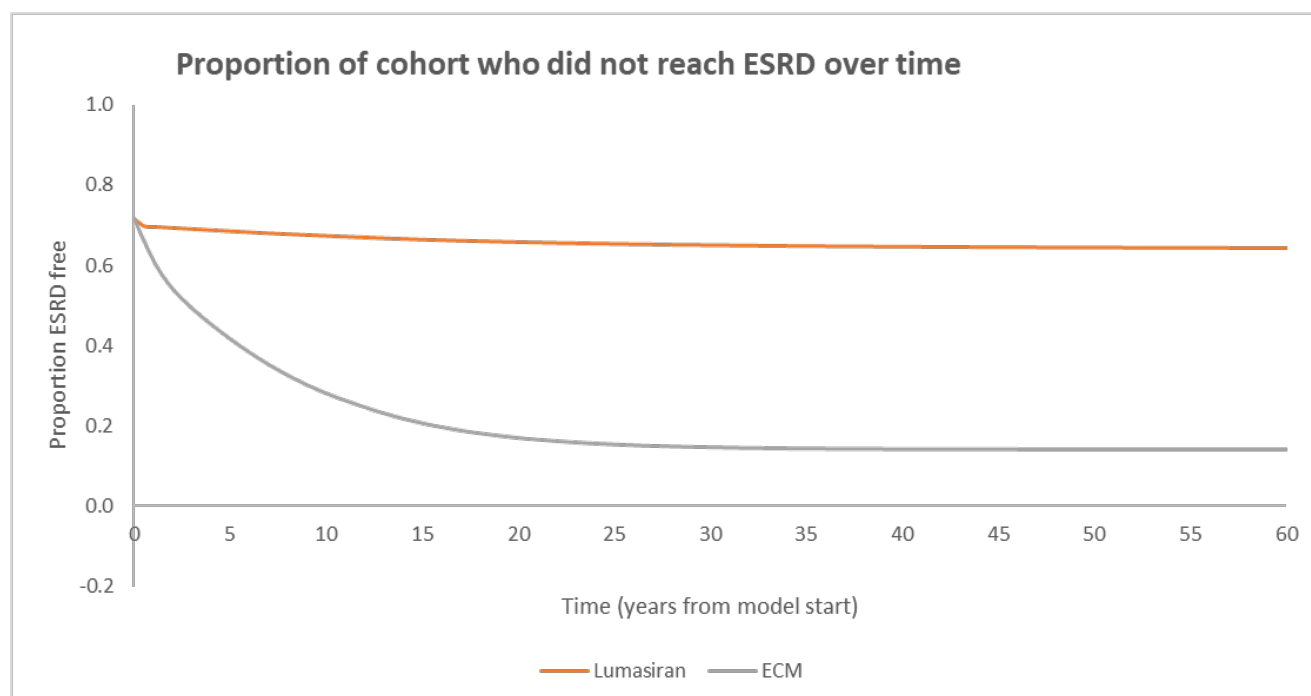


Figure 5. Proportion of cohort ESKD free over time (ESKD patients at baseline included)

Note: As the cohort on ESKD at baseline is considered, the proportion of the overall cohort free of ESKD (73%) is the starting point.

The proportion of patients ESKD free over time by treatment arm, considering patients on ESKD at the start of the simulation, is presented in Table 28.

Table 28. Proportion of patients by arm free of ESKD over time, considering patients on ESKD at the start of the simulation

Time	Lumasiran	ECM
5 years	68%	42%
10 years	67%	28%
20 years	66%	17%
Lifetime	64%	14%

4.1.2.3 Proportion of the cohort in need of transplant over time

The proportion of the cohort in need of transplant in the lumasiran arm was lower (43%) compared to ECM without Lumasiran (99%) over lifetime. Lumasiran reduces the progression of the disease to advanced disease stages where transplant is required when compared to ECM in PH1patients.

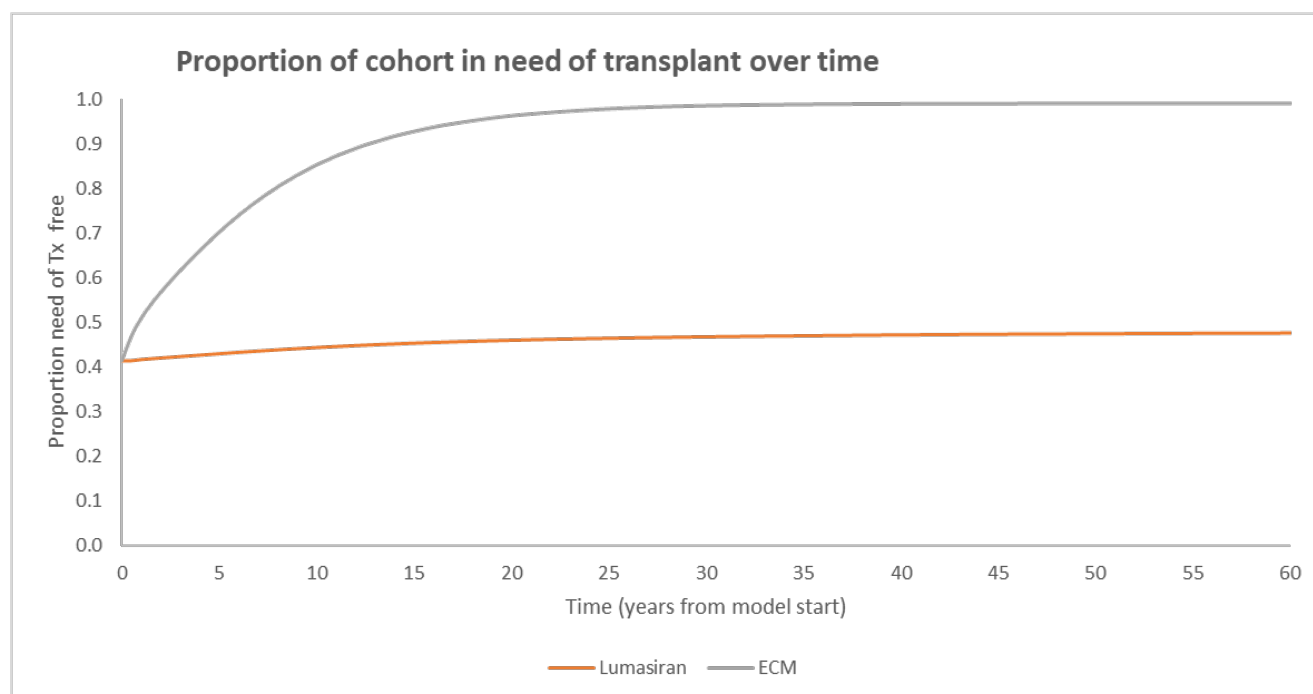


Figure 6. Proportion of the cohort in need of transplant over time

Note: Based on the distribution at the start of the simulation, 36.2% of the cohort started in advanced disease health states (CKD4 - ESKD).

The proportion of patients by arm in need of transplant over time is presented in Table 29.

Table 29. Proportion of the cohort in need of transplant over time by treatment arm

Time	Lumasiran	ECM
5 years	43%	70%
10 years	44%	85%
20 years	46%	96%

4.1.3 Time to transplant

4.1.3.1 Proportion of the cohort receiving any transplant over time

In the model, the cohort on lumasiran did not reach the median time to any transplant, compared to the cohort without lumasiran that reach a median time to any transplant of 15.72 years. The mean time to any transplant for the cohort on lumasiran was 63.43 years, compared to 5.96 years in the cohort on ECM without lumasiran (difference lumasiran vs. ECM without lumasiran cohorts of 57.47 years).

Considering the distribution among all disease stages, 39% of the cohort on lumasiran received transplant compared to 70% in ECM without lumasiran over lifetime. When only the cohort starting on early disease stages is considered (CKD1 to 3b), approximately 6% of the cohort on lumasiran received transplant compared to 70% in ECM over lifetime due to the disease stabilization effect of lumasiran.

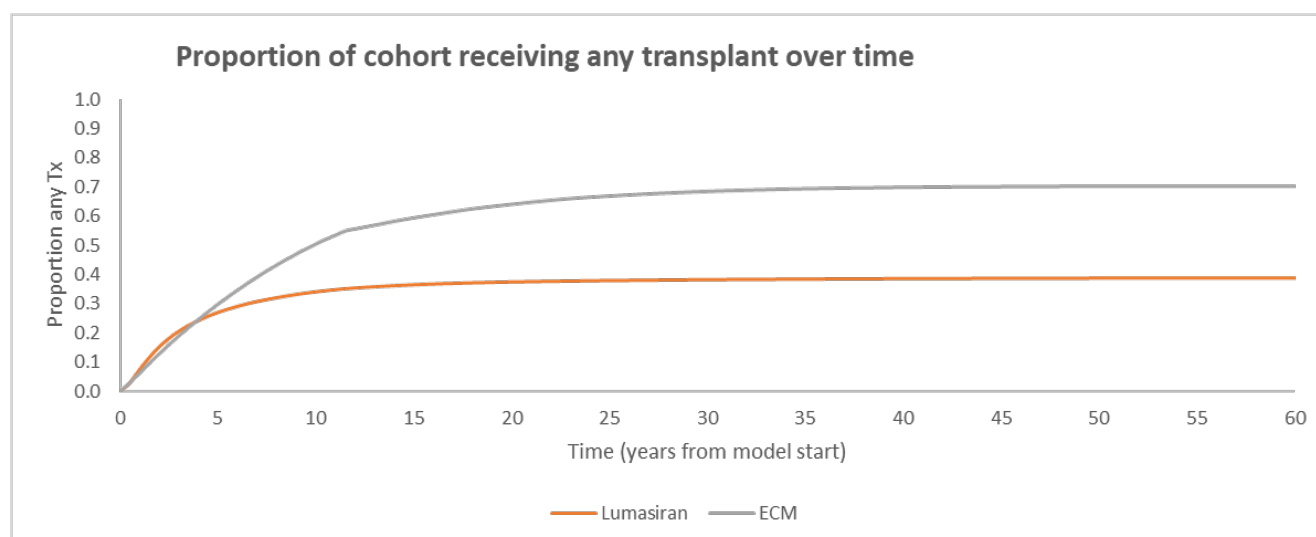


Figure 7. Proportion of the cohort receiving any transplant over time (overall cohort)

Lumasiran reduces the requirement of any transplant over time when compared to ECM in PH1 patients. The proportion of patients by treatment arm receiving any transplant over time is shown in Table 30.

Table 30. Proportion of the cohort receiving any transplant over time

Time	Lumasiran	ECM
5 years	27%	30%
10 years	34%	51%
20 years	38%	64%

4.1.3.2 Proportion of the cohort receiving cLKT over time

In the model, the cohort on lumasiran did not reach the median time to cLKT, compared to the cohort without lumasiran that reach a median time to dual transplant of 15.72 years. The mean time to cLKT for the cohort on lumasiran was 93.07 years, compared to 35.76 years in the cohort on ECM without lumasiran (difference lumasiran vs. ECM without lumasiran cohorts of 57.31 years).

Approximately 8% of the cohort on lumasiran received dual transplant compared to 70% in ECM without lumasiran over lifetime.

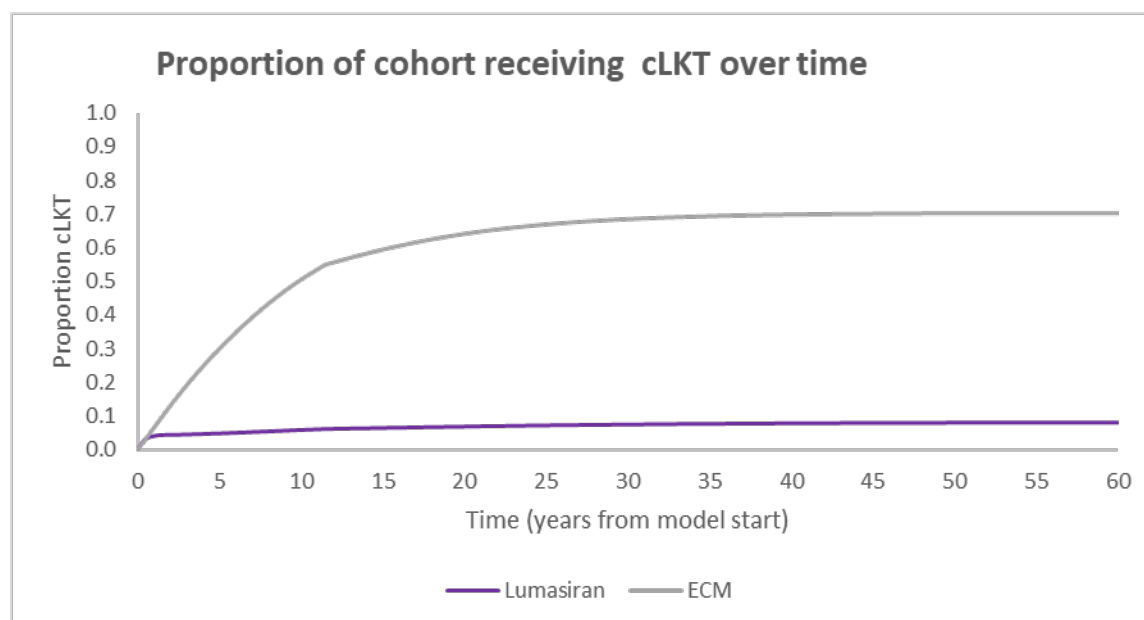


Figure 8. Proportion receiving dual transplantation by treatment arm over time

Lumasiran reduces the requirement of dual transplant over time when compared to ECM in PH1 patients. The proportion of patients by treatment arm receiving cLKT over time is shown in Table 31.

Table 31. Proportion of the cohort receiving cLKT over time, by treatment arm

Time	Lumasiran	ECM
5 years	5%	30%
10 years	6%	51%
20 years	7%	64%

4.1.3.3 Proportion of the cohort receiving any LT (combined or sequential) over time

In the model, the cohort on lumasiran did not reach the median time to any LT, compared to the cohort without lumasiran that reach a median time to any LT of 15.72 years. The mean time to any LT for the cohort on lumasiran was 90.83 years, compared to 35.76 years in the cohort on ECM without lumasiran (difference lumasiran vs. ECM without lumasiran cohorts of 55.08 years).

Approx. 11% of the cohort on lumasiran received any LT compared to 70% in ECM without Lumasiran over lifetime.

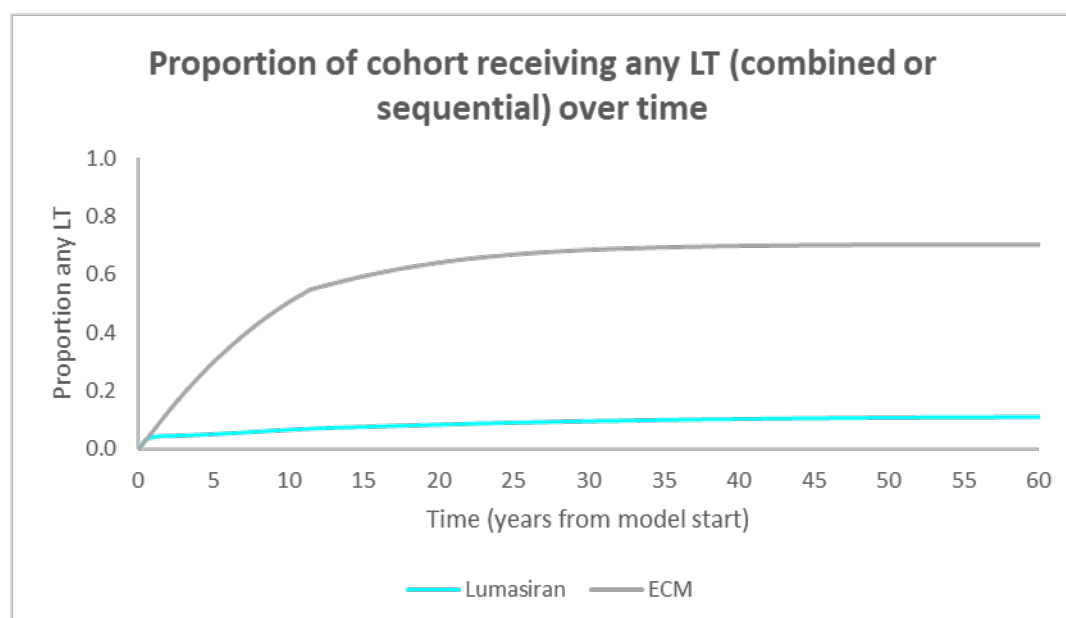


Figure 9. Proportion of the cohort receiving any LT (combined or sequential) over time

Lumasiran reduces the requirement of LT (combined or sequential) over time when compared to ECM in PH1 patients. The proportion of patients by treatment arm receiving any LT over time is shown in Table 32

Table 32. Proportion of the cohort receiving any LT over time, by treatment arm

Time	Lumasiran	ECM
5 years	5%	30%
10 years	6%	51%
20 years	8%	64%

Based on the results from the transplant avoidance model, the proportion of the cohort on lumasiran treatment that received isolated KT was 31% (lifetime horizon), compared to 70% of the cohort on ECM that received cLKT.

4.1.4 Transplant related outcomes

Lumasiran reduces the occurrence of post-transplant related outcomes as graft failure and death when compared to ECM in PH1 patients. The proportion of the cohort without graft failure after receiving transplant in the lumasiran arm was higher (89%) compared to ECM (59%) over lifetime.

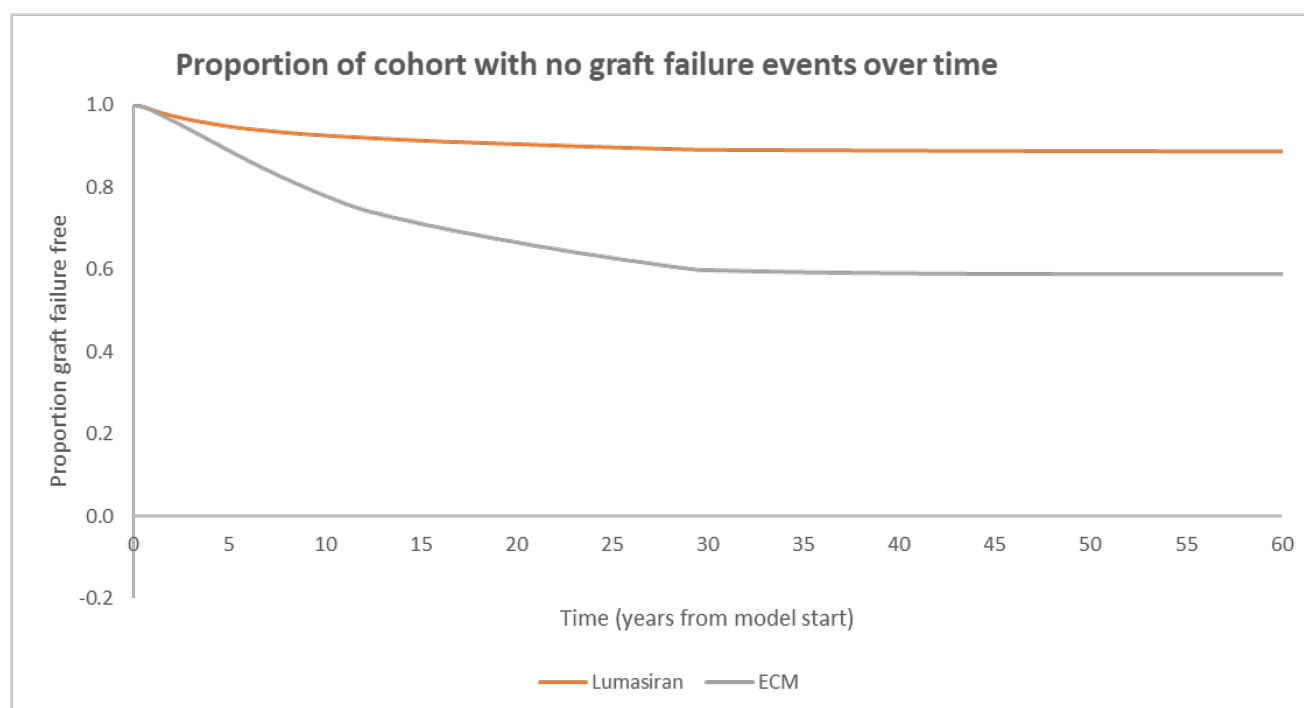


Figure 10. Proportion of the cohort graft failure free by treatment arm

The proportion of patients by treatment without graft failure after transplantation over time is shown in Table 33.

Table 33. Proportion of patients without graft failure by treatment arm

Time	Lumasiran	ECM
5 years	95%	89%
10 years	93%	78%
20 years	90%	67%

Regarding to deaths related to transplant, 7% of deaths were associated with transplant (after the first 5 years from the procedure) in the cohort on lumasiran compared to 29% in the cohort on ECM without lumasiran (25% relative risk reduction in deaths associated with transplant in the lumasiran arm compared to ECM without lumasiran) .

5 Conclusion

The results from the transplant avoidance model support the following conclusions:

- **Lumasiran reduces the progression of the disease to advanced disease stages, when compared to the natural history of PH1 (ECM arm):** It was found that a higher proportion of the lumasiran cohort remained “ESKD free” compared to ECM (93% vs. 43% over lifetime, with a 46% relative reduction). In addition, a lower proportion of the cohort on lumasiran were in CKD4 and ESKD health states (in need of transplant), compared to ECM: 48% vs. 99% over lifetime (48% relative reduction).
- **Lumasiran reduces liver or kidney transplantation when compared to the natural progression of PH1:** in the model, the cohort on lumasiran in combination with KT had a 59% absolute reduction in any liver transplantation (combined or sequential) compared to ECM. Likewise, patients treated with lumasiran have a 31% of absolute reduction of any transplant compared to ECM patients (KT or cLKT). Overall, 31% of patients treated with Lumasiran received KT, compared to 70% of patients in the ECM without Lumasiran cohort who received cLKT over lifetime.
- **Lumasiran improves transplant related outcomes (graft failure and death related to transplant) when compared to the natural progression of PH1:** the model shows that patients treated with lumasiran in combination with KT have a 30% absolute reduction in graft failure compared to ECM. In addition, patients treated with lumasiran in combination with KT have a 22% absolute reduction in death related to TX compared to ECM (occurring in the first 5 years post-transplant)

A higher time to death in years was reported in the cohort on lumasiran compared to the cohort on ECM without lumasiran, showing the impact of the medication in terms of survival. This effect needs to be further investigated.

6 Appendix

6.1 Summary findings - lumasiran pivotal RCTs

ILLUMINATE A (Garrelfs SF F. Y., 2021) phase III RCT involved 39 PH1 patients over 6 years of age with an eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m². Lumasiran was prescribed in a dose of 3 mg/kg once a month for three doses, followed by maintenance doses once every 3 months. Results from the 6-month primary analysis that the least squares mean (LSM) difference between lumasiran and placebo for the change in 24-h urinary oxalate (UOx) excretion was -53.5% ($P < 0.001$), with a reduction with lumasiran of 65.4% and an effect seen as early as month one. At Month 6, the 24 h UOx levels were less than 1.5 times the upper limit of normal in 84% of lumasiran recipients. The difference in the percent change in the Pox levels (lumasiran minus placebo) was -39.5% ($P < 0.001$). Adverse events (AE) were mild, transient injection-site reactions. The reduction in in UOx and Pox levels were maintained without significant AE considering the trial extended period (24 months).

ILLUMINATE B (Sas DJ M. D.-L., 2022), an ongoing, single-arm, open-label, multinational phase III trial of patients aged < 6 years with PH1 (N=18), with an eGFR > 45 ml/min/1.73 m² for those ≥ 12 months of age or a normal serum creatinine for patients < 12 months of age, demonstrated in the 6-month preliminary analysis a LSM reduction from baseline in UOx:creatinine ratio of 72.0% (that was maintained at month 12), with a LSM reduction in Pox of 31.7% (further reduction from baseline in Pox level was improved to 47% at month 12). This study proves that the efficacy and tolerability profile of lumasiran in children aged < 6 years is consistent with the results reported in the ILLUMINATE-A trial. The most common adverse events were transient, mild, injection site reactions

ILLUMINATE C (Michael M, 2022), a multicentre, single-arm, open-label Phase 3 study enrolling 21 PH1 patients of all ages and eGFR ≤ 45 ml/min/1.73 m² (if age ≥ 12 months) or elevated serum creatinine (if age < 12 months), and Pox ≥ 20 μ mol/L at screening, including patients with or without systemic oxalosis. The trial was divided into two cohorts; Cohort A consisting of 6 patients who were not on haemodialysis at the time of study enrolment, while Cohort B consisting of 15 patients who were receiving haemodialysis at the time of study enrolment. The 6-month preliminary analysis showed a significant reduction in Pox in both cohorts, with LSM reduction of 33.3% in Cohort A and 42.4% in Cohort B from baseline. The most common adverse events continue to be mild, transient injection-site reactions. The 12-month preliminary analysis showed a Pox mean reduction from baseline at month of 69.3% and 34.3% in Cohorts A and B, respectively. Thus, based on 24- month data, in Cohort A the mean Pox decreased from 64.7 μ mol/L at baseline to 27.9, and in Cohort B, Pox decreased from 108.4 μ mol/L at baseline to 67.6.

Lumasiran treatment resulted in substantial reductions in Pox in patients of all ages with PH1 and advanced kidney disease. These results, along with previous reports from ILLUMINATE-A and ILLUMINATE-B, provide evidence supporting the general safety and effectiveness of lumasiran in lowering the oxalate burden of patients

with PH1.

6.2 KOL's validation sessions (Summary table)

Two sessions to validate assumptions made in the transplant avoidance model were performed separately with two experts: Prof. Jun Oh, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf and Prof. Michael Moritz, UPMC Children's Hospital of Pittsburgh. The questions including in the validation session, as well as the complete answers provided for both KOLs are included in the Table 35

Table 34. KOL's validation sessions summary

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
<i>Population: According to what you see in your clinical practice considering PH1 patients classified as B6 non-responders/partially responders/responders without disease control. Do these patients have a faster</i>	Yes	Prior to lumasiran, yes, vitamin B6 responders did better than those who were non responders.	Yes	I cannot provide the precise numbers, but of course, from the natural history of the disease, if a patient is non-responder, you would suspect a higher oxalate load and the patient will end earlier in chronic kidney

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
<i>progression to more severe kidney impairment compared to vitamin B6 responders?</i>				disease. It is hard to define a threshold for vitamin B6 response, there is not an absolute threshold and there are partially responders, fast responders or some individuals that show at least some response. But to answer the question, yes, the more you respond, the slower will be the velocity to end up in CKD at a higher stage.
<i>Do you consider the B6 response status as a criterion to start or not Lumasiran?</i>	No	I would not. As the disease is too severe, I personally would not even try someone on vitamin b6 to see if there is a response.	N/A	N/A

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
		Even if the mutation came back as pyridoxin response, just because the disease can be so severe and the therapy is so effective, that is not something that I would take a chance in this condition. It's my view of the situation.		
<i>If you give Lumasiran and vitamin B6 for those with the responder mutation, do you think they will have a deeper response? Would they benefit of receiving this combination?</i>	No	I don't think it would make a difference. In the Luma abstract, the conclusion was they would have the same lumasiran effect independently of the	N/A	N/A

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
		response to vitamin B6. What I do, as lumasiran the therapy seems so effective, I prefer not to burden them with daily pyridoxine. It's hard to tell how vitamin B6 can benefit them. I have few patients on vitamin B6, and it doesn't seem to work very consistently. However, there could be few patients that respond very well to pyridoxin, but once they are on the therapy with		

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
		Lumasiran, I wouldn't burden them with hyperhydration and pyridoxin when they are doing well with the therapy. The exception is for patients that are not responding to lumasiran, but I haven't seen that happen.		
<i>Would you feel that B6 response is something that is going to impact the outcomes in the comparator arm</i>	N/A	N/A	Yes	I think the more information you get, the more precise the model is going to be. I believe vitamin B6 response would influence the outcomes.

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
<i>Comparators: Do you think these therapies represent the ECM in your clinical practice?</i>	Yes	The list of medications named as ECM for today's setting is not relevant as lumasiran is approved. The inhibitory RNA (iRNA) therapies are not in the table. That list in today's age is not the current accepted management of PH1. In the absence of lumasiran, there is no other therapies in the list to add. The list of the non iRNA treatments is reflective of the available alternatives	Treatment for comorbidities should be included	If one of the outcomes of the model would be the impact on kidney function, I would consider additional medications. Having an impaired kidney function means that you need additional medications to treat comorbidities as hypertension, anaemia, proteinuria that will also impact the kidney function. If you are looking in the model to what is influencing the progression, the medications to treat comorbidities due to kidney impairment should be included. It makes sense to

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
		in the clinical practice. ECM (given that now iRNA are available) is not the precise term.		collect data on how many anti-hypertensive drugs the patients were taking and how many other medications the have prescribed, because this would influence, and then you might be able to define the cause of an unexpected drop of kidney function in a patient on luma; perhaps this drop in kidney function is due to comorbidities instead of lack of efficacy of lumasiran. Hypertension, proteinuria, and anaemia are factors that can interfere with kidney function, and it might help

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
				to identify why a patient still has a fast drop of kidney function besides been on lumasiran.
<i>Early disease stages: Is it expected that lumasiran patients responding to treatment achieve stabilization of the disease over a lifetime?</i>	Uncertain over lifetime. Better chances in early stages	It depends on what stage of CKD they are in, and on how early they are diagnosed. Someone who is in CKD3 will not be stable in that stage indefinitely; they will progress even if it takes long time. There is going to be some progression, they can have another complication (such as hypertension,	Uncertain over lifetime. Better chances in early stages	That is something we don't know at this point. We cannot answer this question. Patients on lumasiran can achieve disease stabilization but you cannot say this for all patients. That depends on the time point of initiation of the treatment, on the bone load (depending on how many oxalate is stored in other organs), the age of

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
		diabetes). Other patients with CKD3 with non PH1 can also progress (some patients with hypoxic ischemic injury, acute injury, nephrotoxic medications, hyperfiltration). It cannot be assumed that, once injury has been established from PH1, there will not be a disease progression, even on lumasiran.		the patient and the genotype. With lumasiran you can say there is a 70% drop in oxalate levels (this is a major drop), but levels don't go to zero. Evidence might be there is some decrease, but there is still the possibility that you still have higher levels at the end. So, you cannot promise the patient the disease will be stabilized, you can say that 70% is the best drop we have and there is the chance the disease will be stable, but you cannot give the

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
				guarantee. You can postpone the next level of CKD, maybe in many of these patients you can prevent this progression, but not in all of them. That is why you cannot state that as a rule. Considering only early disease stages, where there is no systemic oxalosis, there is a better scenario, less chances of progression, but there is still unknown. There is no evidence of development of antibodies, any reaction or compensation by other pathways, that is why your

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
				assumption is correct, but it's not guaranteed.
<i>According to your experience with PH1 patients on lumasiran; Do patients with no treatment response progress to worse CKD stages as patients on ECM?</i>	Yes	Yes, modeling progression related to the kidney impairment that occurred before the start of lumasiran seems a reasonable approach. What you are trying to do is to model the progression of patients with historical conventional management versus lumasiran (I would call that ECM), so people	Yes	We have observed in very few patients that there was an initial drop and some of them had an increase over time, and many of these patients had stopped lumasiran, that I think it's a mistake because we don't know if that was a peak of oxalate release or if there was another explanation for the lack of response. That could be related to the release of oxalate from the bone or related to the comorbidities of these

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
		can visually see the benefit of lumasiran.		patients. But most patients have a response to lumasiran. Regarding to rate of progression of lumasiran non responders compared to ECM, I think that depends on how lumasiran non responders are defined; if with lumasiran there is a drop of 15% drop instead of 70% drop, there is still a reduction that can be beneficial to the patient (partial response to lumasiran). However, if there is null response to lumasiran, that would be as

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
				bad as not having lumasiran treatment (same as ECM).
<i>Can we assume disease stabilization effect in patients starting Lumasiran in CKD1 to CKD3a stages, but the kidney impairment becomes more important in CKD3b?</i>	Yes	Yes, that is reasonable. There are models online with the kidney failure risk equation. You can assume the progression of non-glomerular kidney diseases. The kidney failure risk equation is validated in adults, but it applies to children as well. I can share a paper with you.	N/A	N/A

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
<i>Based on your clinical practice and on the evidence reported in the literature; Is it reasonable that patients on ECM in advanced disease stages would be unlikely to achieve POx levels below the supersaturation threshold before transplantation?</i>	Yes	In advanced disease stages, they would not achieve levels below the threshold using historical conventional management.	Yes	This is reasonable, this is the natural history of the disease of patients without lumasiran.
<i>Based on your clinical practice, and on the evidence reported in the literature; Do you consider PH1 patients have a higher mortality risk compared to non-PH1 patients with chronic kidney disease?</i>	Yes	Yes, patients with PH1 have higher mortality and morbidity compared to non PH1 patients with chronic kidney disease.	Yes	Yes. It makes total sense because of the accumulate of the crystals in the heart, in the circulatory system that increase the risk of heart failure and other complications as bleeding, infections and inflammation. I have to look

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
				for studies to support this increased mortality.
<i>Do you think the risk of death in PH1-ESKD patients reported by Harambat et al.2012 could be applied to pre ESKD stages?</i>	Yes, only advanced stages	The risk of death reported was 3 times higher in patients with PH1. I think it could be more than that, but at least 3 times higher than non PH1 patients (due to the requirement of intensive kidney replacement therapy). This risk could be applied only for advanced stages. There are some publications reporting	Yes, only advanced stages	Yes, I think that is possible. In the early disease stages, it is hard to differentiate, so you can go to for a higher morbidity in early stages instead of higher mortality.

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
		mortality on dialysis patients based on age, geographical region, that can be useful. Maybe there is some available information from the US RDS data, that is a free online resource with data stratified by baseline disease. I'm not sure if there is data for PH1, but perhaps for oxalosis.		
<i>Do you agree with the assumption establishing that all PH1 controlled patients would be eligible for transplant due to</i>	Yes	It is difficult for transplant nephrologists to know exactly what is controlled to say if	Yes	I'm just thinking in the word "all" PH1 patients, as "all" its unacademic. "All" is very strong, it should be "most

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
<i>improved pre-operative health condition?</i>		patients are eligible, given that in advanced kidney disease stages, even with lumasiran, patients can still have elevated Pox levels. There is few experience interpreting Pox levels. Considering the threshold, you are using in the model of 50 mmol/L, I think this value indicates controlled oxalosis. In the literature, Pox supersaturation threshold levels of 20 mmol/L are reported,		of them". But the assumption is right.

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
		but I agree that Pox levels less than 50 mmol/ would be controlled. However, levels higher than 50 can also indicate oxalosis control, so this is not entirely clear. I find reasonable patients with controlled oxalosis would be eligible for transplantation.		
<i>Considering lumasiran patients with POx levels below the supersaturation threshold, which transplant procedure (KT</i>	KT	If the patient is on lumasiran with good response, with oxalosis control, it would be preferred an isolated kidney	KT	Of course, not performing liver transplant. If you can stop liver transplantation, it would be a huge step.

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
<i>or LKT) seems to be more suitable?</i>		transplantation instead of performing LKT. Liver transplant carries several complications compared to kidney transplant.		My recommendation to the company, and what I miss from this model, is the fact that we can postpone liver transplant. If I'm able to give one organ to one child and not having the risk of cLKT at early age of this child it's a huge win for this patient, and I can secure the development of this child even if in the future there is a requirement of liver transplantation, maybe ten years from now. Still, I can give this child ten years free of the complications of liver transplantations, without the

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
				immunosuppressive drugs, without the risk of all the postoperative infections, bleeding, and other complications due to liver transplant. This means a lot for the family.
<i>Outcomes post Tx: Do you agree that patients undergoing transplantation with POx levels below the supersaturation threshold pre transplant, have better prognosis post transplantation?</i>	Yes	There is few experience interpreting Pox levels, but patients with higher Pox levels could have more post-transplant complications compared to patients with POX levels below 50 mmol/L.	Yes	Yes.

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
<i>As there is few evidence of outcomes regarding post-transplant graft failure in lumasiran treated patients+KT, assuming the HR of KT performed in PH1 patients (B6 responders) as a proxy seems reasonable to you?</i>	Suggestion of using data of patients after LT	Perhaps data on patients receiving kidney after liver transplantation can be used, as after liver transplant the enzymatic defect is controlled.	Yes	Yes, I think that could be a good approach.
<i>Considering PH1 patients on ECM receiving LKT; What is the typical time after transplantation required to improve to less severe kidney function? Is this recovery gradual from severe to less severe CKD stages?</i>	Progressive improvement	I think there is evidence in the literature reporting the time of improvement after LKT. It is not an immediate improvement, it takes time.	New functional organ, no time to improvement	There is not a recovery of kidney function because there is a new organ, a new functional kidney. However, some procedures are performed after the transplant to avoid accumulation of oxalate in the kidney for the release of oxalate from the tissues

Question	Prof. Moritz	Full answer	Prof. Oh	Full answer
				that can be a threat for the new kidney.
<i>Is there a reduction in terms of time of kidney function improvement in patients with controlled pre-transplant POx levels compared to uncontrolled patients?</i>	Look at the data of patients receiving kidney after LT	I would suggest looking at the data on patients receiving kidney after liver transplantation. It can be used, as after liver transplant the enzymatic defect is controlled.	New functional organ, no time to improvement	There is not a recovery of kidney function because there is a new organ.

7 Bibliography

- Alnylam, P. (2020). *OXLUMO (lumasiran) injection, for subcutaneous use. Initial US approval*. Retrieved from FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214103lbl.pdf
- Bicalho PR, R.-M. L.-S. (2019). Long-Term Outcomes among Kidney Transplant Recipients and after Graft Failure: A Single-Center Cohort Study in Brazil. . *Biomed Res Int*.
- CDC. (2024). *Centers for Disease Control and Prevention*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/ncbddd/childdevelopment/positiveparenting/infants.html>
- Cochat P, H. S. (2012). Primary hyperoxaluria type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* , 27:1729-1736.
- Cochat P, R. G. (2013). Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.*, Nov 28;369(22):2168.
- Compagnon P, M. P. (2014). . Long-term results of combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1: the French experience. *Liver Transpl*, (12):1475-85.
- Danpure, C. (2019). Primary hyperoxaluria. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*.
- Deesker LJ, G. S. (2022). Improved Outcome of Infantile Oxalosis Over Time in Europe: Data From the OxalEurope Registry. . *Kidney Int Rep*, 7(7):1608-1618.
- Devresse A, C. P. (2020). Transplantation for Primary Hyperoxaluria Type 1: Designing New Strategies in the Era of Promising Therapeutic Perspectives. *Kidney Int Rep*, 5(12):2136-2145.
- Estatística., I. B. (n.d.). (<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>). Retrieved from Projeção populacional Brasileira: 2010-2060. IBGE, 2018.
- Freitas ACT, G. I. (2024). LIVER RETRANSPLANTATION: PROGNOSTIC SCORES AND RESULTS IN THE STATE OF PARANÁ. *Arq Bras Cir Dig.*, 20;37:e1802. doi: 10.1590/0102-672020240009e1802. PMID: 38775559; PMCID: PMC11104738.
- Frishberg Y, H. S. (2020). Results from the ongoing phase 2 open-label extension study of lumasiran, an investigational RNAi therapeutic, in patients with primary hyperoxaluria type 1 (PH1). *J Am Soc Nephrol.*, 31:520-521.
- Gang X, L. F. (2023). Lumasiran for. *Front. Pediatr.* , 10:1052625.
- Garrelfs SF, F. Y. (2021). Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med*, 1;384(13):1216-1226.
- Garrelfs SF, F. Y.-L. (2021). Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med.*, 384(13):1216-1226.
- Go AS, C. G. (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 351(13):1296-305.

- Groothoff JW, M. E. (2023). Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol*, 19(3):194-211.
- Gupta A, S. M. (2022). Treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Clinical Kidney Journal*,, vol. 15, Suppl 1, i9-i13.
- Harambat J, F. S. (2010). Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. *Kidney Int*, 77(5):443-9.
- Harambat J, v. S., & (ESPN/ERA-EDTA), E. S.-E. (2012). Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7(3):458-65. .
- Jamieson NV, E. P. (2005). A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): the European PH1 transplant registry experience 1984-2004. *Am J Nephrol*, 25(3):282-9.
- KDIGO, K. D. (2013). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*, 3 (1).
- Liebow A, L. X. (2017). An Investigational RNAi Therapeutic Targeting Glycolate Oxidase Reduces Oxalate Production in Models of Primary Hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol*, 28(2):494-503.
- Lieske JC, M. C. (2005). International registry for primary hyperoxaluria. *Am J Nephrol*, 25(3):290-6.
- Marangella M, C. D. (1993). hresholds of serum calcium oxalate supersaturation in relation to renal function in patients with or without primary hyperoxaluria. *Nephrol Dial Transplant*, 8(12):1333-7.
- Metry EL, G. S.-S., & OxalEurope. (2021). Long-Term Transplantation Outcomes in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1 Included in the European Hyperoxaluria Consortium (OxalEurope) Registry. *Kidney Int Rep*, 7(2):210-220.
- Michael M, G. J.-L. (2022). Lumasiran for advanced primary hyperoxaluria type 1: phase 3 ILLUMINATE-C trial. *Am J Kidney Dis*.
- Milliner DS, H. P. (2022). Primary Hyperoxaluria Type 1. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
- Milliner DS, M. T. (2020). Endpoints for clinical trials in primary hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol*, 15(7):1056-1065.
- NHS. (2023). *NHS Blood and Transplant 2022-2023*. Retrieved from Annual Activity Report: <https://www.odt.nhs.uk/statistics-and-reports/annual-activity-report/>
- Saland J, G. J. (2020). 12-month analysis of ILLUMINATE-A, a phase 3 study of lumasiran: sustained oxalate lowering and kidney stone event rates in primary hyperoxaluria type 1. *Presented at the American Society of Nephrology Kidney Week 2020 Virtual*, 22 October, 2020.
- Sas DJ, F. Y. (2021). Clinical outcomes in phase 3 studies of lumasiran in pediatric and adult patients with primary hyperoxaluria type 1. . *Presented at the American Society of Pediatric Nephrology (ASPEN) Annual Meeting Virtual*, 30 April.

- Sas DJ, M. D.-L. (2022). Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: a new RNAi. *Genet Med.* , 24:654-62.
- Shah RJ, V. L. (2020). Plasma oxalate as a predictor of kidney function decline in a primary hyperoxaluria cohort. *Int J Mol Sci.*, 21(10).
- Singh P, V. L. (2022). Estimated GFR Slope Across CKD Stages in Primary Hyperoxaluria Type 1. *American Journal of Kidney Diseases* .
- Veras, F. J.-N. (2014). Combined liver-kidney transplantation: experience at a brazilian university hospital. ABCD. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, 27(1), 53-55.

ANEXO 9. MICROCOSTING

Recursos para infusão (subcutâneo)	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Serviços profissionais (consulta enfermagem)	100%	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30	SIGTAP 02/2024	03.01.01.004-8
Serviços profissionais (infusão)	100%	1	R\$ 0,63	R\$ 0,63	SIGTAP 02/2024	03.01.10.001-2
Agulha descartável	100%	1	R\$ 0,16	R\$ 0,16	BPS	BR0279678
Compressa de gaze estéril	100%	1	R\$ 0,60	R\$ 0,60	Revista SIMPRO	-
Luvas de procedimento (par)	100%	1	R\$ 0,25	R\$ 0,25	Revista SIMPRO	-
Luva descartável 7,5	100%	1	R\$ 0,96	R\$ 0,96	Revista SIMPRO	-
Seringa descartável 20 ml	100%	1	R\$ 1,44	R\$ 1,44	Revista SIMPRO	-
Esparradrapo 10 x 4,5 (cm) - 100 cm	100%	1	R\$ 0,93	R\$ 0,93	Revista SIMPRO	-
Álcool 70, 1 litro	100%	0	R\$ 3,22	R\$ 0,32	BPS	BR0269941
Total				R\$ 11,59		

Acompanhamento pós transplante

Procedimentos	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Acompanhamento de paciente pós transp	100%	12	R\$ 135,00	R\$ 1.620,00	SIGTAP, 04/2024	05.06.01.002-3
Exames laboratoriais	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hemograma	100%	27	R\$ 4,11	R\$ 110,97	SIGTAP, 04/2024	02.02.02.038-0
Ureia	100%	27	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP, 04/2024	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	27	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP, 04/2024	02.02.01.031-7
Sódio	100%	27	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP, 04/2024	02.02.01.063-5
Potássio	100%	27	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP, 04/2024	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	27	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP, 04/2024	02.02.01.021-0
Fósforo	100%	27	R\$ 1,85	R\$ 49,95	SIGTAP, 04/2024	02.02.01.043-0
Fosfatase alcalina	100%	20	R\$ 2,01	R\$ 40,20	SIGTAP, 04/2024	02.02.01.042-2
Glicose	100%	20	R\$ 1,85	R\$ 37,00	SIGTAP, 04/2024	02.02.01.047-3
Colesterol total	100%	20	R\$ 1,85	R\$ 37,00	SIGTAP, 04/2024	02.02.01.029-5
HDL	100%	20	R\$ 3,51	R\$ 70,20	SIGTAP, 04/2024	02.02.01.027-9
Triglicerídeos	100%	20	R\$ 3,51	R\$ 70,20	SIGTAP, 04/2024	02.02.01.067-8
Bilirrubinas	100%	20	R\$ 2,01	R\$ 40,20	SIGTAP, 04/2024	02.02.01.020-1
ALT	100%	20	R\$ 2,01	R\$ 40,20	SIGTAP, 04/2024	02.02.01.065-1
AST	100%	20	R\$ 2,01	R\$ 40,20	SIGTAP, 04/2024	02.02.01.064-3
Gama GT	100%	20	R\$ 3,51	R\$ 70,20	SIGTAP, 04/2024	02.02.01.046-5
Ácido úrico	100%	20	R\$ 1,85	R\$ 37,00	SIGTAP, 04/2024	02.02.01.012-0
TAP	100%	20	R\$ 2,73	R\$ 54,60	SIGTAP, 04/2024	02.02.02.014-2
PTT	100%	20	R\$ 5,77	R\$ 115,40	SIGTAP, 04/2024	02.02.02.013-4
Proteínas (total e frações)	100%	20	R\$ 1,40	R\$ 28,00	SIGTAP, 04/2024	02.02.01.061-9
Exame parasitológico de fezes	100%	4	R\$ 1,65	R\$ 6,60	SIGTAP, 04/2024	02.02.04.012-7
EAS	100%	6	R\$ 3,70	R\$ 22,20	SIGTAP, 04/2024	02.02.05.001-7
Urinocultura	100%	6	R\$ 5,62	R\$ 33,72	SIGTAP, 04/2024	02.02.08.008-0
Dosagem sérica de ciclosporina	50%	15	R\$ 52,33	R\$ 392,48	SIGTAP, 04/2024	05.01.08.003-1
Dosagem sérica de tacrolimo	50%	15	R\$ 52,33	R\$ 392,48	SIGTAP, 04/2024	05.01.08.005-8
Exames de imagem	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total		Código
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 9,50	R\$ 19,00	SIGTAP, 04/2024	02.04.03.015-3
ECG	100%	2	R\$ 5,15	R\$ 10,30	SIGTAP, 04/2024	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 67,86	R\$ 67,86	SIGTAP, 04/2024	02.05.01.003-2
USG abdome total	100%	1	R\$ 37,95	R\$ 37,95	SIGTAP, 04/2024	02.05.02.004-6
Uretrocistografia	100%	1	R\$ 52,11	R\$ 52,11	SIGTAP, 04/2024	02.04.05.017-0
Estudo urodinâmico	100%	1	R\$ 165,24	R\$ 165,24	SIGTAP, 04/2024	02.08.04.010-2
Doppler de artérias renais	100%	1	R\$ 39,60	R\$ 39,60	SIGTAP, 04/2024	02.05.01.004-0
TOTAL				R\$ 3.950,60		

Rinite						
	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Hemograma completo	30%	1	R\$ 4,11	R\$ 1,23	SIGTAP 02/2024	02.02.02.038-0
VHS	30%	1	R\$ 2,73	R\$ 0,82	SIGTAP 02/2024	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	30%	1	R\$ 2,83	R\$ 0,85	SIGTAP 02/2024	02.02.03.020-2
Radiografia de seios da face	20%	1	R\$ 7,32	R\$ 1,46	SIGTAP 02/2024	02.04.01.014-4
TOTAL				R\$ 14,37		

Infecção do trato respiratório superior						
	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 02/2024	03.01.01.007-2
Hemograma completo	30%	1	R\$ 4,11	R\$ 1,23	SIGTAP 02/2024	02.02.02.038-0
VHS	30%	1	R\$ 2,73	R\$ 0,82	SIGTAP 02/2024	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	30%	1	R\$ 2,83	R\$ 0,85	SIGTAP 02/2024	02.02.03.020-2
Radiografia de seios da face	20%	1	R\$ 7,32	R\$ 1,46	SIGTAP 02/2024	02.04.01.014-4
Amoxicilina/clavulanato	100%	30	R\$ 2,66	R\$ 79,92	BPS 04/2024	BR0271217
TOTAL				R\$ 94,28		

ORIGIN
HEALTH

ANEXO 10. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Parâmetros	Base	Limite inferior	Limite superior
Discount rate outcomes	0,050	0,000	0,100
Discount rate costs	0,050	0,000	0,100
Initial age (years), infants	0,500	0,402	0,598
Initial age (years), pediatric	6,937	4,668	9,206
Initial age (years), adults	36,470	26,902	46,038
Proportion of males	0,583	0,469	0,697
Average weight (kg), pediatric	24,507	16,713	32,301
Average weight (kg), adults	83,167	71,781	94,552
Proportion of pediatric patients	0,500	0,402	0,598
Distribution CKD at baseline, CKD stage 1-2	0,263	0,212	0,315
Distribution CKD at baseline, CKD stage 3a	0,096	0,078	0,115
Distribution CKD at baseline, CKD stage 3b	0,096	0,078	0,115
Distribution CKD at baseline, CKD stage 4	0,123	0,099	0,147
Distribution CKD at baseline, ESRD	0,421	0,339	0,504
Absolute change in POx in ILLUMINATE-A, placebo arm, ECM - any cycle	2,231	1,794	2,669
Absolute change in eGFR per 1 unit increase in Pox, CKD1-3b	-1,270	-1,519	-1,021
eGFR change per cycle by CKD stage, ECM arm, CKD3b	-7,350	-8,791	-5,909
eGFR change per cycle by CKD stage, ECM arm, CKD4	-8,300	-9,927	-6,673
Percentage reduction in POx, CKD 1-3b, 0-12 months	-0,463	-0,554	-0,372
Percentage reduction in POx, CKD 4-ESRD, 0-12 months	-0,441	-0,528	-0,355
CKD multiplier for background mortality, CKD stage 1-2	1,000	1,000	1,196
CKD multiplier for background mortality, CKD stage 3a	1,200	1,000	1,435
CKD multiplier for background mortality, CKD stage 3b	1,800	1,447	2,153
CKD multiplier for background mortality, CKD stage 4	3,200	2,573	3,827
CKD multiplier for background mortality, ESRD	5,900	4,744	7,056
CKD multiplier for background mortality, Risk of death PH1 patients vs. non-PH1 patients	2,700	2,171	3,229
Cycle probability of LKT in adult cohort, Prob LKT in CKD 4-OXc	0,000	0,000	0,000
Cycle probability of LKT in adult cohort, Prob LKT in CKD 4-OXu	0,005	0,004	0,006
Cycle probability of LKT in adult cohort, Prob LKT in ESRD 4-OXc	0,000	0,000	0,000
Cycle probability of LKT in adult cohort, Prob LKT in ESRD 4-OXu	0,005	0,004	0,006
Cycle probability of LKT in pediatric cohort, Prob LKT in CKD 4-OXc	0,000	0,000	0,000
Cycle probability of LKT in pediatric cohort, Prob LKT in CKD 4-OXu	0,005	0,004	0,006
Cycle probability of LKT in pediatric cohort, Prob LKT in ESRD 4-OXc	0,000	0,000	0,000
Cycle probability of LKT in pediatric cohort, Prob LKT in ESRD 4-OXu	0,005	0,004	0,006
Cycle probability of KT in adult cohort, Prob KT in CKD 4-OXc	0,078	0,063	0,093
Cycle probability of KT in adult cohort, Prob KT in CKD 4-OXu	0,000	0,000	0,000

Cycle probability of KT in adult cohort, Prob KT in ESRD 4-OXc	0,078	0,063	0,093
Cycle probability of KT in adult cohort, Prob KT in ESRD 4-OXu	0,000	0,000	0,000
Cycle probability of KT in pediatric cohort, Prob KT in CKD 4-OXc	0,275	0,221	0,329
Cycle probability of KT in pediatric cohort, Prob KT in CKD 4-OXu	0,000	0,000	0,000
Cycle probability of KT in pediatric cohort, Prob KT in ESRD 4-OXc	0,275	0,221	0,329
Cycle probability of KT in pediatric cohort, Prob KT in ESRD 4-OXu	0,000	0,000	0,000
Cycle probability of KT in pediatric cohort, Prob liver after KT in uncontrolled KT	0,542	1,000	0,648
Cycle probability of KT in pediatric cohort, Prob liver after KT in uncontrolled KT	0,653	1,000	0,781
Cycle probability of retransplantation, Liver alone retransplantation after LKT - Adults	0,033	0,026	0,039
Cycle probability of retransplantation, Kidney alone retransplantation after LKT- Adults	0,016	0,013	0,019
Cycle probability of retransplantation, Liver alone retransplantation after LKT - Children	0,033	0,026	0,039
Cycle probability of retransplantation, Kidney alone retransplantation after LKT - Children	0,016	0,013	0,019
Annualized rate of RSE in CKD1-3 , Baseline - pooled	1,684	1,375	2,061
RSE HR vs baseline rate in CKD1-3, by treatment, ECM, any cycle	1,222	0,983	1,462
RSE HR vs baseline rate in CKD1-3, by treatment, Lumasiran, cycle 1	0,364	0,292	0,435
RSE HR vs baseline rate in CKD1-3, by treatment, Lumasiran, cycle 2 onwards	0,269	0,216	0,322
Annualized rate of RSE in late advanced stages , ECM, any cycle	1,210	0,973	1,447
Annualized rate of RSE in late advanced stages , Lumasiran, any cycle	0,440	0,354	0,526
HR of ESRD in patients with infant onset	6,000	4,824	1,000
Prevalence in CKD4-OXu, Bone	0,300	0,241	0,359
Prevalence in CKD4-OXu, Cardiac	0,150	0,121	0,179
Prevalence in CKD4-OXu, Cutaneous and vascular	0,150	0,121	0,179
Prevalence in CKD4-OXu, Ophtalmologic	0,175	0,141	0,209
Prevalence in CKD4-OXu, Neurological	0,175	0,141	0,209
Prevalence in ESRD-OXu, Bone	0,800	0,643	0,957
Prevalence in ESRD-OXu, Cardiac	0,400	0,322	0,478
Prevalence in ESRD-OXu, Cutaneous and vascular	0,350	0,281	0,419
Prevalence in ESRD-OXu, Ophtalmologic	0,400	0,322	0,478
Prevalence in ESRD-OXu, Neurological	0,400	0,322	0,478
Reduction in prevalence of complications in OXc vs OXu	0,200	0,161	0,239
High-intensity dialysis add-on to ECM in CKD 4 _pediatric	1,000	0,804	1,000
High-intensity dialysis add-on to ECM in CKD 4 _adults	0,500	0,402	0,598
Normal dialysis add-on to lumasiran in CKD 4 _pediatric	0,000	0,000	0,000
Normal dialysis add-on to lumasiran in CKD 4 _adults	0,000	0,000	0,000
High-intensity dialysis add-on to ECM in ESRD	1,000	0,804	1,000
Normal dialysis add-on to lumasiran in ESRD	1,000	0,804	1,000
Utility values in pediatric population: CKD1-2, children	0,849	0,792	0,907
Utility values in pediatric population: CKD3a, children	0,849	0,792	0,907
Utility values in pediatric population: CKD3b, children	0,849	0,792	0,907

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

Utility values in pediatric population: CKD4-OXu and high-intensity dialysis, children	-0,076	-0,091	-0,061
Utility values in pediatric population: CKD4-OXu and normal-intensity dialysis, children	0,663	0,533	0,792
Utility values in pediatric population: CKD4-OXc and high-intensity dialysis, children	0,422	0,339	0,504
Utility values in pediatric population: CKD4-OXc and normal-intensity dialysis, children	0,682	0,548	0,815
Utility values in pediatric population: ESRD-OXu and high-intensity dialysis, children	-0,180	-0,216	-0,145
Utility values in pediatric population: ESRD-OXu and normal-intensity dialysis, children	0,314	0,252	0,376
Utility values in pediatric population: ESRD-OXc and high-intensity dialysis, children	0,226	0,181	0,270
Utility values in pediatric population: ESRD-OXc and normal-intensity dialysis, children	0,356	0,286	0,425
Utility values in pediatric population: CKD1-2, adults	0,885	0,840	0,929
Utility values in pediatric population: CKD3a, adults	0,885	0,840	0,929
Utility values in pediatric population: CKD3b, adults	0,885	0,840	0,929
Utility values in pediatric population: CKD4-OXu and high-intensity dialysis, adults	0,462	0,372	0,553
Utility values in pediatric population: CKD4-OXu and normal-intensity dialysis, adults	0,694	0,558	0,830
Utility values in pediatric population: CKD4-OXc and high-intensity dialysis, adults	0,582	0,468	0,696
Utility values in pediatric population: CKD4-OXc and normal-intensity dialysis, adults	0,713	0,574	0,853
Utility values in pediatric population: ESRD-OXu and high-intensity dialysis, adults	-0,124	-0,148	-0,100
Utility values in pediatric population: ESRD-OXu and normal-intensity dialysis, adults	0,354	0,285	0,423
Utility values in pediatric population: ESRD-OXc and high-intensity dialysis, adults	0,251	0,202	0,300
Utility values in pediatric population: ESRD-OXc and normal-intensity dialysis, adults	0,396	0,318	0,473
Utility values in pediatric population: Post-cLKT, children	0,800	0,780	0,830
Utility values in pediatric population: Post-cLKT, adults	0,680	0,660	0,700
RSE, Disutility per event	-0,064	-0,077	-0,051
RSE, Event duration (days)	182,640	146,843	218,437
Normal-intensity HD disutility	-0,130	-0,155	-0,105
Normal-intensity PD disutility	-0,040	-0,048	-0,032
High intensity HD disutility	-0,260	-0,311	-0,209
High intensity HD+PD disutility	-0,282	-0,337	-0,227
Bone disorders disutility	-0,102	-0,114	-0,090
Cardiac disorders disutility	-0,103	-0,117	-0,090
Cutaneous and vascular disorders disutility	-0,071	-0,096	-0,045
Ophtalmologic disorders disutility	-0,041	-0,078	-0,004
Neurological disorders disutility	-0,234	-0,301	-0,167
Graft failure disutility	-0,055	-0,065	-0,044
Graft failure duration (days)	91,320	73,421	109,219
Transplant procedure	-0,095	-0,114	-0,076
Transplant duration (days)	91,320	73,421	109,219

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

Drug related AEs disutility, Injection site reaction	-0,027	-0,039	-0,014
Drug related AEs disutility, Headache	-0,027	-0,039	-0,014
Drug related AEs disutility, Injection site erythema	-0,001	-0,003	0,001
Drug related AEs disutility, Injection site pain	-0,027	-0,039	-0,014
Drug related AEs disutility, Rhinitis	-0,001	-0,003	0,001
Drug related AEs disutility, Upper respiratory infection	-0,037	-0,060	-0,014
AEs duration	14,000	11,256	16,744
Caregiver disutility CKD1-2	0,000	0,000	0,000
Caregiver disutility CKD3a	0,000	0,000	0,000
Caregiver disutility CKD3b	0,000	0,000	0,000
Caregiver disutility CKD4	0,000	0,000	0,000
Caregiver disutility ESRD	0,000	0,000	0,000
Frequency of AE, Injection site reaction, Lumasiran	0,385	0,460	0,385
Frequency of AE, Headache, Lumasiran	0,115	0,138	0,115
Frequency of AE, Injection site erythema, Lumasiran	0,115	0,138	0,115
Frequency of AE, Injection site pain, Lumasiran	0,346	0,414	0,346
Frequency of AE, Rhinitis, Lumasiran	0,077	0,092	0,077
Frequency of AE, Upper respiratory infection, Lumasiran	0,077	0,092	0,077
Frequency of AE, Injection site reaction, ECM	0,000	0,000	0,000
Frequency of AE, Headache, ECM	0,231	0,276	0,231
Frequency of AE, Injection site erythema, ECM	0,000	0,000	0,000
Frequency of AE, Injection site pain, ECM	0,000	0,000	0,000
Frequency of AE, Rhinitis, ECM	0,154	0,184	0,154
Frequency of AE, Upper respiratory infection, ECM	0,154	0,184	0,154
Lumasiran drug compliance	0,994	0,800	1,000
Subcutaneous administration cost, per admin	11,589	9,317	13,860
Proportion of cohort on Pyridoxine treatment, Lumasiran	0,500	0,402	0,598
Proportion of cohort on Pyridoxine treatment, ECP alone	0,692	0,556	0,828
CKD monitoring cost (\$), adults, CKD 1- 2, per cycle	20,017	16,093	23,940
CKD monitoring cost (\$), adults, CKD 3a, per cycle	20,381	16,387	24,376
CKD monitoring cost (\$), adults, CKD 3b, per cycle	20,746	16,680	24,813
CKD monitoring cost (\$), adults, CKD 4, per cycle	82,117	66,022	98,212
CKD monitoring cost (\$), adults, ESRD, per cycle	110,022	88,457	131,586
CKD monitoring cost (\$), pediatric, CKD 1- 2, per cycle	20,017	16,093	23,940
CKD monitoring cost (\$), pediatric, CKD 3a, per cycle	20,381	16,387	24,376
CKD monitoring cost (\$), pediatric, CKD 3b, per cycle	20,746	16,680	24,813
CKD monitoring cost (\$), pediatric, CKD 4, per cycle	500,869	402,699	599,039
CKD monitoring cost (\$), pediatric, ESRD, per cycle	898,432	722,339	1.074,524
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), 24 hour urine oxalate	0,000	0,000	0,000
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Full blood count	4,110	3,304	4,916
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Spot urine oxalate : creatinine ratio	0,000	0,000	0,000
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Plasma oxalate	3,680	2,959	4,401

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Serum creatinine	1,850	1,487	2,213
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Electrolytes	12,920	10,388	15,452
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Urea	1,850	1,487	2,213
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Bone chemistry - calcium phosphate	1,850	1,487	2,213
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Bone chemistry - parathyroid hormone level	43,130	34,677	51,583
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Iron status	15,590	12,534	18,646
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Bicarbonate (acid status)	15,650	12,583	18,717
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Antibody screening tests from laboratory	5,790	4,655	6,925
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Plasma creatinine	1,850	1,487	2,213
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Renal ultrasound	24,200	19,457	28,943
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Bone x-ray	9,730	7,823	11,637
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Electrocardiogram (EKG)	5,150	4,141	6,159
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Echocardiogram	67,860	54,559	81,161
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Fundoscopic eye examination for adults	12,340	9,921	14,759
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Fundoscopic eye examination for pediatric	12,340	9,921	14,759
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Skin/ muscle biopsy	13,330	10,717	15,943
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), CT scan	138,630	111,459	165,801
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Specialist consultation for adults: nephrologist	10,000	8,040	11,960
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Specialist consultation for pediatric: nephrologist	10,000	8,040	11,960
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Specialist consultation: nutricionist	10,000	8,040	11,960
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Specialist nurse	10,000	8,040	11,960
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Urologist (for stones) for adults	10,000	8,040	11,960
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Urologist (for stones) for pediatric	10,000	8,040	11,960
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Social worker for adults	6,300	5,065	7,535
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Social worker for pediatric	6,300	5,065	7,535
Lab test, procedure and visit, unit costs (\$), Psychologist	6,300	5,065	7,535
High-intensity dialysis distribution by type, adults, Daily HD alone, %	0,867	0,697	1,000
High-intensity dialysis distribution by type, adults, HD 6 x week & PD 7 x week, %	0,133	0,107	0,159
High-intensity dialysis distribution by type, pediatric, Daily HD alone, %	1,000	0,804	1,000
High-intensity dialysis distribution by type, pediatric, HD 6 x week & HD nocturnal 6 x week, %	0,000	0,000	0,000
High-intensity dialysis distribution by type, pediatric, HD 6 x week & PD nocturnal 7 x week, %	0,000	0,000	0,000
High-intensity dialysis cost (\$), per cycle, Adults	46.120,109	37.080,568	55.159,650
High-intensity dialysis cost (\$), per cycle, Pediatric	66.404,656	53.389,343	79.419,969
Normal-intensity dialysis distribution by type, adults, HD 3 x week, %	0,867	0,697	1,000
Normal-intensity dialysis distribution by type, adults, PD 7 x week, %	0,133	0,107	0,159
Normal-intensity dialysis distribution by type, pediatric, HD 3 x week, %	1,000	0,804	1,000

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

Normal-intensity dialysis distribution by type, pediatric, PD 7 x week, %	0,000	0,000	0,000
Normal-intensity dialysis cost (\$), per cycle, Adults	19.302,218	15.518,984	23.085,453
Normal-intensity dialysis cost (\$), per cycle, Pediatric	28.459,138	22.881,147	34.037,129
Transplant related costs, Procedure costs for LKT - one off, adults	111.698,080	89.805,256	133.590,904
Transplant related costs, Procedure costs for LKT - one off, pediatric	111.698,080	89.805,256	133.590,904
Transplant related costs, Post-transplant monitoring - per cycle	1.975,300	1.588,141	2.362,459
Transplant related costs, Post-transplant immunosuppression - per cycle	9.404,065	7.560,868	11.247,261
Transplant related costs, Graft failure post LKT, one off	5.208,714	4.187,806	6.229,622
Transplant related costs, Procedure costs for re-transplantation - one-off, adults	111.698,080	89.805,256	133.590,904
Transplant related costs, Procedure costs for re-transplantation - one-off, pediatric	111.698,080	89.805,256	133.590,904
Transplant related costs, Procedure costs for KT - one off, adults	46.523,860	37.405,183	55.642,537
Transplant related costs, Procedure costs for KT - one off, pediatric	46.523,860	37.405,183	55.642,537
Transplant related costs, Post-transplant monitoring - per cycle	1.975,300	1.588,141	2.362,459
Transplant related costs, Post-transplant immunosuppression - per cycle	9.404,065	7.560,868	11.247,261
Transplant related costs, Graft failure post KT, one off	2.746,750	2.208,387	3.285,113
Transplant related costs, Procedure costs for re-transplantation kidney - one-off, adults	46.523,860	37.405,183	55.642,537
Transplant related costs, Procedure costs for re-transplantation kidney - one-off, pediatric	46.523,860	37.405,183	55.642,537
Transplant related costs, Procedure costs for LT - one off, adults	111.698,080	89.805,256	133.590,904
Transplant related costs, Procedure costs for LT - one off, pediatric	111.698,080	89.805,256	133.590,904
Transplant related costs, Post-transplant monitoring - per cycle	1.975,300	1.588,141	2.362,459
Transplant related costs, Post-transplant immunosuppression - per cycle	9.404,065	7.560,868	11.247,261
Transplant related costs, Graft failure post LT, one off	5.208,714	4.187,806	6.229,622
Transplant related costs, Procedure costs for re-transplantation liver- one-off, adults	111.698,080	89.805,256	133.590,904
Transplant related costs, Procedure costs for re-transplantation liver- one-off, pediatric	111.698,080	89.805,256	133.590,904
PH1 acute events costs (\$), Renal stone, per event	337,160	271,077	403,243
Systemic oxalosis complications cost per cycle (\$), Bone disorders, per cycle	3.496,620	2.811,282	4.181,958
Systemic oxalosis complications cost per cycle (\$), Cardiac disorders, per cycle	3.496,620	2.811,282	4.181,958
Systemic oxalosis complications cost per cycle (\$), Cutaneous and vascular disorders, per cycle	3.496,620	2.811,282	4.181,958
Systemic oxalosis complications cost per cycle (\$), Ophtalmologic disorders, per cycle	3.496,620	2.811,282	4.181,958
Systemic oxalosis complications cost per cycle (\$), Neurological disorders, per cycle	3.496,620	2.811,282	4.181,958
Event costs (\$), Injection site reaction	20,000	16,080	23,920

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Alnylam.

Event costs (\$), Headache	356,798	286,866	426,731
Event costs (\$), Injection site erythema	20,000	16,080	23,920
Event costs (\$), Injection site pain	20,000	16,080	23,920
Event costs (\$), Rhinitis	14,365	11,549	17,181
Event costs (\$), Upper respiratory infection	94,282	75,803	112,761
End-of-life total cost (\$)	8.334,410	6.700,866	9.967,954
Average monthly wage, € - Females	2.562,000	2.059,848	3.064,152
Average monthly wage, € - Males	3.233,000	2.599,332	3.866,668
Average retirement age - Females	62,000	49,848	74,152
Average retirement age - Males	65,000	52,260	77,740
Proportion of month lost for patients - CKD 1-2	0,017	0,014	0,021
Proportion of month lost for patients - CKD3a	0,022	0,018	0,027
Proportion of month lost for patients - CKD3b	0,081	0,065	0,097
Proportion of month lost for patients - Normal dialysis	0,429	0,345	0,513
Proportion of month lost for patients - High-intensity dialysis	1,000	0,804	1,000
One-off work loss (days) - Transplant	91,320	73,421	109,219
Proportion of month lost for caregivers - CKD 1-2	0,033	0,027	0,040
Proportion of month lost for caregivers - CKD3a	0,017	0,014	0,021
Proportion of month lost for caregivers - CKD3b	0,067	0,054	0,080
Proportion of month lost for caregivers - Normal dialysis	0,429	0,345	0,513
Proportion of month lost for caregivers - High-intensity dialysis	1,000	0,804	1,000
One-off work loss (days) - Transplant	91,320	73,421	109,219