



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
[www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)

**Givlaari (giwosyran)  
we wskazaniu:  
zgodnym z zapisami programu lekowego  
B.128.FM. Leczenie chorych na ostrą porfirię  
wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku  
od 12 lat (ICD-10: E80.2)**

Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego

Nr: OT.425.3.2025

Data ukończenia: 26.06.2025 r.

---

## SPIS TREŚCI

|                                                                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>SPIS TREŚCI</b> .....                                                                                         | <b>1</b>  |
| <b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....                                                                                       | <b>2</b>  |
| <b>1 METODYKA PRZEPROWADZONEJ OCENY</b> .....                                                                    | <b>4</b>  |
| <b>2 PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH INFORMACJI</b> .....                                                           | <b>6</b>  |
| <b>3 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....                                                                                 | <b>10</b> |
| 3.1 Informacje podstawowe .....                                                                                  | 10        |
| <b>4 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH REFUNDOWANEJ TECHNOLOGII</b> .....                                   | <b>11</b> |
| 4.1 Charakterystyka programu lekowego.....                                                                       | 11        |
| 4.1.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym .....                                                    | 11        |
| 4.1.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym.....                                                           | 13        |
| 4.2 Populacja pacjentów objęta leczeniem .....                                                                   | 14        |
| 4.2.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT .....                                  | 14        |
| 4.3 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej technologii lekowej .....                      | 15        |
| 4.3.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT .....                                                        | 15        |
| 4.4 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej .....                    | 20        |
| 4.4.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT .....                                                        | 20        |
| 4.4.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa .....                                                                  | 22        |
| <b>5 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH ALTERNATYWNYCH SPOSOBÓW POSTĘPOWANIA</b> .....                       | <b>23</b> |
| 5.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....                    | 23        |
| 5.2. Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa .....                                                 | 23        |
| 5.2.1. Analiza komunikatów bezpieczeństwa .....                                                                  | 23        |
| <b>6 DOWODY NAUKOWE</b> .....                                                                                    | <b>25</b> |
| 6.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii ..... | 25        |
| 6.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....                                                                         | 25        |
| 6.3 Opis badań .....                                                                                             | 26        |
| 6.4 Podsumowanie materiału dowodowego.....                                                                       | 31        |
| <b>7 DANE Z INNYCH KRAJÓW</b> .....                                                                              | <b>33</b> |
| <b>8 PIŚMIENNICTWO</b> .....                                                                                     | <b>35</b> |
| <b>9 ZAŁĄCZNIKI</b> .....                                                                                        | <b>36</b> |
| 9.1 Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych .....                              | 36        |
| 9.2 Strategie wyszukiwania publikacji .....                                                                      | 38        |
| 9.3 Diagram selekcji publikacji .....                                                                            | 39        |

---

## WYKAZ SKRÓTÓW

|                  |                                                                                                                               |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AAR</b>       | roczny wskaźnik napadów porfirii (ang. <i>annualized attack rate</i> )                                                        |
| <b>ADP</b>       | porfiria z niedoborem dehydratazy kwasu aminolewulinowego (ang. <i>aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria</i> ) |
| <b>AHP</b>       | ostra porfiria wątrobowa (ang. <i>acute hepatic porphyria</i> )                                                               |
| <b>AIP</b>       | ostra porfiria przerywana (ang. <i>acute intermittent porphyria</i> )                                                         |
| <b>ALA</b>       | kwas 5-aminolewulinowy (ang. <i>aminolevulinic acid</i> )                                                                     |
| <b>ALAS1</b>     | syntaza kwasu aminolewulinowego typu 1 (ang. <i>aminolevulinic acid synthase 1</i> )                                          |
| <b>AIAT/ALT</b>  | aminotransferaza alaninowa                                                                                                    |
| <b>ALP</b>       | fosfataza zasadowa                                                                                                            |
| <b>AOTMiT</b>    | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                            |
| <b>APTT</b>      | czas częściowej tromboplastyny po aktywacji                                                                                   |
| <b>AspAT/AST</b> | aminotransferaza asparaginianowa                                                                                              |
| <b>BFI</b>       | Kwestionariusz Zmęczenia (ang. <i>Brief Fatigue Inventory</i> )                                                               |
| <b>BPI</b>       | Kwestionariusz Bólu (ang. <i>Brief Pain Inventory</i> )                                                                       |
| <b>ChPL</b>      | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                          |
| <b>Cr</b>        | kreatynina                                                                                                                    |
| <b>DB</b>        | podwójnie zaślepienie (ang. <i>double blind</i> )                                                                             |
| <b>eGFR</b>      | szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )                                |
| <b>EPAR</b>      | ang. <i>European Public Assessment Report</i>                                                                                 |
| <b>EQ-5D-5L</b>  | narzędzie oceny jakości życia (ang. <i>EuroQol 5 Dimensions 5 Levels</i> )                                                    |
| <b>FAERS</b>     | ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>                                                                                |
| <b>FAS</b>       | kwestionariusz oceny nasilenia zmęczenia (ang. <i>Fatigue Assessment Scale</i> )                                              |
| <b>FM</b>        | Fundusz Medyczny                                                                                                              |
| <b>GalNAc</b>    | N-acetylogalaktozamina (ang. <i>N-Acetylgalactosamine</i> )                                                                   |
| <b>GPEQ</b>      | ang. <i>Givosiran Patient Experience Questionnaire</i>                                                                        |
| <b>HBV</b>       | wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i> )                                                               |
| <b>HCP</b>       | dziedziczna koproporfiria (ang. <i>hereditary coproporphyria</i> )                                                            |
| <b>HCV</b>       | wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i> )                                                               |
| <b>HIV</b>       | ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )                                                 |
| <b>HRQoL</b>     | jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )                                               |
| <b>INR</b>       | międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i> )                                      |
| <b>MCS</b>       | wynik komponentu dot. zdrowia psychicznego (ang. <i>Mental Component Score</i> )                                              |
| <b>MID</b>       | minimalnie istotna różnica (ang. <i>minimal important difference</i> )                                                        |
| <b>NFZ</b>       | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                                                      |
| <b>OLE</b>       | otwarta faza przedłużona (ang. <i>Open-Label Extension</i> )                                                                  |
| <b>PBG</b>       | porfobilinogen (ang. <i>porphobilinogen</i> )                                                                                 |
| <b>PCS</b>       | wynik komponentu dot. zdrowia fizycznego (ang. <i>Physical Component Score</i> )                                              |
| <b>PL</b>        | program lekowy                                                                                                                |
| <b>PSURs</b>     | Okresowe Raporty o Bezpieczeństwie Stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> )                                   |
| <b>PT</b>        | czas protrombinowy                                                                                                            |
| <b>QOL</b>       | jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )                                                                                   |
| <b>SAE</b>       | ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )                                                            |
| <b>SD</b>        | odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )                                                                      |
| <b>SF-12</b>     | Kwestionariusz skrócony SF-12 (ang. <i>Short Form 12 Health Survey</i> )                                                      |

---

|                |                                                                                                      |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>siRNA</b>   | dwuniciowy mały interferujący kwas rybonukleinowy (ang. <i>small interfering ribonucleic acid</i> )  |
| <b>SMPT</b>    | System Monitorowania Programów Terapeutycznych                                                       |
| <b>TBL</b>     | bilirubina całkowita (ang. <i>total bilirubin</i> )                                                  |
| <b>TEAE</b>    | zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> ) |
| <b>TLI</b>     | technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności                                                 |
| <b>ULN/GGN</b> | górną granicę normy (ang. <i>Upper Limit of Normal</i> )                                             |
| <b>URPL</b>    | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                  |
| <b>VP</b>      | porfiria mieszana (ang. <i>variegate porphyria</i> )                                                 |
| <b>WHO</b>     | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )                                |

# 1 METODYKA PRZEPROWADZONEJ OCENY

Podstawę niniejszego raportu stanowi art. 31n pkt 2h Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (ustawa o świadczeniach): „przygotowywanie raportów z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia, o których mowa w art. 40a ust. 7 ustawy o refundacji”, zgodnie z którym „na 90 dni przed zakończeniem okresu refundacji technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności Agencja publikuje raport z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych, o którym mowa w art. 188c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, pod warunkiem że dane kliniczne niezbędne do opracowania tego raportu są wystarczające”.

Produkt leczniczy Givlaari został oceniony przez Agencję w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), opublikowanego 26 lutego 2021 r.<sup>1</sup> i został objęty refundacją ze środków Funduszu Medycznego 1 stycznia 2022 r. w ramach programu lekowego B.128.FM. Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (ang. *acute hepatic porphyria*, AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2). W związku z powyższym, 3 października 2023 r. minęło 90 dni do daty upływu 2 lat od momentu objęcia leku refundacją. Agencja wystąpiła do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie danych klinicznych, niezbędnych do przeprowadzenia oceny efektywności technologii Givlaari. W pierwszej kolejności przeprowadzono wstępną ocenę przekazanych danych, aby ustalić, czy są one wystarczające do przeprowadzenia analizy. Stwierdzono, że dane kliniczne są niekompletne, co uniemożliwia opracowanie raportu. W związku z tym, zgodnie z art. 40a, ust. 7a ustawy o refundacji: „okres refundacji technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności ulega wydłużeniu o kolejne 2 lata, a Agencja publikuje raport nie później niż w terminie 180 dni przed wygaśnięciem przedłużonej decyzji, w oparciu o dostępne dane kliniczne”.

W dniu 4 lipca 2025 r. mija 180 dni do daty upływu kolejnych 2 lat od momentu objęcia leku refundacją. Agencja ponownie wystąpiła do NFZ z prośbą o udostępnienie danych klinicznych, niezbędnych do przeprowadzenia oceny. Na początkowym etapie przeanalizowano zgromadzone informacje pod kątem ich kompletności oraz możliwości wykorzystania do sporządzenia raportu. Przekazane dane okazały się niepełne – w zestawieniu zabrakło informacji koniecznych do oceny wybranych wskaźników efektywności określonych w programie lekowym B.128.FM. Brakujące dane obejmują między innymi informacje kluczowe do oszacowania rocznego wskaźnika napadów porfirii oraz liczby zgłoszonych zdarzeń niepożądanych. Ponadto, dane dotyczące jakości życia budzą wątpliwości co do ich wiarygodności i rzetelności pomiaru. Niniejszy raport został opracowany na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona ocena obejmowała analizę danych pod kątem wskaźników efektywności zgodnie z zapisami programu lekowego dotyczącymi monitorowania leczenia w zakresie oceny jego skuteczności. Podsumowano również dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania terapii. Wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.128.FM. zestawiono z wynikami z głównego badania rejestracyjnego fazy III, opisanego w raporcie Agencji sporządzonym w ramach tworzenia wykazu TLI.

Ponadto, zgodnie z art. 40a ust. 6 ustawy o refundacji: „objęte refundacją technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności podlegają w warunkach rzeczywistych opieki zdrowotnej porównaniu przez Agencję z alternatywnymi sposobami postępowania medycznego pod względem skuteczności i działań niepożądanych w oparciu o analizy danych otrzymane od podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych”. W związku z faktem, iż jedyną udostępnioną terapią w programie lekowym B.128.FM. Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2) jest givosyran, nie ma możliwości pozyskania danych o skuteczności i bezpieczeństwie alternatywnych sposobów postępowania medycznego z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT). W związku z tym etap porównania ocenianej technologii z opcją alternatywną pominięto.

Z uwagi na fakt, iż pacjenci są włączani do programu lekowego w sposób ciągły, okresy obserwacji indywidualnych pacjentów w danym punkcie odcięcia danych mogą znacznie się różnić. Może to istotnie wpływać na oszacowane wskaźniki efektywności, wyznaczone z uwzględnieniem wyników wszystkich leczonych pacjentów. W warunkach badania klinicznego pacjenci się rekrutowali jednocześnie i od tego momentu podlegają dalszej obserwacji.

<sup>1</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Givlaari (givosyran) we wskazaniu: ostra porfirię wątrobową u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 007/2020, Warszawa, 19.02.2021 r. [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2020\\_007.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_007.pdf) [dostęp: 12.03.2025].

---

Dodatkowo w opracowaniu dokonano przeglądu dostępnych dowodów naukowych w celu aktualizacji informacji opisanych w ramach raportu sporządzonego w trakcie tworzenia wykazu TLI na podstawie którego oceniana technologia została umieszczona na liście TLI, a następnie na tej podstawie objęta refundacją ze środków Funduszu Medycznego.

## 2 PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH INFORMACJI

Na podstawie przepisów ustawy o świadczeniach i ustawy refundacyjnej oraz zgodnie z metodyką opisaną w Rozdziale 1, dokonano oceny produktu leczniczego Givlaari (giwosyran) we wskazaniu zgodnym z opisem programu lekowego (PL) B.128.FM. Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2). Zauważono rozbieżności oraz braki w wypełnianiu poszczególnych pól rejestru, co uniemożliwiło kompletną analizę wszystkich wskaźników efektywności. Dodatkowo, biorąc pod uwagę odmienne czasy obserwacji dla każdego pacjenta, ich interpretacja obarczona jest znaczną niepewnością. W opisie programu lekowego nie wskazano również oczekiwanych wyników skuteczności stosowania giwosyranu. W związku z tym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono odniesienie do wyników głównego badania rejestracyjnego ocenianej technologii.

Z uwagi na zapisy ustawowe podjęto próbę przedstawienia wyników efektywności opcji alternatywnej, stosując założenia umożliwiające dobór populacji jak najbardziej zbliżonej do pacjentów kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Givlaari i w zakresie zbliżonych wskaźników efektywności. Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia, poza technologią Givlaari, we wskazaniu: ostra porfirią wątrobową (AHP), refundacji nie podlega żadna substancja czynna. Jednakże zgodnie z informacjami zawartymi w katalogu produktów odrębnych zawartych w załączniku nr 1b do zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ, podanie heminy ludzkiej podlega finansowaniu podczas udzielania świadczeń w przypadku ostrej porfirii wątrobowej, w trybie hospitalizacji lub ambulatoryjnym.

Zgodnie z przepisami ustawowymi, należy przedstawić wyniki dotyczące skuteczności alternatywnych opcji leczenia i porównać je z ocenianą technologią. Ponieważ dla zidentyfikowanej technologii porównawczej tj. heminy, nie ma dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, ten etap analizy został pominięty.

Ogólna analiza dostępnych danych wykazała, że mimo ich niekompletności, możliwe było porównanie dwóch punktów końcowych dotyczących poziomów stężenia kwasu 5-aminolewulinowego (ang. *aminolevulinic acid*, ALA) i porfobilinogenu (ang. *porphobilinogen*, PBG) w moczu. Wyniki efektywności w tym zakresie w praktyce klinicznej okazały się zbliżone do rezultatów uzyskanych w badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Givlaari. Czynniki, które mogły wpływać na rozbieżność to: niedojrzałość wyników spowodowana ciągłym procesem kwalifikacji oraz krótszy czas obserwacji pacjentów leczonych w programie lekowym. Nie przeprowadzono jednak formalnych analiz, które mogłyby dowodzić istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych, ze względu na brak pełnych danych oraz ograniczoną wiarygodność informacji pozyskanych z bazy danych SMPT, nie było możliwe obliczenie wskaźników efektywności ani ich porównanie z wynikami badania ENVISION. Rzetelna ocena profilu bezpieczeństwa również okazała się niemożliwa z uwagi na niewielką liczbę zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w systemie SMPT.

Podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy zostało opisane poniżej.

### Ocena produktu leczniczego Givlaari pod kątem wskaźników efektywności

Analizie poddano dane dotyczące 24 pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego B.128.FM., w okresie od 17 maja 2022 r. do 21 marca 2025 r. Zgodnie z SMPT, jeden z zakwalifikowanych pacjentów nie rozpoczął jeszcze terapii w ramach programu lekowego. Monitorowanie leczenia odbywało się na podstawie oceny wyników w kolejnych punktach kontrolnych. Zakres liczby punktów kontrolnych sprawozdawanych w ramach monitorowania pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia giwosyranem w ramach programu lekowego B.128.FM., mieścił się od 2 do nawet 35 wizyt. Odnotowane planowane okresy pomiędzy kolejnymi punktami kontrolnymi wahały się od 30 (większość okresów) do 96 dni.

Przeanalizowano dane dotyczące wskaźników oceny skuteczności leczenia wg opisu programu lekowego B.128.FM. i zgodnie z dostępnymi danymi SMPT, tj. rocznego wskaźnika napadów porfirii (ang. *annualized attack rate*, AAR), liczby dni stosowania heminy rocznie, poziomu ALA i PBG w moczu i jakości życia mierzonej w skali PCS SF-12.

### **Roczny wskaźnik napadów porfirii oraz liczba dni stosowania heminy rocznie**

Zgodnie z zapisami PL roczny wskaźnik napadów (AAR) oraz liczba dni stosowania heminy rocznie, w ramach oceny skuteczności leczenia, powinny być wyliczone raz na rok.

Na podstawie przekazanych danych nie można było ocenić powyższych punktów końcowych. W SMPT oprócz kwalifikacji pacjentów do programu lekowego nie raportowano liczby napadów porfirii (zarówno wymagających podania heminy jak i nie) oraz średniej liczby dni stosowania heminy rocznie – odpowiednie pola rejestru pozostawały puste co uniemożliwia jednoznaczne stwierdzenie, czy napady rzeczywiście nie wystąpiły, czy jedynie nie zostały odnotowane.

Wyniki z głównego badania rejestracyjnego ENVISION wskazały na zmniejszenie liczby napadów porfirii oraz konieczności przyjmowania heminy. Wykazano, że podczas 6-miesięcznego okresu podwójnego zaślepienia, leczenie givosyranem skutkowało statystycznie istotnym zmniejszeniem AAR o 74% w porównaniu do placebo (współczynnik częstości = 0,26,  $p < 0,0001$ ). Skuteczność terapii utrzymywała się również w fazie otwartej badania. Dodatkowo do 36. miesiąca roczna liczba dni stosowania heminy pozostawała niska w grupie stale otrzymującej givosyran (mediana: 0,0–0,4) i uległa znacznemu zmniejszeniu w grupie, która przeszła z placebo na givosyran (z 16,2 do 0,4); odpowiednio 88% i 90% pacjentów nie wymagało w tym czasie żadnego leczenia heminą.

Brak danych SMPT dotyczących AAR i liczby dni stosowania heminy rocznie nie pozwala na porównanie skuteczności givosyranu z wynikami z badania rejestracyjnego w tym zakresie.

### Poziom ALA i PBG w moczu

W programie lekowym w ramach monitorowania, poziomy ALA i PBG w moczu powinny być oznaczone raz na 6 miesięcy, a ocena skuteczności leczenia wyrażona poprzez poziom ALA i PBG – raz na 12 miesięcy. Poziom ALA raportowano w postaci stężenia ALA w moczu znormalizowanego względem stężenia kreatyniny, natomiast PBG w postaci bezpośredniego stężenia w próbce moczu, bez odniesienia do stężenia kreatyniny.

W przekazanych danych, stężenie kwasu 5-aminolewulinowego podczas kwalifikacji do programu lekowego oraz dla co najmniej jednego punktu kontrolnego sprawozdano u 16 z 24 pacjentów (dla 4 pacjentów wyniki podano w jednostce innej niż wymaganej, a 4 miało wynik tylko z kwalifikacji).

Mediana redukcji ALA od kwalifikacji do ostatniego znanego punktu kontrolnego u pacjentów kwalifikujących się do oceny ( $n=16$ ) wyniosła ok. 80%. Mediana redukcji ALA po 6 miesiącach wyniosła ok. 88%, po 12 miesiącach ok. 75%, a po 24 miesiącach ok. 93%.

Z kolei stężenia porfobilinogenu podczas kwalifikacji do leczenia oraz dla co najmniej jednego punktu kontrolnego sprawozdane zostały dla 16 z 24 pacjentów (dla 4 pacjentów wyniki podano w jednostce innej niż wymaganej, a 4 miało wynik tylko z kwalifikacji).

Mediana redukcji PBG od kwalifikacji do ostatniego znanego punktu kontrolnego u pacjentów kwalifikujących się do oceny ( $n=16$ ) wyniosła ok. 64%. Mediana redukcji PBG po 6 miesiącach wyniosła ok. 93%, po 12 miesiącach ok. 68%, a po 24 miesiącach ok. 96%.

W badaniu ENVISION mediana redukcji ALA wyniosła 86% i 84% odpowiednio w okresie podwójnego zaślepienia (DB – 6 miesięcy) i w okresie otwartej próby (OLE – do 36 miesięcy), z kolei mediana redukcji PBG wyniosła 91% i 78% odpowiednio w okresie DB i OLE.

Porównując, mediany redukcji ALA i PBG po 6 miesiącach były podobne w programie lekowym i w badaniu rejestracyjnym.

### Jakość życia

Ocena jakości życia pacjentów z AHP, leczonych lekiem Givlaari, była mierzona za pomocą kwestionariusza SF-12 – narzędzia pozwalającego na ocenę zdrowia fizycznego (ang. *Physical Component Summary*, PCS) i psychicznego (ang. *Mental Component Summary* MCS). Otrzymane z SMPT dane dla PCS SF-12 i MCS SF-12, ze względu na istotne niepewności metodologiczne, brak spójności w sposobie raportowania oraz liczne przypadki nieuzupełnienia wymaganych pól w rejestrze, nie pozwalają na przeprowadzenie rzetelnej i miarodajnej oceny jakości życia pacjentów leczonych w ramach programu lekowego. W związku z powyższym odstąpiono od ich dalszej analizy.

W badaniu rejestracyjnym różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów pomiędzy ocenianą technologią a placebo w zakresie PCS SF-12 w 6. miesiącu od punktu wyjściowego wyniosła 3,9 (95% CI: 0,6; 7,3;  $p=0,0216$ ). Ostateczne wyniki z głównego badania rejestracyjnego ENVISION wskazały na poprawę wyników od wartości wyjściowej do 6. i 36. miesiąca, odpowiednio w zakresie PCS o 5,1 i 8,6 punktu oraz w zakresie MCS o 3,6 i 8,1 punktu. Poprawy w wynikach PCS i MCS formularza SF-12 u pacjentów leczonych givosyranem były zgodne z opublikowanymi wartościami minimalnie istotnej różnicy (ang. *minimal important difference*, MID)<sup>2</sup>.

### Profil bezpieczeństwa

Analizę danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich pacjentów, którym według danych SMPT podano givosyran ( $N=23$ ).

U 4 (17,4%) pacjentów zareportowano jakiekolwiek zdarzenia niepożądane. Tabela 8 Ponadto, w systemie SMPT zareportowano wystąpienie jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego (ang. *serious adverse event*, SAE) – konieczność leczenia szpitalnego lub jego przedłużenie.

<sup>2</sup> [https://capella.alnylam.com/wp-content/uploads/2019/09/ICPP\\_Sardh\\_ENVISION-PROs.pdf](https://capella.alnylam.com/wp-content/uploads/2019/09/ICPP_Sardh_ENVISION-PROs.pdf) [dostęp: 12.06.2025]

Zgodnie z informacjami uzyskanymi z Narodowego Funduszu Zdrowia, w ramach programu lekowego givosyran był podawany jeszcze jednemu pacjentowi, którego nie wprowadzono do systemu SMPT, a u którego wystąpił zgon. Pacjent ten był leczony produktem leczniczym Givlaari w okresie 13.10.2022 r. – 12.12.2022 r. (zgon nastąpił 13.12.2022 r.).

Według EPAR, w badaniu ENVISION u 89,6% pacjentów w leczonych givosyranem wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęściej zgłaszane były nudności (27,1%) oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia (16,7%). Natomiast dane opublikowane po zakończeniu badania, w publikacji Kuter 2023, wskazują na wyższy odsetek pacjentów doświadczających działań niepożądanych – aż 97% uczestników zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie, z najczęstszymi objawami w postaci nudności (39%) i reakcji w miejscu wstrzyknięcia (37%).

Zgłoszone w PL zdarzenia nie pokrywały się z tymi najczęściej występującymi w badaniu rejestracyjnym dla leku Givlaari.

Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów, krótszy okres obserwacji oraz niski poziom sprawozdawczości danych dotyczących zdarzeń niepożądanych w systemie SMPT, nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii stosowanej w ramach programu lekowego z wynikami badania rejestracyjnego. Niska jakość i kompletność danych może prowadzić do zaniżenia częstości raportowanych zdarzeń niepożądanych, co istotnie ogranicza możliwość interpretacji wyników w kontekście bezpieczeństwa terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

#### Przegląd dostępnych dowodów naukowych

W celu aktualizacji informacji opisanych w ramach raportu sporządzonego w trakcie tworzenia wykazu TLI, na podstawie którego oceniana technologia została umieszczona na liście TLI, a następnie objęta refundacją, dokonano przeglądu dostępnych dowodów naukowych.

W wyniku wyszukiwania informacji o badaniach klinicznych na stronie *clinicaltrials.gov*, odnaleziono 6 badań z zastosowaniem givosyranu: w leczeniu ostrej przerywanej porfirii (3 badania) i ostrej porfirii wątrobowej (3 badania). Pięć badań (w tym badanie rejestracyjne) ma status zakończonych, a w przypadku 1 badania wciąż rekrutowani są pacjenci. Wyniki na stronie *clinicaltrials.gov* zostały opublikowane dla dwóch badań. Jedno z badań stanowiło program rozszerzonego dostępu do givosyranu dla pacjentów chorujących na AHP, natomiast zostało już zakończone ze względu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Givlaari. Z kolei trwające badanie ELEVATE stanowi badanie obserwacyjne mające na celu scharakteryzowanie skuteczności i bezpieczeństwa givosyranu oraz innych zatwierdzonych terapii w leczeniu AHP, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Badanie rejestracyjne ENVISION było prowadzone również w Polsce (ośrodek w Warszawie).

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Givlaari we wskazaniu: leczenie ostrej porfirii wątrobowej (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 388 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełnia 30 publikacji. Zakwalifikowano 6 pozycji, z czego 4 przedstawiają wyniki z badania rejestracyjnego ENVISION, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo givosyranu w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (AHP). Jedna publikacja przedstawia wyniki z badania ALN-AS1-002, oceniającego długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność givosyranu, w leczeniu dorosłych pacjentów, chorujących na ostrą porfirię przerywaną (AIP). Jedna natomiast opisuje wyniki z badania przeprowadzonego w Japonii, w którym m.in. wzięło udział 3 pacjentów, którzy brali wcześniej udział w badaniu ENVISION. Ostatecznie opisano 4 publikacje przedstawiające najbardziej aktualne wyniki z badania ENVISION, jakość życia wśród pacjentów leczonych givosyranem w badaniu ENVISION oraz ocenę długoterminowych wyników z badania ALN-AS-002, a także wyniki badania klinicznego przeprowadzonego przed dopuszczeniem givosyranu do obrotu w Japonii.

W badaniu fazy III ENVISION (NCT03338816) pacjenci z AHP i historią ostrych napadów zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej givosyran lub placebo w schemacie podwójnie zaślepionej próby przez 6 miesięcy, po czym nastąpił 30-miesięczny okres otwartej fazy przedłużonej (OLE), w którym wszyscy pacjenci otrzymywali givosyran. Według końcowych analiz, zastosowanie givosyranu skutkowało zmniejszeniem mediany rocznej liczby napadów porfirii do 0,4. Do 36. miesiąca liczba dni stosowania heminy pozostała bardzo niska w grupie givosyranu (0,0–0,4) i wyraźnie spadła u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali placebo (z 16,2 do 0,4). Na koniec badania 86% pacjentów w grupie givosyranu i 92% w grupie placebo *cross-over* nie miało żadnych napadów. U niemal wszystkich pacjentów AAR było niższe niż przed leczeniem, a większość nie potrzebowała heminy. Jakość życia pacjentów także się poprawiła – wzrosły wyniki w testach SF-12 i EQ-5D. Obniżone poziomy ALA i PBG w moczu utrzymywały się w czasie. Końcowa analiza potwierdziła dotychczasowy profil bezpieczeństwa givosyranu obserwowany w analizach pośrednich badania ENVISION. Nie odnotowano

---

nowych zdarzeń niepożądanych mogących wskazywać na dodatkowe ryzyko związane z długoterminowym stosowaniem terapii.

Badanie ALN-AS1-002 to wieloośrodkowe, otwarte, przedłużone badanie mające na celu ocenę długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności givosyranu i obejmuje pacjentów, którzy ukończyli badanie rejestracyjne ENVISION (N=16). U 100% pacjentów zgłoszono zdarzenia niepożądane. 44% leczonych doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Terapia givosyranem zmniejszyła roczne wskaźniki napadów porfirii oraz stosowania heminy odpowiednio o 97% i 95%. Wszyscy leczeni byli wolni od ataków porfirii w miesiącach 3–36 i stan ten utrzymywał się do końca badania. Odnotowano także znaczące obniżenie mediany poziomów kwasu aminolewulinowego (ALA) i porfobilinogenu (PBG) w moczu, odpowiednio o 95% i 98%. Ponadto zaobserwowano klinicznie istotną poprawę jakości życia.

Również badanie rozszerzonego dostępu przeprowadzone w Japonii (Ozaki 2025) wskazuje na znaczne obniżenie poziomów ALA i PBG po leczeniu givosyranem oraz zmniejszenie liczby ataków porfirii. Dodatkowo żaden z odnotowanych ataków nie wymagał hospitalizacji ani podania heminy. Większość pacjentów (8/10) zaraportowało pewną poprawę w zakresie jakości życia (ocenioną za pomocą kwestionariusza doświadczeń pacjenta z lekiem Givlaari), przy czym u 8 z 10 pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*, TEAE). Żadne jednak nie było ciężkie i miały łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Ponadto podczas przeprowadzania przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 publikacje dotyczące analizy danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano skuteczność givosyranu wśród pacjentów leczonych w Niemczech oraz we Włoszech. Badanie przeprowadzone w Niemczech dotyczyło 28 pacjentów. U 75% pacjentów odnotowano poprawę klinicznych objawów choroby. Wykazano istotną statystycznie różnicę między wynikami AAR: przed leczeniem 2,9 vs po leczeniu givosyranem 0,45. Wszystkie wskaźniki jakości życia związanej ze zdrowiem (HR-QoL) pacjentów poprawiły się po leczeniu givosyranem. W badaniu we Włoszech wzięło udział 11 pacjentów. Leczenie givosyranem spowodowało spadek poziomów ALA w moczu u dziewięciu pacjentów (82%) oraz poziomów PBG w moczu u wszystkich pacjentów (100%). Średni procentowy spadek poziomu ALA w moczu w porównaniu do wartości początkowej wyniósł 71,6%. Średni procentowy spadek poziomu PBG w moczu w porównaniu do wartości początkowej wyniósł 75,0%. Średnie wyniki MCS i PCS z kwestionariusza SF-12v1 wykazały poprawę jakości życia pacjentów w czasie. Dla komponentu PCS zmiana w wynikach po 6-miesięcznym okresie obserwacji wykazała istotność statystyczną.

## 3 PRZEDMIOT ANALIZY

### 3.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b> | Givlaari 189 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka 1 ml, numer GTIN: 08720165814046.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Substancja czynna</b>                          | giwosyran                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Wskazanie rejestracyjne</b>                    | Produkt leczniczy Givlaari jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (AHP, ang. <i>acute hepatic porphyria</i> ) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.<br>Kod ICD-10: E80.2<br>Kod ICD-11: 5C58.1Y<br>ORPHA: 95157                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Wskazanie refundacyjne</b>                     | Leczenie ostrej porfirii wątrobowej (AHP, ang. <i>acute hepatic porphyria</i> ) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Dawkowanie</b>                                 | Zalecana dawka produktu leczniczego Givlaari wynosi 2,5 mg/kg mc. raz na miesiąc we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkę ustala się w oparciu o faktyczną masę ciała.<br>Dawkę dla pacjenta (w mg) i objętość (w ml) należy obliczyć w następujący sposób:<br>$\text{Masa ciała pacjenta [kg]} \times \text{dawka (2,5 mg/kg mc.)} = \text{łączna ilość produktu leczniczego, jaką należy podać [mg]}.$<br>$\text{Łączna ilość [mg]} \text{ podzielona przez stężenie w fiołce (189 mg/ml)} = \text{łączna objętość produktu leczniczego, jaką należy wstrzyknąć [ml]}.$<br><i>Pominięcie dawki</i><br>W przypadku pominięcia dawki produkt leczniczy należy podać jak najszybciej. Po podaniu dawki mającej na celu zastąpienie dawki pominiętej podawanie produktu należy wznowić w odstępach comiesięcznych.<br><i>Modyfikacja dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych</i><br>U pacjentów z klinicznie istotnym wzrostem aktywności aminotransferaz, którzy przerwali leczenie, po czym doszło u nich do zmniejszenia aktywności aminotransferaz, można rozważyć wznowienie podawania produktu w dawce 1,25 mg/kg mc. raz na miesiąc. |
| <b>Mechanizm działania</b>                        | Giwosyran jest dwuniciowym małym interferującym kwasem rybonukleinowym (siRNA, ang. <i>small interfering ribonucleic acid</i> ), który w mechanizmie interferencji RNA powoduje w hepatocytach rozpad matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) syntazy kwasu aminolewulinowego typu 1 (ALAS1, ang. <i>aminolevulinic acid synthase 1</i> ), co prowadzi do zmniejszenia ilości indukowanego wątrobowego mRNA ALAS1 w kierunku prawidłowego poziomu. Skutkiem tego jest zmniejszenie stężenia we krwi neurotoksycznych produktów pośrednich, mianowicie kwasu aminolewulinowego (ALA, ang. <i>aminolevulinic acid</i> ) i porfobilinogenu (ang. <i>porphobilinogen</i> ) — kluczowych czynników przyczynowych napadów i innych objawów chorobowych AHP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Grupa ATC</b>                                  | Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm.<br>Kod ATC: A16AX16.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Status leku sierocego</b>                      | Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady – EU/3/16/1731 z 29.08.2016 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>             | Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Data dopuszczenia do obrotu</b>                | 2 marca 2020 r., numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EMEA/H/C/004775                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Data objęcia refundacją w Polsce</b>           | 1 stycznia 2022 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                     | Alnylam Netherlands B.V.<br>Antonio Vivaldistraat 150<br>1083 HP Amsterdam<br>Holandia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: ChPL Givlaari [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/givlaari-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 29.05.2025], EMA Opinion on orphan designation [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1731-public-summary-opinion-orphan-designation-synthetic-double-stranded-sirna-oligonucleotide\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1731-public-summary-opinion-orphan-designation-synthetic-double-stranded-sirna-oligonucleotide_en.pdf) [dostęp: 29.05.2025] oraz Rejestru Produktów Leczniczych <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 29.05.2025].

Produkt leczniczy Givlaari (giwosyran) od dnia 1 stycznia 2022 roku podlega refundacji w programie lekowym B.128.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego.

## 4 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH REFUNDOWANEJ TECHNOLOGII

Celem tej części opracowania jest, zgodnie z art. 40a ust. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930), analiza w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych.

### 4.1 Charakterystyka programu lekowego

#### 4.1.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym

**Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia do programu lekowego B.128.FM. Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2) z wykorzystaniem giwosyranu**

| Treść programu lekowego (od 01.2022 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Treść programu lekowego (od 07.2025 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Kryteria kwalifikacji</b><br>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.<br>Kwalifikacja do programu odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.<br>1) wiek $\geq 12$ lat;<br>2) udokumentowana diagnoza ostrej porfirii wątrobowej (AIP – ostra porfiria przerywana, HCP – dziedziczna koproporfiria, VP – porfiria mieszana, ADP – porfiria z niedoborem dehydratazy kwasu aminolewulinowego) na podstawie stanu klinicznego, co najmniej 1 udokumentowana wartość porfobilinogenu (PBG) lub delta-kwasu aminolewulinowego (ALA) w moczu lub osoczu $\geq 4 \times$ górna granica normy (GGN) w ciągu ostatniego roku przed kwalifikacją do programu lub w jego trakcie oraz jedno z poniższych:<br>a) udokumentowana obecność genetycznych mutacji w genie związanym z ostrą porfirią wątrobową (AHP), zdefiniowanym jako dowolny z poniższych:<br>– AIP: mutacja w genie <i>HMBS</i> ,<br>– HCP: mutacja w genie <i>CPOX</i> ,<br>– VP: mutacja w genie <i>PPOX</i> ,<br>– ADP: mutacja w genach homozygotycznych lub złożonych genów heterozygotycznych <i>ALAD</i> ,<br>b) cechy kliniczne pacjenta oraz diagnostyczne kryteria biochemiczne wskazujące na AHP, nawet jeżeli wyniki badań genetycznych pacjenta nie wykazały mutacji w genie związanym z porfirią ( $<5\%$ );<br>3) aktywna choroba, z co najmniej 2 atakami porfirii wymagającymi hospitalizacji lub podania heminy w warunkach szpitalnych w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu;<br>4) gotowość do przestrzegania wymogów związanych z kontrolą urodzeń w okresie leczenia. | <b>Kryteria kwalifikacji</b><br>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.<br>Kwalifikacja do programu odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.<br>1) wiek $\geq 12$ lat;<br>2) udokumentowana diagnoza ostrej porfirii wątrobowej (AIP – ostra porfiria przerywana, HCP – dziedziczna koproporfiria, VP – porfiria mieszana, ADP – porfiria z niedoborem dehydratazy kwasu aminolewulinowego) na podstawie stanu klinicznego, co najmniej 1 udokumentowana wartość porfobilinogenu (PBG) lub delta-kwasu aminolewulinowego (ALA) w moczu lub osoczu $\geq 4 \times$ górna granica normy (GGN) w ciągu ostatniego roku przed kwalifikacją do programu lub w jego trakcie oraz jedno z poniższych:<br>a) udokumentowana obecność genetycznych mutacji w genie związanym z ostrą porfirią wątrobową (AHP), zdefiniowanym jako dowolny z poniższych:<br>– AIP: mutacja w genie <i>HMBS</i> ,<br>– HCP: mutacja w genie <i>CPOX</i> ,<br>– VP: mutacja w genie <i>PPOX</i> ,<br>– ADP: mutacja w genach homozygotycznych lub złożonych genów heterozygotycznych <i>ALAD</i> ,<br>b) cechy kliniczne pacjenta oraz diagnostyczne kryteria biochemiczne wskazujące na AHP, nawet jeżeli wyniki badań genetycznych pacjenta nie wykazały mutacji w genie związanym z porfirią ( $<5\%$ );<br>3) aktywna choroba, z co najmniej 2 atakami porfirii wymagającymi hospitalizacji lub podania heminy w warunkach szpitalnych w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu;<br>4) gotowość do przestrzegania wymogów związanych z kontrolą urodzeń w okresie leczenia. |

| Treść programu lekowego (od 01.2022 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Treść programu lekowego (od 07.2025 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <i>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Kryteria stanowiące przeciwskazania do włączenia do programu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ALT &gt;2×GGN,</li> <li>2) bilirubina całkowita (TBL)&gt;1,5×GGN (dla pacjentów z zespołem Gilberta TBL&gt;2xGGN),</li> <li>3) INR&gt;1,5 (dla pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe INR&gt;3,5);</li> <li>4) eGFR &lt;15ml/min/1,73m<sup>2</sup> przy zastosowaniu wzoru MDRD;</li> <li>5) reakcje alergiczne na oligonukleotyd lub GalNAc w wywiadzie;</li> <li>6) nietolerancja iniekcji podskórnych w wywiadzie;</li> <li>7) aktywne zakażenie HIV lub potwierdzone obecne lub przewlekłe zakażenie HCV lub HBV;</li> <li>8) ciąża lub planowanie ciąży w trakcie leczenia;</li> <li>9) karmienie piersią;</li> <li>10) każdy stan który w opinii lekarza sprawiłby, że pacjent mógłby nie przyjąć odpowiedniej dawki lub który mógłby zakłócać zgodność, bezpieczeństwo pacjenta lub udział pacjenta w programie (np. nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych, ale także niestabilne zaburzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, nerek lub zaburzenia psychiatryczne niezwiązane z porfirią, zidentyfikowane na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych lub wywiadu medycznego);</li> <li>11) nawracające zapalenie trzustki lub ostre zapalenie trzustki w wywiadzie z aktywnością choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu.</li> </ol> | <p>Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ALT &gt;2×GGN,</li> <li>2) bilirubina całkowita (TBL)&gt;1,5×GGN (dla pacjentów z zespołem Gilberta TBL&gt;2xGGN),</li> <li>3) INR&gt;1,5 (dla pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe INR&gt;3,5);</li> <li>4) eGFR &lt;15ml/min/1,73m<sup>2</sup> przy zastosowaniu wzoru MDRD;</li> <li>5) reakcje alergiczne na oligonukleotyd lub GalNAc w wywiadzie;</li> <li>6) nietolerancja iniekcji podskórnych w wywiadzie;</li> <li>7) aktywne zakażenie HIV lub potwierdzone obecne lub przewlekłe zakażenie HCV lub HBV;</li> <li>8) ciąża lub planowanie ciąży w trakcie leczenia;</li> <li>9) karmienie piersią;</li> <li>10) każdy stan który w opinii lekarza sprawiłby, że pacjent mógłby nie przyjąć odpowiedniej dawki lub który mógłby zakłócać zgodność, bezpieczeństwo pacjenta lub udział pacjenta w programie (np. nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych, ale także niestabilne zaburzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, nerek lub zaburzenia psychiatryczne niezwiązane z porfirią, zidentyfikowane na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych lub wywiadu medycznego);</li> <li>11) nawracające zapalenie trzustki lub ostre zapalenie trzustki w wywiadzie z aktywnością choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu;</li> <li>12) <i>wcześniejsze leczenie giwosyranem sodowym (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni giwosyranem sodowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego).</i></li> </ol> |
| Kryteria wyłączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako wzrost PBG i ALA w moczu w porównaniu z poziomem wyjściowym po 6 miesiącach leczenia miesięcznymi iniekcjami zgodnie z ChPL;</li> <li>2) brak skuteczności leczenia zdefiniowany jako wzrost PBG i ALA w moczu w porównaniu z poziomem wyjściowym po 12 miesiącach leczenia miesięcznymi iniekcjami zgodnie z ChPL;</li> <li>3) brak skuteczności leczenia stwierdzony przez Zespół Koordynacyjny na podstawie punktu 1) albo 2) powyżej;</li> <li>4) klinicznie istotne podwyższenie wartości w wynikach badań czynności wątroby zgodnie z oceną lekarza prowadzącego;</li> <li>5) eGFR &lt;15ml/min/1,73m<sup>2</sup> przy zastosowaniu wzoru MDRD;</li> <li>6) zakażenie HIV, HCV lub HBV;</li> <li>7) zapalenie trzustki;</li> <li>8) nadwrażliwość na lek;</li> <li>9) ciąża;</li> <li>10) karmienie piersią.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p><b>Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>brak skuteczności leczenia stwierdzony przez Zespół Koordynacyjny na podstawie punktu a) albo b) poniżej;</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) brak odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako wzrost PBG i ALA w moczu w porównaniu z poziomem wyjściowym po 6 miesiącach leczenia miesięcznymi iniekcjami zgodnie z ChPL;</li> <li>b) brak odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako wzrost PBG i ALA w moczu w porównaniu z poziomem wyjściowym po 12 miesiącach leczenia miesięcznymi iniekcjami zgodnie z ChPL;</li> </ol> </li> <li>2) klinicznie istotne podwyższenie wartości w wynikach badań czynności wątroby zgodnie z oceną lekarza prowadzącego;</li> <li>3) eGFR &lt;15ml/min/1,73m<sup>2</sup> przy zastosowaniu wzoru MDRD;</li> <li>4) zakażenie HIV, HCV lub HBV;</li> <li>5) zapalenie trzustki;</li> <li>6) nadwrażliwość na lek;</li> <li>7) ciąża;</li> <li>8) karmienie piersią.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Różnice pomiędzy programami zaznaczono kursywą.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r> [dostęp: 23.06.2025].

#### 4.1.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym

**Tabela 3. Monitorowanie leczenia w programie lekowym B.128.FM. Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2) z wykorzystaniem givosyranu**

| Treść programu lekowego (od 05.2023 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>1. Raz na miesiąc:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>pełna morfologia krwi ze wzorem odsetkowym;</li><li>badania biochemiczne (sód, potas, mocznik, kreatynina i eGFR, albumina, kwas moczowy, wapń, białko całkowite, glukoza, lipaza, amylaza, ferrytyna) – badania przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie raz na pół roku lub gdy są wskazania kliniczne;</li><li>badania czynności wątroby: AspAT, ALAT, ALP, bilirubina (całkowita i bezpośrednia) – przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie raz na pół roku lub gdy są wskazania kliniczne;</li><li>badania krzepliwości krwi: czas protrombinowy (PT), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), ocena D-dimerów, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) - przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie raz na pół roku lub gdy są wskazania kliniczne.</li></ol> <p><b>2. Raz na 6 miesięcy:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Ocena jakości życia mierzona w skali PCS SF-12;</li><li>Poziom ALA i PBG w moczu.</li></ol> <p><b>3. Raz na rok:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Ocena skuteczności terapii:<ol style="list-style-type: none"><li>roczny wskaźnik napadów porfirii (AAR) w postaci napadów wymagających hospitalizacji lub podania heminy w warunkach szpitalnych,</li><li>liczba dni stosowania heminy rocznie,</li><li>poziom ALA i PBG w moczu,</li><li>jakość życia mierzona w skali PCS SF-12.</li></ol></li></ol> <p>Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o w/w kryteria oraz ocenę stanu klinicznego pacjenta dokonywaną przez Zespół Koordynacyjny.</p> |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r>

Przedstawione wytyczne monitorowania leczenia nie różnią się od aktualnie obowiązujących według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 17.06.2025 r.<sup>3</sup>

<sup>3</sup> Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r> [dostęp: 23.06.2025].

## 4.2 Populacja pacjentów objęta leczeniem

### 4.2.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT do leczenia givosyranem w ramach programu lekowego B.128.FM. zgłoszono 24 pacjentów, w okresie od 17 maja 2022 roku do 21 marca 2025 roku, z czego jeden z pacjentów nie otrzymał jeszcze leku.

#### Komentarz analityków

*Pacjent, który zgodnie z SMPT nie otrzymał jeszcze givosyranu, według danych z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego przyjął lek, jednakże sprawozdana data pierwszego podania leku jest nieprawidłowa (wcześniejsza) względem sprawozdanej w SMPT daty kwalifikacji do badania.*

Według danych zawartych w SMPT, najkrótszy okres obserwacji pojedynczego pacjenta wyniósł 2,5 miesiąca, a najdłuższy ok. 34 miesiące. Dla pacjentów, u których zareportowano dane z przynajmniej jednego punktu kontrolnego poza kwalifikacją (n=23), średni okres obserwacji od podania leku do ostatniego punktu kontrolnego wyniósł ok. 22,9 miesiąca (mediana 26,8 miesiąca).

Zgodnie z informacjami uzyskanymi z Narodowego Funduszu Zdrowia, w ramach programu lekowego givosyran był podawany jeszcze jednemu pacjentowi, którego nie wprowadzono do systemu SMPT, a u którego wystąpił zgon. Pacjent ten był leczony produktem leczniczym Givlaari w okresie 13.10.2022 r. – 12.12.2022 r. (zgon nastąpił 13.12.2022 r.).

Ponadto, u 3 pacjentów leczenie givosyranem w programie lekowym B.128.FM. stanowiło kontynuację udziału w badaniu klinicznym ALN-AS1-003 (ENVISION), tj. głównym badaniu rejestracyjnym leku Givlaari.

Poniżej przedstawiono podstawową charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do leczenia produktem leczniczym Givlaari, dla których sprawozdano dane w systemie SMPT.

**Tabela 4. Podstawowa charakterystyka pacjentów zgłoszonych do leczenia givosyranem w programie lekowym B.128.FM.**

| Płeć                                     |               |
|------------------------------------------|---------------|
| Kobieta, n (%)                           | 21 (87,5)     |
| Mężczyzna, n (%)                         | 3 (12,5)      |
| Wiek                                     |               |
| 21–30 lat, n (%)                         | 4 (16,7)      |
| 31–40 lat, n (%)                         | 9 (37,5)      |
| 41–50 lat, n (%)                         | 6 (25,0)      |
| 51–60 lat, n (%)                         | 3 (12,5)      |
| 61–70 lat, n (%)                         | 2 (8,3)       |
| Średnia (SD) [lata]                      | 40,8 (11,3)   |
| Mediana (min; max) [lata]                | 39,5 (25; 65) |
| Status pacjenta                          |               |
| Zaakceptowany, n (%)                     | 2 (8,3)       |
| W toku, n (%)                            | 21 (87,5)     |
| Zakończony, n (%)                        | 1 (4,2)       |
| Czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia |               |
| Średnia [lata]                           | 10            |
| Mediana (min; max) [lata]                | 9 (0; 25)     |

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Większość pacjentów zgłoszonych do programu stanowiły kobiety (87,5%). Mediana wieku pacjentów wynosiła 39,5 lat – najmłodszy zakwalifikowany pacjent miał 25 lat, a najstarszy 65 lat. Blisko 90% pacjentów jest w trakcie leczenia givosyranem. Terapię zakończyła tylko 1 osoba, co było spowodowane odmową dalszego leczenia.

U wszystkich pacjentów stwierdzono ostrą porfirię przerywaną (ang. *acute intermittent porphyria*, AIP) z mutacją w genie HMBS.

### Rozbieżność pomiędzy danymi SMPT, a warunkami przedstawionymi w programie lekowym

Wśród warunków kwalifikacji do udziału w programie lekowym B.128.FM. wymieniono występowanie choroby aktywnej, z co najmniej 2 atakami porfirii wymagającymi hospitalizacji lub podania heminy w warunkach szpitalnych w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu. Analiza danych z systemu SMPT wykazała, że do leczenia w ramach programu lekowego włączono 1 pacjenta, u którego wystąpiły dwa napady porfirii w ciągu ostatniego roku, jednakże nie wymagały one hospitalizacji lub podania heminy w warunkach szpitalnych (heminę podano w warunkach ambulatoryjnych). Ponadto, u czterech z zakwalifikowanych do leczenia givosyranem pacjentów nie wystąpiły ataki porfirii (z czego trzech pacjentów kontynuowało leczenie Givlaari po udziale w próbie klinicznej ALN-AS1-003).

### Porównanie do populacji z głównego badania rejestracyjnego leku Givlaari (ALN-AS1-003 [ENVISION])

W tabeli poniżej przedstawiono podstawową charakterystykę pacjentów włączonych do głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Givlaari (ENVISION), zakwalifikowanych do ramienia interwencji.

**Tabela 5. Charakterystyka populacji pacjentów leczonych givosyranem w badaniu ENVISION**

| Pacjenci leczeni givosyranem N=94               |                 |
|-------------------------------------------------|-----------------|
| Płeć                                            |                 |
| Kobieta, n (%)                                  | 84 (89,4)       |
| Mężczyzna, n (%)                                | 10 (10,6)       |
| Wiek                                            |                 |
| Mediana (min; max)                              | 37,5 (19; 65)   |
| Czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia [lata] |                 |
| Mediana (min; max)                              | 6,6 (0,1; 43,3) |

Źródło: Kuter D.J. et al., *Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial*, J Hepatol. 2023 Nov;79(5):1150-1158. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.013.

Do głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Givlaari włączono 94 pacjentów przyjmujących givosyran.

Mediana wieku pacjentów włączonych do ramienia interwencji wyniosła 37,5 lat, co jest zbliżone do mediany wieku pacjentów włączonych do programu lekowego B.128.FM., która wynosiła 39,5 lat. Podobnie jak w programie lekowym większość pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego było płci żeńskiej (87,5% pacjentów w programie lekowym oraz 89,4% pacjentów w badaniu rejestracyjnym).

Odnotowano niewielką różnicę w zakresie mediany czasu od postawienia diagnozy do rozpoczęcia leczenia, która wyniosła 6,6 lat dla badania ENVISION i 9 lat dla programu lekowego B.128.FM.

## **4.3 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej technologii lekowej**

### **4.3.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT**

Zgodnie z danymi SMPT do programu lekowego zakwalifikowano 24 osoby. Monitorowanie leczenia odbywało się na podstawie kolejnych punktów kontrolnych. Pierwsze podanie leku Givlaari w ramach programu lekowego B.128.FM. miało miejsce 26.05.2022 roku. Ostatni pacjent został zakwalifikowany do programu lekowego w dniu 21.03.2025 roku (stan na dzień 27.03.2025 r.).

Zakres liczby punktów kontrolnych sprawozdawanych w ramach monitorowania pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia givosyranem w ramach programu lekowego B.128.FM., mieścił się od 2 do nawet 35 wizyt. Dane SMPT z co najmniej jednego punktu kontrolnego – poza kwalifikacją – były dostępne dla 23 z 24 pacjentów. Dodatkowo, w kilku przypadkach, interwały pomiędzy kolejnymi wizytami u poszczególnych pacjentów były inne. Odnotowane okresy pomiędzy kolejnymi punktami kontrolnymi wahały się od 30 (większość okresów) do 96 dni.

Według zapisów programu lekowego givosyran powinien być podawany raz na miesiąc, jednakże w otrzymanych danych zareportowano dawki leku podawane pacjentom w różnym odstępie czasu (nie zareportowano daty podania leku dla większości punktów kontrolnych). W związku z powyższym, na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, czy pacjenci otrzymali liczbę dawek zgodną z założeniami programu lekowego. W systemie SMPT nie zawarto bowiem informacji, czy brak raportowanej daty podania leku

w określonych punktach kontrolnych oznacza rzeczywiste pominięcie dawki, czy jedynie brak jej odnotowania w systemie.

#### Wyniki oceny efektywności terapii na podstawie danych SMPT

Efektywność terapii oceniano zgodnie z zapisami programu lekowego B.128.FM. dotyczącymi monitorowania leczenia. Wskazane w programie wskaźniki obejmowały: roczny wskaźnik napadów porfirii (ang. *annualized attack rate*, AAR), liczbę dni stosowania heminy rocznie, poziom kwasu 5-aminolewulinowego (ang. *aminolevulinic acid*, ALA) i porfobilinogenu (ang. *porphobilinogen*, PBG) w moczu oraz jakość życia mierzoną w skali PCS SF-12 (domena dot. zdrowia fizycznego). Należy zaznaczyć, że w PL nie określono oczekiwanych wartości dla powyższych wskaźników, w związku z czym w ocenie efektywności odniesiono się do wyników badania rejestracyjnego.

Ponadto, w systemie SMPT umożliwiono również raportowanie danych dotyczących jakości życia w zakresie zdrowia psychicznego, ocenianych za pomocą skali MCS SF-12, mimo, że zgodnie z zapisami programu lekowego wskaźnik ten nie był przewidziany jako element oceny skuteczności terapii.

#### **AAR i liczba dni stosowania heminy rocznie**

W programie lekowym określono, iż AAR (zdefiniowany jako napady wymagające hospitalizacji lub podania heminy w warunkach szpitalnych) oraz liczba dni stosowania heminy rocznie, w ramach oceny skuteczności leczenia, powinny być wyliczone raz na rok.

Na podstawie przekazanych danych nie można było ocenić powyższych punktów końcowych. W SMPT poza informacją podczas kwalifikacji pacjentów do programu lekowego, nie raportowano liczby napadów porfirii (zarówno tych wymagających podania heminy, jak i niewymagających), ani średniej liczby dni stosowania heminy rocznie. Odpowiednie pola w rejestrze pozostawały puste, co uniemożliwia rozstrzygnięcie, czy napady rzeczywiście nie wystąpiły, czy też nie zostały odnotowane. Dodatkowo, w ramach uzupełnienia danych z SMPT, uzyskano informacje dotyczące jednego pacjenta odnośnie wystąpienia (lub braku) napadu porfirii w punkcie kontrolnym po dwóch miesiącach od kwalifikacji. Jednakże, z uwagi na rezygnację pacjenta z dalszego udziału w programie lekowym przed upływem 3 miesięcy od podania pierwszej dawki, nie ma możliwości wiarygodnej oceny wskaźnika AAR dla tego pacjenta.

#### Porównanie do wyników głównego badania rejestracyjnego leku Givlaari (ALN-AS1-003 [ENVISION])

W badaniu rejestracyjnym roczny wskaźnik napadów (AAR) stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy i składał się z 3 elementów: napadów wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty w ośrodku ochrony zdrowia lub dożylnego podania heminy w domu. Wykazano, że podczas 6-miesięcznego okresu podwójnego zaślepienia, leczenie givosyranem (2,5 mg/kg raz na miesiąc) skutkowało statystycznie istotnym zmniejszeniem o 74% AAR w porównaniu do placebo u pacjentów z AIP [współczynnik częstości (ang. *rate ratio*, RR) = 0,26,  $p < 0,0001$ ]. Skuteczność terapii utrzymywała się również w fazie otwartej badania (OLE), gdzie obniżony AAR utrzymywał się u pacjentów kontynuujących leczenie. Podobne wyniki zaobserwowano w zakresie rocznej liczby dni stosowania heminy. W trakcie podwójnie zaślepionego okresu badania ENVISION została ona zredukowana o 77% w grupie otrzymującej givosyran w porównaniu z placebo ( $p < 0,001$ ). Wyniki z fazy OLE wykazały, że efekt ten – podobnie jak zmniejszenie częstości napadów – utrzymywał się w czasie.

Ostateczne wyniki z głównego badania rejestracyjnego ENVISION wskazały na zmniejszenie liczby napadów oraz konieczności przyjmowania heminy. U pacjentów w grupie givosyranu mediana AAR wyniosła 1,0 w okresie podwójnie ślepej próby (6 miesięcy), a w okresie przedłużenia z otwartą próbą (OLE, do 36 miesięcy) 0,4. Do 36. miesiąca roczna liczba dni stosowania heminy pozostawała niska w grupie stale otrzymującej givosyran (mediana: 0,0–0,4) i uległa znacznemu zmniejszeniu w grupie, która przeszła z placebo na givosyran (z 16,2 do 0,4); odpowiednio 88% i 90% pacjentów nie wymagało w tym czasie żadnego leczenia heminą.

Brak danych z SMPT dotyczących rocznego wskaźnika napadów (AAR) oraz liczby dni stosowania heminy uniemożliwia porównanie skuteczności givosyranu w tych obszarach z wynikami badania rejestracyjnego.

#### **Poziom ALA i PBG w moczu**

W programie lekowym określono, iż poziomy ALA i PBG w moczu, w ramach monitorowania, powinny być oznaczone raz na 6 miesięcy, a ocena skuteczności leczenia wyrażona poprzez poziom ALA i PBG – raz na 12 miesięcy. Poziom ALA raportowano w postaci stężenia ALA w moczu znormalizowanego względem stężenia kreatyniny, natomiast PBG w postaci bezpośredniego stężenia w próbce moczu, bez odniesienia do stężenia kreatyniny.

### ALA w moczu

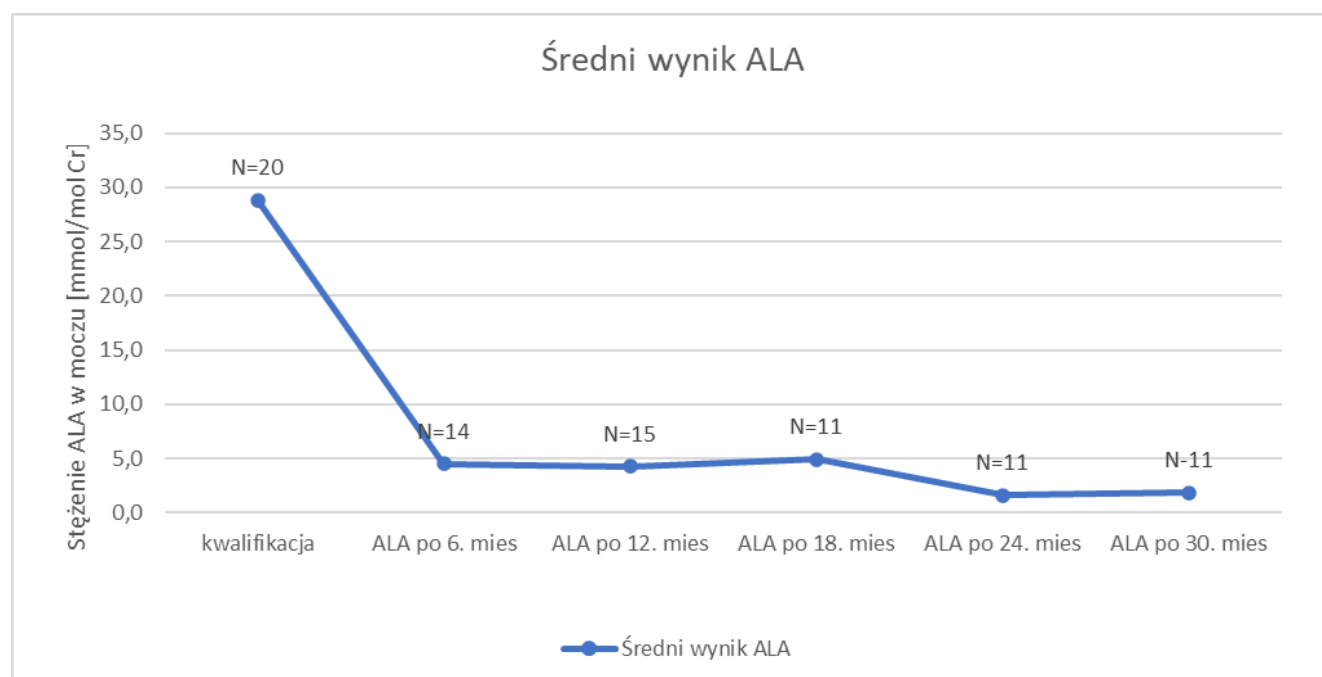
W przekazanych danych, stężenie kwasu 5-aminolewulinowego podczas kwalifikacji do programu lekowego oraz dla co najmniej jednego punktu kontrolnego sprawozdano u 16 z 24 pacjentów (dla 4 pacjentów wyniki podano w jednostce innej niż wymaganej, a 4 miało wynik tylko z kwalifikacji). Ocena zmiany była możliwa dla odpowiednio: 14 (po 6. mies.), 15 (po 12. mies.) i 11 (po 18., 24. i 30. mies.) leczonych givosyranem w programie lekowym. Dodatkowo określono zmianę poziomu ALA w moczu od kwalifikacji do ostatniego znanego wyniku sprawozdanego w SMPT.

Mediana redukcji ALA od kwalifikacji do ostatniego znanego punktu kontrolnego u pacjentów kwalifikujących się do oceny (n=16) wyniosła ok. 80%. Mediana redukcji ALA po 6 miesiącach wyniosła ok. 88%, po 12 miesiącach ok. 75%, a po 24 miesiącach ok. 93%.

Średni wynik ALA przy kwalifikacji wyniósł 28,8 mmol/mol kreatyniny (n=20), po 6 miesiącach było to 4,5 mmol/mol Cr, po 12 miesiącach 4,3 mmol/mol Cr, a po 24 miesiącach 1,6 mmol/mol Cr (Rysunek 1.).

### Komentarz analityków

U zdrowych osób (mediana wieku 38,0 lat) średnia poziomu ALA w moczu wynosi ok. 0,54 mmol/mol Cr (zakres: 0,15–2,3 mmol/mol Cr)<sup>4</sup>. U pacjentów leczonych w programie lekowym po 24 miesiącach średni wynik ALA jest nadal zawyżony w stosunku do średniej dla zdrowych osób.



**Rysunek 1. Średnie wynik ALA u pacjentów leczonych givosyranem w programie lekowym**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### PBG w moczu

Z kolei stężenia porfobilinogenu podczas kwalifikacji do leczenia oraz dla co najmniej jednego punktu kontrolnego sprawozdane zostały dla 16 z 24 pacjentów. Ocena zmiany była możliwa dla odpowiednio: 14 (po 6. mies.), 15 (po 12. mies.) i 11 (po 18., 24. i 30. mies.) leczonych givosyranem w programie lekowym. Dodatkowo określono zmianę poziomu PBG w moczu od kwalifikacji do ostatniego znanego wyniku sprawozdanego w SMPT.

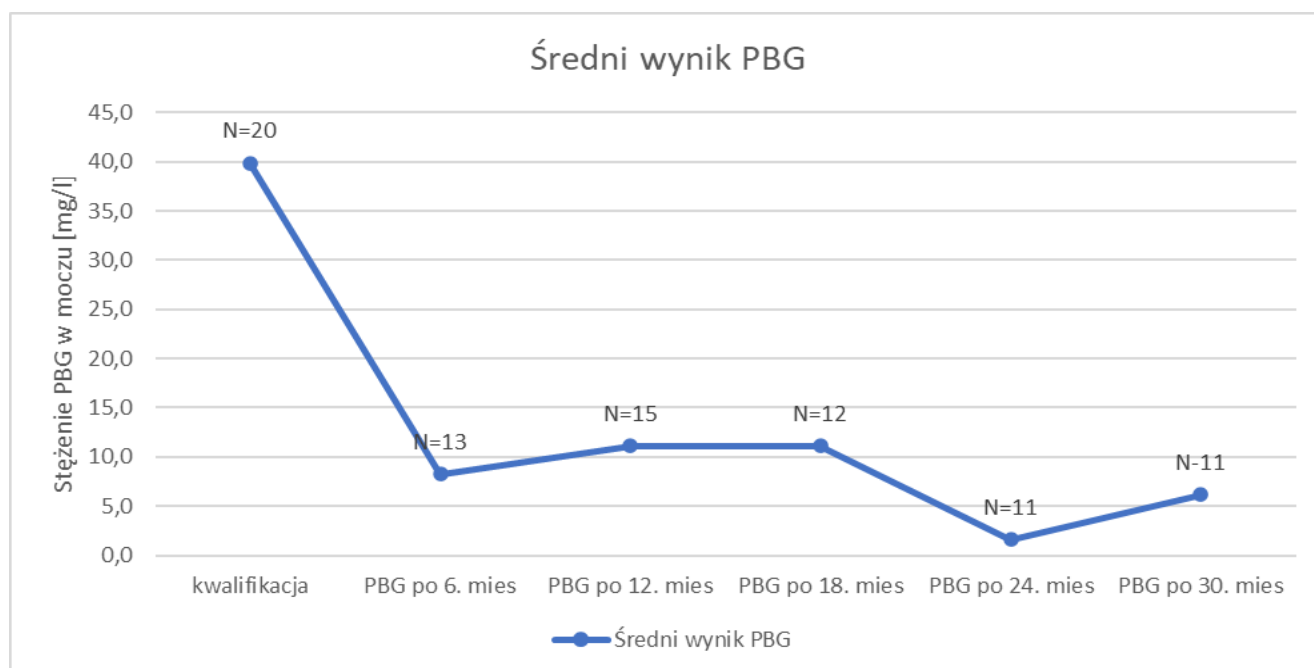
Mediana redukcji PBG od kwalifikacji do ostatniego znanego punktu kontrolnego u pacjentów kwalifikujących się do oceny (n=16) wyniosła ok. 64%. Mediana redukcji PBG po 6 miesiącach wyniosła ok. 93%, po 12 miesiącach ok. 68%, a po 24 miesiącach ok. 96%.

Średni wynik PBG przy kwalifikacji wyniósł 39,9 mg/l (n=20), po 6 miesiącach było to 8,3 mg/l, po 12 miesiącach 11,1 mg/l, a po 24 miesiącach 1,6 mg/l (Rysunek 2.).

<sup>4</sup> Agarwal S., et. al., Normal reference ranges for urinary δ-aminolevulinic acid and porphobilinogen levels, JIMD Reports, 2020; 57 (1):85-93. doi: 10.1002/jmd2.12173.

#### Komentarz analityków

U pacjentów leczonych w programie lekowym stężenie PBG w moczu było raportowane w mg/l. Za normę PBG można przyjąć stężenie w moczu  $<2,0$  mg/l<sup>5</sup>. U pacjentów w programie lekowym średnie stężenie PBG w normie zaobserwowano tylko po 24 miesiącach leczenia.



Rysunek 2. Średnie wynik PBG u pacjentów leczonych givosyranem w programie lekowym

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### Porównanie do wyników głównego badania rejestracyjnego leku Givlaari (ALN-AS1-003 [ENVISION])

W badaniu ENVISION givosyran spowodował znaczne zmniejszenie ALA i PBG zarówno w okresie podwójnego zaślepienia (DB, 6 miesięcy), jak i przedłużenia z otwartą próbą (OLE, do 36 miesięcy) – mediana redukcji dla ALA wynosiła 86% i 84% odpowiednio w okresie DB i OLE, a mediana redukcji dla PBG wynosiła 91% i 78% odpowiednio w okresie DB i OLE. Wykazano, że dawka 1,25 mg/kg givosyranu powodowała nieco mniejszą redukcję ALA i PBG w porównaniu z dawką 2,5 mg/kg.

U pacjentów w programie lekowym mediana redukcji ALA po 6 miesiącach wyniosła ok. 88%, po 12 miesiącach ok. 75% oraz 93% po 24 miesiącach. Natomiast mediana redukcji PBG po 6 miesiącach wyniosła ok. 93%, po 12 miesiącach ok. 68% oraz ok. 96% po 24 miesiącach.

Uzyskane w programie lekowym wyniki są porównywalne do tych uzyskanych w badaniu rejestracyjnym dla ocenianej technologii. Nie przeprowadzono jednak formalnych analiz, które mogłyby dowodzić istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

#### Komentarz analityków

W badaniu rejestracyjnym zarówno poziom ALA jak i PBG oceniano na podstawie stężenia znormalizowanego do stężenia kreatyniny w moczu. Zgodnie z otrzymanymi danymi, w programie lekowym wyniki pacjentów z oceny PBG w moczu raportowano w jednostce mg/l. Brak natomiast informacji, skąd wynika zmiana jednostki.

#### Jakość życia

SF-12 to skrócona wersja kwestionariusza SF-36, służąca do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem. Składa się z 12 pytań i mierzy dwa główne komponenty:

- fizyczny (ang. *Physical Component Summary*, PCS) oraz
- psychiczny (ang. *Mental Component Summary*, MCS).

W ramach programu lekowego określono, że:

<sup>5</sup> Labpedia.net <https://labpedia.net/porphyrias-porphyrins-porphobilinogen/> [dostęp: 26.06.2025].

- ocena jakości życia mierzona skalą PCS SF-12 w ramach monitorowania powinna być przeprowadzana co 6 miesięcy,
- ocena skuteczności leczenia wyrażona poprzez wynik PCS SF-12 – co 12 miesięcy.

PCS SF-12 było ocenione w skali punktowej od 0 do 100, gdzie wyższe wyniki wskazują na lepsze funkcjonowanie.

Choć program lekowy nie wymaga oceny komponentu psychicznego (MCS SF-12), w rejestrze stworzono pola umożliwiające dobrowolne uzupełnienie danych również dla tej domeny.

Dane dotyczące PCS SF-12 i MCS SF-12, zaraportowane w systemie SMPT, zostały przedstawione jako wynik sumaryczny poszczególnych komponentów. Ze względu na brak informacji o zastosowanej metodyce przeliczania wyników, nie ma możliwości przeprowadzenia ich rzetelnej analizy ani porównania z rezultatami uzyskanymi w badaniu rejestracyjnym. Dodatkowo, większość zgłoszonych wartości wynosiła 1, co odpowiada niemal najniższemu możliwemu wynikowi, a w przypadku części pacjentów takie wyniki były raportowane przez prawie cały okres obserwacji. (Tabela 6. oraz Tabela 7.).

**Tabela 6. Sumaryczna Komponenta Fizyczna PCS dla pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego B.128.FM.**

| PCS SF-12   |                 |    |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |  |
|-------------|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|--|
| ID pacjenta | Punkt kontrolny |    |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |  |
|             | Kwalifikacja    | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 |   |  |
| GIW.1       | 36              |    |    |    |    |    |    | 1  |   |   |    |    |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    |    |    |    | 1  | 1  |    |    |    |   |  |
| GIW.2       | 41              |    |    |    |    |    |    | 1  |   |   |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    | 1  | 1  | 1  |    |    | 1  | 1  |    |    |    |    |    | 1  | 1  |    |   |  |
| GIW.3       | 9               |    |    |    |    |    |    | 1  |   |   |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 1  | 1  |   |  |
| GIW.4       | 1               |    |    |    |    |    |    | 1  |   |   |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |  |
| GIW.5       | 43              |    |    |    |    |    |    | 1  |   |   |    |    |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |   |  |
| GIW.6       | 33              |    |    |    |    |    |    | 1  |   |   |    |    |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    |    |    |    | 1  | 1  |    |    |    |   |  |
| GIW.7       | 26              |    |    |    |    |    |    | 0  |   |   |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    | 1  |    | 1 |  |
| GIW.8       | 98              | 97 |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |  |
| GIW.9       | 50              |    |    |    |    |    |    | 75 |   |   |    |    |    |    | 74 |    |    |    |    |    |    | 74 |    |    | 31 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |  |
| GIW.10      | 1               |    |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |  |
| GIW.11      | 40              |    |    |    |    |    |    | 0  |   |   |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    | 1  | 1  |    |   |  |
| GIW.12      | 39              |    |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |  |
| GIW.13      | 31              |    |    |    |    |    |    | 1  |   |   |    |    |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    |    |    |    | 1  | 1  |    |    |    |   |  |
| GIW.14      | 100             | 97 | 98 | 97 | 99 | 99 |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |  |
| GIW.15      | 33              |    |    |    |    |    | 1  |    |   |   |    | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    |    |    |    | 1  | 1  |    |    |    |   |  |
| GIW.16      | 27              | 0  |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |  |
| GIW.17      | 32              |    |    |    |    |    | 1  |    |   |   |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    | 1  | 1  |    |    |    |    | 1  | 1  |    |    |    |    |    | 1  | 1  |    |   |  |
| GIW.19      | 34              |    |    |    |    |    | 19 |    |   |   |    | 23 | 23 |    |    |    |    |    | 39 |    |    |    |    |    |    | 8  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |  |
| GIW.18      | 1               |    |    |    |    |    | 1  |    |   |   |    |    | 1  | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |  |
| GIW.20      | 34              |    |    |    |    |    | 19 |    |   |   |    | 23 | 23 |    |    |    |    | 38 |    |    |    |    |    |    |    | 7  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |  |
| GIW.21      | 38              |    |    |    |    |    | 0  |    |   |   |    |    |    | 6  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |  |
| GIW.22      | 31              |    |    |    |    |    | 15 | 1  |   |   |    |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    | 0  |    |    |    |    |    |    |    | 1  |   |  |
| GIW.23      | 30              |    |    |    |    |    | 1  |    |   |   |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    |    |    |    | 1  | 1  |    |    |    |    |    |   |  |
| GIW.24      | 98              |    |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |  |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

**Tabela 7. Sumaryczna Komponenta Psychiczna MCS dla pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego B.128.FM.**

| MCS SF-12   |                 |    |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
|-------------|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| ID pacjenta | Punkt kontrolny |    |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
|             | Kwalifikacja    | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 |   |
| GIW.1       |                 |    |    |    |    |    |    | 1  |   |   |    |    |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    |    |    |    | 1  | 1  |    |    |    |   |
| GIW.2       |                 |    |    |    |    |    |    | 1  |   |   |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    | 1  | 1  | 1  |    |    | 1  | 1  |    |    |    |    |    |    | 1  | 1  |   |
| GIW.3       | 18              |    |    |    |    |    |    | 1  |   |   |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    |    | 1  | 1  | 1  |    |    |    | 1  | 1  |    |    |    |    |    |    | 1  | 1 |
| GIW.4       | 1               |    |    |    |    |    |    | 1  |   |   |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| GIW.5       |                 |    |    |    |    |    |    | 1  |   |   |    |    |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |   |
| GIW.6       |                 |    |    |    |    |    |    | 1  |   |   |    |    |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    |    |    | 1  |    | 1  | 1  |    |    |   |
| GIW.7       |                 |    |    |    |    |    |    | 0  |   |   |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    | 1  |    | 1 |
| GIW.8       | 100             | 96 |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| GIW.9       | 60              |    |    |    |    |    |    | 75 |   |   |    |    |    |    | 74 |    |    |    |    |    |    | 75 |    |    | 27 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| GIW.10      | 1               |    |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| GIW.11      |                 |    |    |    |    |    |    | 0  |   |   |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    | 1  | 1  |    |   |
| GIW.12      |                 |    |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| GIW.13      |                 |    |    |    |    |    |    | 1  |   |   |    |    |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    |    |    |    | 1  | 1  |    |    |    |   |
| GIW.14      | 98              | 96 | 97 | 96 | 94 | 94 |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| GIW.15      |                 |    |    |    |    |    | 1  |    |   |   |    | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    |    |    |    | 1  | 1  |    |    |    |   |
| GIW.16      | 26              | 0  |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| GIW.17      |                 |    |    |    |    |    | 1  |    |   |   |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    | 1  | 1  |    |    |    |    | 1  | 1  |    |    |    |    |    |    | 1  | 1  |   |
| GIW.19      |                 |    |    |    |    |    | 61 |    |   |   |    | 40 | 40 |    |    |    |    |    | 43 |    |    |    |    |    |    | 7  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| GIW.18      | 1               |    |    |    |    |    | 1  |    |   |   |    |    | 1  | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| GIW.20      |                 |    |    |    |    |    | 60 |    |   |   |    | 40 | 40 |    |    |    |    |    | 43 |    |    |    |    |    |    | 5  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| GIW.21      | 25              |    |    |    |    |    |    | 0  |   |   |    |    |    | 7  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| GIW.22      |                 |    |    |    |    |    |    | 0  | 1 |   |    |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    | 0  |    |    |    |    |    |    |    | 1 |
| GIW.23      |                 |    |    |    |    |    |    | 1  |   |   |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    |    |    | 1  | 1  |    |    |    |    |    |   |
| GIW.24      | 98              |    |    |    |    |    |    |    |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

#### Porównanie do wyników głównego badania rejestracyjnego leku Givlaari (ALN-AS1-003 [ENVISION])

W badaniu ENVISION wykazano poprawę jakości życia ocenianą za pomocą skali SF-12 u pacjentów leczonych givosyranem. W grupie pacjentów nieprzerwanie leczonych givosyranem wyniki dla komponenty fizycznej poprawiły się o 5,1 punktu od wartości wyjściowej do 6. miesiąca oraz o 8,6 punktu do 36. miesiąca, natomiast wyniki dla komponenty psychicznej wzrosły odpowiednio o 3,6 i 8,1 punktu. W grupie pacjentów, którzy przeszli z placebo na givosyran, wartości PCS wzrosły o 1,7 punktu do 6. miesiąca i o 9,4 punktu do 36. miesiąca, a MCS odpowiednio o 0,4 i 3,2 punktu. W analizach *post hoc* odnotowano ogólną poprawę wyników PCS i MCS SF-12 niezależnie od wcześniejszego leczenia profilaktycznego hemina.

Z kolei różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów pomiędzy ocenianą technologią a placebo, w zakresie PCS SF-12 w 6. miesiącu od punktu wyjściowego, wyniosła 3,9 (95% CI: 0,6; 7,3;  $p=0,0216$ ). Poprawy w wynikach PCS i MCS formularza SF-12 u pacjentów leczonych givosyranem były zgodne z opublikowanymi wartościami minimalnie istotnej różnicy (ang. *minimal important difference*, MID)<sup>6</sup>.

Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia dotyczące danych pochodzących z programu lekowego odstąpiono od przeprowadzenia ich analizy. W rezultacie nie było możliwe porównanie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej z wynikami uzyskanymi w badaniu ENVISION.

## **4.4 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej**

### **4.4.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT**

Zgodnie z danymi pozyskanymi z systemu SMPT, do leczenia givosyranem w ramach programu lekowego B.128.FM. zgłoszono 24 pacjentów. Trzech z nich brało wcześniej udział w badaniu klinicznym. W przypadku jednego z pacjentów, na dzień przekazania danych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, nie rozpoczęto jeszcze terapii ocenianą technologią. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, którym wg danych SMPT podano givosyran oraz u których zareportowano wystąpienie określonych zdarzeń niepożądanych.

U 4 (17,4%) pacjentów zareportowano jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane zestawiono w Tabeli 8. Ponadto, w systemie SMPT zareportowano wystąpienie jednego ciężkiego

<sup>6</sup> [https://capella.alnylam.com/wp-content/uploads/2019/09/ICPP\\_Sardh\\_ENVISION-PROs.pdf](https://capella.alnylam.com/wp-content/uploads/2019/09/ICPP_Sardh_ENVISION-PROs.pdf) [dostęp: 12.06.2025].

zdarzenia niepożądanego (ang. *serious adverse event*, SAE) – konieczność leczenia szpitalnego lub jego przedłużenie.

**Tabela 8. Ogólny profil bezpieczeństwa**

| Typ zdarzenia                                          | Program lekowy B.128.FM |
|--------------------------------------------------------|-------------------------|
|                                                        | Giwosyran sodowy N=23   |
| <b>Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, n (%)</b>     | <b>4 (17,4)</b>         |
| Zmęczenie                                              | 2 (8,7)                 |
| Konieczność leczenia szpitalnego lub jego przedłużenie | 1 (4,3)                 |
| Inne raportowane*:                                     | 4 (17,4)                |
| Bóle kończyn (w tym stawów)                            | 3 (13,0)                |
| Chemiczny posmak w ustach                              | 2 (8,7)                 |
| Drętwienie kończyn                                     | 2 (8,7)                 |
| Jaśniejsza barwa moczu                                 | 2 (8,7)                 |
| Oslabienie                                             | 2 (8,7)                 |
| Szttywność kończyn                                     | 2 (8,7)                 |
| Bóle brzucha                                           | 2 (8,7)                 |
| Bóle głowy                                             | 1 (4,3)                 |
| Bóle kręgosłupa                                        | 1 (4,3)                 |
| Bóle mięśni                                            | 1 (4,3)                 |
| Drętwienie twarzy                                      | 1 (4,3)                 |
| Duszność                                               | 1 (4,3)                 |
| Kołatanie serca                                        | 1 (4,3)                 |

\* te same zdarzenia raportowane dla więcej niż jednego punktu kontrolnego były w powyżej tabeli odnotowane jako jedno wystąpienie u pacjenta w trakcie leczenia.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi z Narodowego Funduszu Zdrowia, w ramach programu lekowego giwosyran był podawany jeszcze jednemu pacjentowi, którego nie wprowadzono do systemu SMPT, a u którego wystąpił zgon. Pacjent ten był leczony produktem leczniczym Givlaari w okresie 13.10.2022 r. – 12.12.2022 r. (zgon nastąpił 13.12.2022 r.).

#### Porównanie do wyników głównego badania rejestracyjnego leku Givlaari (ALN-AS1-003 [ENVISION])

Analiza danych z badania klinicznego ENVISION zawartych w dokumencie EPAR Givlaari wykazała, że u 89,6% pacjentów w ramieniu interwencji wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, z czego najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: nudności (27,1%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (16,7%). Natomiast, wyniki uzyskane po zakończeniu badania klinicznego ENVISION, przedstawione w publikacji Kuter 2023<sup>7</sup> wykazały, że przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 97% badanych przyjmujących giwosyran, a najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były podobnie jak w EPAR: nudności (39%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (37%).

Według informacji w SMPT, tego typu zdarzenia niepożądane nie zostały odnotowane u pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.128.FM.

Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie EPAR, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) wystąpiły u 10 pacjentów (20,8%) leczonych giwosyranem, a poważne zdarzenia niepożądane (ang. *severe adverse events*) u 8 osób (16,7%). Po zakończeniu badania odnotowano 37 przypadków (39%) ciężkich zdarzeń niepożądanych i 35 przypadków (37%) poważnych zdarzeń niepożądanych.

W systemie SMPT zanotowano 1 ciężkie zdarzenie niepożądane i nie odnotowano żadnego poważnego zdarzenia niepożądanego.

Biorąc pod uwagę niewielką liczbę pacjentów oraz krótszy okres obserwacji pacjentów, których dane sprawozdano w systemie SMPT, nie jest możliwe dokonanie wiarygodnego zestawienia wyników bezpieczeństwa ocenianej technologii stosowanej u pacjentów w programie lekowym z wynikami badania rejestracyjnego.

<sup>7</sup> Kuter D.J. et al., *Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial*, J Hepatol. 2023 Nov;79(5):1150-1158. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.013.

#### 4.4.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)<sup>8</sup>, na dzień 03.06.2025 r., nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Givlaari.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<sup>9</sup> na dzień 03.06.2025 r. odnotowano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Givlaari. Zidentyfikowano 1 071 przypadków zdarzeń niepożądanych, z czego 796 zakwalifikowano jako ciężkie (w tym 29 zgonów). Odnotowane zdarzenia niepożądane dotyczyły najczęściej (>200 przypadków):

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (424 przypadki), w tym: zmęczenie (76) oraz ból (69);
- wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych (346 przypadków), w tym: ostra porfiria (334) oraz porfiria (11);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (223 przypadki), w tym: pominięcie dawki produktu (78) oraz umyślne pominięcie dawki (33);
- procedur chirurgicznych i medycznych (218 przypadków), w tym: hospitalizacja (120) oraz przerwanie terapii (72).

Powyższe zgłoszone zdarzenia niepożądane, znajdujące się w bazie FAERS odnosiły się do stosowania giwosyranu (większość przypadków) oraz giwosyranu w połączeniu z innymi substancjami czynnymi m.in.: heminą czy deksametazonem.

W bazie EudraVigilance<sup>10</sup> na dzień 03.06.2025 r. odnotowano 217 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Givlaari. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (>40 przypadków) dotyczyły:

- wyników badań diagnostycznych (71 przypadków), w tym: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (13) oraz podwyższony poziom homocysteiny we krwi (9);
- zaburzeń wrodzonych, rodzinnych i genetycznych (69 przypadków), w tym: ostra porfiria (68) oraz trzustka dwudzielną (2);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (65 przypadków), w tym: zmęczenie (17) oraz ból (6);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (43 przypadki), w tym: nudności (14) oraz ból brzucha (12);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (41 przypadków), w tym: niewłaściwy schemat podawania produktu (7) oraz umyślne pominięcie dawki (6).

W bazie VigiAccess<sup>11</sup> prowadzonej przez WHO, w dniu 03.06.2025 r. odnotowano 1 222 przypadki działań niepożądanych dotyczących substancji czynnej giwosyran. Najczęściej (>230 przypadków) odnotowano:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (463 przypadki), w tym: zmęczenie (94) oraz ból (68);
- zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne (337 przypadków), w tym: ostra porfiria (326) oraz porfiria (10);
- badania diagnostyczne (260 przypadków), w tym: podwyższony poziom homocysteiny we krwi (46) oraz zmniejszenie masy ciała (36);
- urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (243 przypadki), w tym: pominięcie dawki produktu (80) oraz niewłaściwy schemat podawania produktu (38);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (238 przypadków), w tym: nudności (103) oraz ból brzucha (67).

<sup>8</sup> URPL <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych> [dostęp: 03.06.2025].

<sup>9</sup>FAERS <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis> [dostęp: 03.06.2025].

<sup>10</sup> EudraVigilance <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 03.06.2025].

<sup>11</sup> VigiAccess <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 03.06.2025].

## 5 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH ALTERNATYWNYCH SPOSOBÓW POSTĘPOWANIA

### 5.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.<sup>12</sup>, poza technologią Givlaari, we wskazaniu: ostra porfiria wątrobowa (AHP), refundacji nie podlega żadna substancja czynna.

#### Komentarz analityków

W katalogu produktów odrębnych zawartych w załączniku nr 1b do zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.)<sup>13</sup>, wskazano produkt rozliczeniowy: 5.52.01.0001525 Produkt leczniczy niezawarty w kosztach leczenia jawnej postaci ostrej porfirii wątrobowej (hemina ludzka) – w trybie ambulatoryjnym, w sytuacji konieczności zastosowania u świadczeniobiorcy produktu leczniczego stosowanego w leczeniu jawnej postaci ostrej porfirii wątrobowej (hemina ludzka). Ponadto w katalogu produktów do sumowania, zawartym w załączniku nr 1c ww. zarządzenia, wskazano produkt rozliczeniowy: 5.53.01.0001436 Produkt leczniczy niezawarty w kosztach świadczenia, w którym wyszczególniono heminę ludzką (ang. human hemin) w przypadku jawnej postaci ostrej porfirii wątrobowej.

W związku z tym, podanie heminy podlega finansowaniu podczas udzielania świadczeń w przypadku ostrej porfirii wątrobowej, w trybie hospitalizacji lub ambulatoryjnym. Warto podkreślić, że leczenie preparatami heminy nie podlega monitorowaniu, w związku z czym brak jest danych dotyczących jej skuteczności i bezpieczeństwa. Uniemożliwia to porównanie tej opcji terapeutycznej z ocenianą technologią.

### 5.2. Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa

#### 5.2.1. Analiza komunikatów bezpieczeństwa

Na stronie URPL<sup>14</sup>, na dzień 03.06.2025 r., nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania heminy ludzkiej.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<sup>15</sup> na dzień 03.06.2025 r. odnotowano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania heminy. Zidentyfikowano 457 przypadków zdarzeń niepożądanych, z czego 260 zakwalifikowano jako ciężkie (w tym 16 zgonów). Odnotowane zdarzenia niepożądane dotyczyły najczęściej (>70 przypadków):

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (206 przypadki), w tym: ból (24) oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia (17);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (157 przypadków), w tym: pozarejestacyjne stosowanie leku (95) oraz pominięcie dawki produktu (11);
- zaburzeń naczyniowych (79 przypadków), w tym: zapalenie żył (39) oraz zakrzepica (6);
- zaburzeń układu nerwowego (76 przypadków), w tym: ból głowy (19) oraz napad (13);
- wyników badań diagnostycznych (71 przypadków), w tym: zwiększony poziom ferrytyny w surowicy (13) oraz podwyższone ciśnienie krwi (6).

Powyższe zgłoszone zdarzenia niepożądane, znajdujące się w bazie FAERS, odnosiły się do stosowania heminy oraz heminy w połączeniu z innymi substancjami czynnymi m.in.: giwosyranem czy gabapentyną.

<sup>12</sup> Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r> [dostęp: 23.06.2025].

<sup>13</sup> Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadzenie-37\\_2024\\_DSOZ](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadzenie-37_2024_DSOZ) [dostęp: 29.05.2025].

<sup>14</sup> URPL <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych> [dostęp: 03.06.2025].

<sup>15</sup> FAERS <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/8eef7d83-7945-4091-b349-e5c41ed49f99/state/analysis> [dostęp: 03.06.2025].

---

W bazie EudraVigilance<sup>16</sup> na dzień 03.06.2025 r. odnotowano 222 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem heminy ludzkiej. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (>40 przypadków) dotyczyły:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (114 przypadków), w tym: nawrót choroby (29) oraz gorączka (15);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (94 przypadki), w tym: pozarejestacyjne stosowanie leku (69) oraz ekspozycja podczas ciąży (7);
- wyników badań diagnostycznych (63 przypadki), w tym: zwiększony poziom ferrytyny w surowicy (43) oraz nieprawidłowy poziom enzymów (27);
- zaburzenia naczyń krwionośnych (50 przypadków), w tym: zakrzepowe zapalenie żył (10) oraz słaby dostęp do żył (6).

W bazie VigiAccess<sup>17</sup> prowadzonej przez WHO, w dniu 03.06.2025 r. odnotowano 49 przypadków działań niepożądanych dotyczących heminy, takich jak:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (28 przypadków), w tym: nawrót choroby (16) oraz zgon (2);
- badania diagnostyczne (21 przypadki), w tym: nieprawidłowy poziom enzymów (16) czy zwiększony poziom ferrytyny w surowicy (16);
- urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (19 przypadków), w tym: pozarejestacyjne stosowanie leku (16) oraz chemiczne zapalenie żył (1);
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania (12 przypadków), w tym: przeciążenie żelazem (12).

---

<sup>16</sup> EudraVigilance <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 03.06.2025].

<sup>17</sup> VigiAccess <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 03.06.2025].

## 6 DOWODY NAUKOWE

### 6.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące odnalezionych na stronie *clinicaltrials.gov* badań klinicznych z zastosowaniem givosyranu przedstawia Tabela 12., znajdująca się w załączniku 9.1.

#### Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania informacji o badaniach klinicznych na stronie *clinicaltrials.gov*, odnaleziono 6 badań z zastosowaniem givosyranu, w leczeniu ostrej przerywanej porfirii (3 badania) i ostrej porfirii wątrobowej (3 badania). Pięć badań (w tym badanie rejestracyjne: NCT03338816, ENVISION) ma status zakończonych, a w przypadku 1 badania wciąż rekrutowani są pacjenci (ELEVATE). Wyniki na stronie *clinicaltrials.gov* zostały opublikowane w przypadku dwóch badań: NCT02949830 i NCT03338816. Dodatkowo odnaleziono program rozszerzonego dostępu do givosyranu dla pacjentów chorujących na AHP, który jest już zakończony ze względu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Givlaari. Badanie NCT04883905 (ELEVATE), stanowi badanie obserwacyjne w celu scharakteryzowania skuteczności i bezpieczeństwa givosyranu w leczeniu AHP, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Badanie rejestracyjne ENVISION było prowadzone również w Polsce.

### 6.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Givlaari (givosyran) we wskazaniu: w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniach 18–19.03.2025 roku, a zaktualizowano w dniu 03.06.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Kryteria włączenia publikacji do analizy**

|                | Kryterium włączenia badań                                                     | Kryterium wyłączenia badań                                                                                                                          |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja      | dorośli i młodzież w wieku od 12 lat chorzy na ostrą porfirię wątrobową (AHP) | populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia                                                                                               |
| Interwencja    | Givlaari (givosyran)                                                          | niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia                                                                                                      |
| Komparator     | brak ograniczeń                                                               |                                                                                                                                                     |
| Punkty końcowe | brak ograniczeń                                                               |                                                                                                                                                     |
| Typ badań      | poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności         |                                                                                                                                                     |
| Inne           | publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi             | publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i> |

Do przeglądu systematycznego nie włączono badań opisanych w raporcie analitycznym dotyczącym leku Givlaari, opracowanym na potrzeby tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2021<sup>18</sup>.

### 6.3 Opis badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 388 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełnia 30 publikacji. Zakwalifikowano 6 pozycji, z czego 4 przedstawiają wyniki z badania rejestracyjnego ENVISION, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo givosyranu w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (AHP). Jedna publikacja przedstawia wyniki z badania ALN-AS1-002, oceniającego długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność givosyranu, w leczeniu dorosłych pacjentów, chorujących na ostrą porfirię przerywaną (AIP). Jedna natomiast opisuje wyniki z badania przeprowadzonego w Japonii, w którym m.in. wzięło udział 3 pacjentów, którzy brali wcześniej udział w badaniu ENVISION. Opisano 4 publikacje przedstawiające: ostateczne wyniki z badania ENVISION (Kuter 2023<sup>19</sup>), jakość życia wśród pacjentów leczonych givosyranem w badaniu ENVISION (Wang 2022<sup>20</sup>), ocenę długoterminowych wyników z badania ALN-AS-002 (Sardh 2024<sup>21</sup>) oraz wyniki z badania klinicznego przeprowadzonego po wprowadzeniu givosyranu do obrotu w Japonii (Ozaki 2025<sup>22</sup>). Dwie pozostałe publikacje przedstawiają wyniki z badania ENVISION dla krótszych okresów obserwacji (Balwani 2020<sup>23</sup> i Ventura 2022<sup>24</sup>), w związku z tym odstąpiono od ich opisu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Zestawienie odnalezionych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa givosyranu w leczeniu porfirii wątrobowej**

| Publikacja                                                                                           | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ozaki 2025<br>Badanie<br>JRCT2071200074<br><u>Źródło finansowania:</u><br>Alynlam<br>Pharmaceuticals | <p><b>Cel:</b> badanie w ramach rozszerzonego dostępu, które przeprowadzono w czasie, gdy organy regulacyjne w Japonii rozważały dopuszczenie terapii do obrotu. Umożliwiło dostęp do leku Givlaari pacjentom z AHP, którzy mieli ograniczone lub brak dostępnych opcji terapeutycznych.</p> <p><b>Typ badania:</b> Jednoramienne badanie rozszerzonego dostępu. Badanie otwartej próby.</p> <p><b>Populacja:</b> Pacjenci w wieku powyżej 12 lat z rozpoznaniem jednego z czterech typów AHP, tj. AIP, HCP, VP lub ADP.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Udokumentowana diagnoza AIP, HCP, VP lub ADP.</li><li>• Odpowiedni dostęp żylny do pobrania próbek do badania, zgodnie z oceną badacza.</li></ul> | <p><b>Wyniki:</b></p> <p>Do badania przystąpiło 10 pacjentów, w tym trzech brało udział w badaniu ENVISION.</p> <p>U trzech pacjentów z badania ENVISION poziomy ALA i PBG w moczu były niskie na początku badania (odpowiednio 0,919 ± 0,297 mmol/mol i 2,168 ± 1,611 mmol/mol) i pozostawały niskie przez cały okres badania (odpowiednio 0,725 ± 0,731 mmol/mol i 2,336 ± 3,481 mmol/mol, w 6. miesiącu [n = 3] oraz 1,082 ± 0,853 mmol/mol i 1,409 ± 1,321 mmol/mol pod koniec badania [n = 2]). U siedmiu nowo włączonych pacjentów wyjściowe poziomy ALA i PBG w moczu były 6- i 102-krotnie wyższe (odpowiednio 203,287 ± 514,325 mmol/mol i 258,125 ± 655,154 mmol/mol) niż górne granice normy u zdrowych osób (ALA, 1,47 mmol/mol; PBG, 0,137 mmol/mol). Zarówno poziomy ALA, jak i PBG zmniejszyły się i pozostały niskie po leczeniu givosyranem (odpowiednio 1,760 ± 2,795 mmol/mol i 2,116 ± 3,893 mmol/mol w 6. miesiącu [n = 7] oraz 0,837 ± 0,222 mmol/mol i 0,830 ± 0,178 mmol/mol pod koniec badania [n = 3]).</p> |

<sup>18</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Givlaari (givosyran) we wskazaniu: ostra porfiria wątrobowa u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat*, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 007/2020, Warszawa, 19.02.2021 r. [https://bjp.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2020\\_007.pdf](https://bjp.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_007.pdf) [dostęp: 29.05.2025].

<sup>19</sup> D.J. Kuter et al., *Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial*. J Hepatol. 2023 Nov;79(5):1150-1158. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.013.

<sup>20</sup> B. Wang et al., *Disease burden in patients with acute hepatic porphyria: experience from the phase 3 ENVISION study*. Orphanet J Rare Dis. 2022 Aug 26;17(1):327. doi: 10.1186/s13023-022-02463-x.

<sup>21</sup> E. Sardh et al., *Long-term follow-up of givosiran treatment in patients with acute intermittent porphyria from a phase 1/2, 48-month open-label extension study*. Orphanet J Rare Dis. 2024 Oct 3;19(1):365. doi: 10.1186/s13023-024-03284-w.

<sup>22</sup> N.Ozaki et al., *Efficacy and safety of givosiran in Japanese patients with acute hepatic porphyria: clinical findings from an expanded access study*. Scientific Reports 15 (15321), 2025. doi: 10.1038/s41598-025-99526-3.

<sup>23</sup> M. Balwani et al., *Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria*. N Engl J Med. 2020 Jun 11;382(24):2289-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1913147.

<sup>24</sup> P. Ventura et al., *Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study*. Liver Int. 2022 Jan;42(1):161-172. doi: 10.1111/liv.15090.

| Publikacja | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdolny do zrozumienia, chętny i zdolny do spełnienia wymagań badania oraz do wyrażenia pisemnej świadomej zgody. W przypadku pacjentów, którzy nie osiągnęli wieku uprawniającego do wyrażenia zgody, opiekun prawny (opiekunowie prawni) musi (muszą) wyrazić świadomą zgodę, a pacjent powinien wyrazić zgodę zgodnie z lokalnymi wymogami.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Którakolwiek z poniższych ocen laboratoryjnych podczas badań przesiewowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ transaminaza alaninowa <math>&gt;2 \times</math> górna granica normy (ULN);</li> <li>◦ bilirubina całkowita (TBL) <math>&gt;1,5 \times</math> ULN. Pacjenci z podwyższonym TBL wtórnym do udokumentowanego zespołu Gilberta kwalifikowali się, jeśli TBL wynosiło <math>&lt;2 \times</math> ULN;</li> <li>◦ szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego <math>&lt;15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zgodnie ze wzorem <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> lub wzorem <i>Schwartz Bedside Formula</i>.</li> </ul> </li> <li>• Uczestnictwo obecnie w innym badaniu dotyczącym badanego urządzenia lub leku lub od zakończenia innego badania dotyczącego badanego urządzenia lub leku lub od otrzymania innego badanego środka upłynęło mniej niż 30 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy.</li> <li>• Obecność na aktywnej liście oczekujących na przeszczep wątroby.</li> <li>• Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C uprzednio zidentyfikowane na podstawie badań serologicznych.</li> <li>• Znane zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności.</li> <li>• Alergie na wiele leków w wywiadzie lub reakcja alergiczna na oligonukleotyd lub nacytylogalaktozaminę w wywiadzie.</li> <li>• Nietolerancja wstrzyknięć podskórnych w wywiadzie.</li> <li>• Jakikolwiek stan (np. obawy medyczne lub nadużywanie alkoholu lub substancji odurzających), który w opinii badacza sprawiłby, że pacjent nie nadawałby się do dawkowania lub który mógłby zakłócić zgodność z badaniem lub bezpieczeństwo pacjenta. Warunki te obejmowały znaczące aktywne i słabo kontrolowane (niestabilne) zaburzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, nerkowe lub psychiatryczne niezwiązane z porfirią, zidentyfikowane na podstawie kluczowych nieprawidłowości laboratoryjnych lub historii medycznej.</li> <li>• Nowotwór złośliwy w ciągu dwóch lat przed badaniem przesiewowym, z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka szyjki macicy in situ lub skutecznie leczonego raka przewodowego piersi.</li> <li>• Ciąża lub karmienie piersią u pacjentek.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 10 pacjentów: 3 – kontynuacja giwosyranu z badania ENVISION (wszyscy pacjenci pochodzili z Japonii).</p> <p><b>Interwencja:</b> giwosyran podawany podskórnie w dawce 2,5 mg/kg co miesiąc.</p> <p><b>Komparator:</b> brak.</p> | <p>Ataki porfirii zostały zgłoszone przez dwóch z 10 pacjentów, z których obaj uczestniczyli w badaniu ENVISION. W niniejszym badaniu jeden pacjent z AIP zgłosił jeden atak, a drugi z VP siedem ataków. Pacjent z jednym atakiem nie wymagał pilnej wizyty lekarskiej, ale pacjent z siedmioma atakami wymagał dwóch pilnych wizyt lekarskich. Żaden z ataków u żadnego z pacjentów nie wymagał hospitalizacji ani leczenia heminą. Wszystkie pozostałe ataki były leczone w ramach domowej opieki zdrowotnej. W badaniu ENVISION atak został zdefiniowany jako zdarzenie, które wymagało hospitalizacji, pilnej opieki lub wlewu heminy w domu. Gdy definicja ta została zastosowana do niniejszego badania, tylko jeden pacjent z siedmioma atakami porfirii w trakcie badania zostałby uznany za pacjenta z atakiem zgodnie z definicją badania ENVISION, tj. dwoma atakami, które wymagały pilnych wizyt lekarskich w okresie leczenia trwającym około 9 miesięcy. Żaden z siedmiu nowo włączonych pacjentów nie miał żadnych ataków.</p> <p>Ośmiu z 10 pacjentów (80%) zgłosiło pewną poprawę GPEQ (<i>Givosiran Patient Experience Questionnaire</i>), w tym wszyscy trzej pacjenci z badania ENVISION. Brak zmian lub minimalne pogorszenie zgłaszali tylko pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej giwosyranu. W przypadku poprawy QOL z perspektywy objawów i problemów fizycznych odsetek odpowiedzi w kategoriach „Dużo lepiej” lub „Lepiej” był nieco wyższy wśród nowo zrekrutowanych pacjentów niż wśród pacjentów z badania ENVISION, ale w przypadku poprawy QOL z perspektywy aspektów emocjonalnych i społecznych odsetek odpowiedzi w tych dwóch kategoriach był znacznie wyższy wśród pacjentów z badania ENVISION niż wśród nowo zrekrutowanych pacjentów.</p> <p>Co najmniej jedno TEAE wystąpiło u ośmiu z 10 pacjentów. Pięć TEAEs zostało uznanych przez badaczy za związane z badanym lekiem. Żadne z TEAEs nie było ciężkie i miały one łagodne lub umiarkowane nasilenie. Jednak jeden pacjent przerwał leczenie z powodu łagodnego łysienia, które zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem. Nie wystąpiły żadne zgony.</p> <p><b>Wnioski:</b> Pomimo różnic w definicji ataku między badaniem ENVISION a niniejszym badaniem, oba badania wykazują korzyści z leczenia giwosyranem. Oceny zadowolenia pacjentów były zwykle wyższe wśród kontynuujących leczenie pacjentów z badania ENVISION niż wśród nowo zrekrutowanych. Warto zauważyć, że pacjenci z badania ENVISION otrzymywali dłuższe leczenie (zakres, 41-45 miesięcy) i wydawali się zgłaszać większe korzyści niż nowo zrekrutowani pacjenci, którzy otrzymali od 5 do 9 miesięcy leczenia.</p> <p><b>Ograniczenia:</b> Badanie ma kilka ograniczeń, ponieważ zostało przeprowadzone w celu zapewnienia rozszerzonego dostępu, więc rygorystyczna ocena była trudna. Nie przeprowadzono wywiadów w celu oceny występowania i nasilenia objawów i ataków AHP przed podaniem giwosyranu. Ponadto nie przeprowadzono ujednoliconej oceny innych czynników wpływających na objawy i QOL podczas leczenia giwosyranem; jednak wyniki GPEQ sugerują, że stan zdrowia wielu kontynuujących i nowych pacjentów poprawił się po otrzymaniu leku.</p> |

| Publikacja                                                                                                                    | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                               | <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane.</li> <li>• Zmiany poziomu ALA i PBG w moczu (po 6 miesiącach badania).</li> <li>• Liczba ataków porfirii.</li> <li>• Przyjmowanie heminy zgłaszane przez pacjentów.</li> <li>• HRQoL oceniana na podstawie zmian w kwestionariuszu GPEQ (ang. <i>Givosiran Patient Experience Questionnaire</i>).</li> </ul> <p><b>Okres obserwacji:</b> od 7 do 11 miesięcy.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>Sardh 2024<br/>Badanie<br/>ALN-AS1-002<br/>NCT02949830<br/><b>Źródło finansowania:</b><br/>Alnylam<br/>Pharmaceuticals</p> | <p><b>Cel:</b> Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności givosyranu wśród dorosłych pacjentów chorujących na ostrą porfirię przerywaną (AIP).</p> <p><b>Typ badania:</b> Jednoramienne badanie fazy I/II.</p> <p><b>Populacja:</b> Pacjenci w wieku 18–65 lat, chorujący na AIP z potwierdzoną mutacją w genie <i>HMBS</i>, z <math>\geq 2</math> atakami w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem I fazy badania lub otrzymujący profilaktykę heminą na początku badania.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ukończenie i tolerancja badanego leku w części C badania ALN-AS1-001.</li> <li>• Brak zaplanowanego schematu podawania heminy w celu zapobiegania atakom porfirii podczas badań kwalifikacyjnych.</li> <li>• Kobiety: ujemny wynik testu ciążowego, niekarmienie piersią i stosowanie antykoncepcji 14 dni przed podaniem pierwszej dawki, przez cały okres udziału w badaniu i przez 90 dni po podaniu ostatniej dawki leku.</li> <li>• Spełnienie wymogów i wyrażenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AIAT <math>\geq 2,0 \times</math> GGN lub bilirubina całkowita <math>\geq 2</math> mg/dl (z wyj. zespołu Gilberta).</li> <li>• eGFR <math>\leq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li> <li>• Historia alergii na wiele leków lub reakcji alergicznej na oligonukleotydy/GalNAc.</li> <li>• Przyjmowanie badanego środka innego niż ALN-AS1 lub obserwacja w ramach innego badania klinicznego na 90 dni przed podaniem badanego leku.</li> <li>• Inne schorzenia lub choroby współistniejące, które w opinii w opinii badacza, mogłyby zakłócać zgodność z badaniem lub interpretację danych.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 16 pacjentów: 12 – kontynuacja givosyranu, 4 – crossover z placebo na givosyran.</p> <p><b>Interwencja:</b> givosyran podawany podskórnie; początkowo w dawce 2,5 mg/kg m.c. raz w miesiącu/ 5,0 mg/kg m.c. raz w miesiącu lub co 3 miesiące, następnie 2,5 mg/kg raz w miesiącu.</p> <p><b>Komparator:</b> brak.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane.</li> </ul> | <p><b>Wyniki:</b></p> <p>U 16 (100%) pacjentów zgłoszono zdarzenia niepożądane, a większość z nich miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. 7 (44%) leczonych doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęstszym AE związanym z leczeniem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Dwóch pacjentów przerwało leczenie i wycofało się z badania: 1 pacjent z powodu SAE w postaci wstrząsu anafilaktycznego, a drugi pacjent z powodu braku wyraźnej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>U pacjentów z grupy crossover placebo-givosyran, średni złożony AAR zmniejszył się z 20,2 (SEM: 5,7) podczas okresu wstępnego badania fazy 1 do 0,4 (SEM: 0,3), co wskazuje na 98% redukcję rocznego wskaźnika napadów. U pacjentów kontynuujących leczenie givosyranem, średni AAR zmniejszył się z 16,2 (SEM: 4,1) do 0,6 (0,2), co odzwierciedla 97% redukcję.</p> <p>Wszyscy leczeni (100%) byli wolni od ataków porfirii w miesiącach 3–36 i stan ten utrzymywał się do końca badania.</p> <p>W grupie placebo-givosyranu obserwowano 99% spadek średniego rocznego użycia heminy, z 35,7 (SEM: 5,5) do 0,4 (SEM: 0,4). W grupie kontynuacji givosyranu obserwowano 95% spadek średniego rocznego użycia heminy, z 32,4 (SEM: 8,7) do 1,5 (SEM: 0,9) dni/rok.</p> <p>Mediana poziomów ALA w moczu spadła z 15,8 mmol/mol Cr do 1,0 mmol/mol Cr w 48. miesiącu OLE, co stanowi redukcję mediany o 95% (GGN dla ALA, 1,47 mmol/mol Cr). Mediana poziomów PBG w moczu spadła z 48,0 mmol/mol Cr na do 1,0 mmol/mol Cr w 48. miesiącu OLE, co stanowi medianę redukcji o 98% (GGN dla PBG, 0,14 mmol/mol Cr).</p> <p>Średni wynik EQ-VAS wzrósł z 68,9 (SD: 20,9) na początku badania do 84,4 (SD: 22,4) w 48. miesiącu OLE, co stanowi średnią poprawę o 15,8 (SD: 13,7) punktu, wskazując średnią poprawę o 30%. Średni wynik EQ-5D-5L, który wzrósł z 0,81 (SD: 0,11) na początku badania do 0,88 (SD: 0,11) w 48. miesiącu OLE, co stanowi średnią poprawę o 0,04 (SD: 0,09) punktu (średnia poprawa o 4,5% od początku badania).</p> <p><b>Wnioski:</b> Wyniki z 48. miesięcznego okresu obserwacji wśród pacjentów chorujących na AIP leczonych givosyranem, wskazały na: akceptowalne bezpieczeństwo, trwałe odpowiedzi kliniczne i poprawę wyników oceny jakości życia.</p> <p><b>Ograniczenia:</b> nieliczna populacja (16 osób), badanie prowadzone metodą otwartej próby, nie przeprowadzono formalnych analiz statystycznych, a dane podsumowano statystykami opisowymi.</p> |

| Publikacja                                                                                                                          | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiany poziomu ALA i PBG w moczu.</li> <li>• Częstość występowania i charakterystyka napadów porfirii (ataki prowadzące do hospitalizacji, pilne wizyty lekarskie lub stosowanie heminy dożylniej w domu).</li> <li>• Zmiana liczby podawanych dawek heminy.</li> <li>• HRQoL oceniana na podstawie zmian w kwestionariuszu EQ-5D-5L i wyników EQ-VAS.</li> </ul> <p><b>Okres obserwacji:</b> do 48 miesięcy.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><i>Kuter 2023</i><br/>Badanie<br/>NCT03338816<br/>(ENVISION)<br/><b>Źródło finansowania:</b><br/>Alnylam<br/>Pharmaceuticals</p> | <p><b>Cel:</b> Ocena bezpieczeństwa i skuteczności givosyranu wśród pacjentów chorujących na ostrą porfirię wątrobową (AHP).</p> <p><b>Typ badania:</b> Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie kliniczne III fazy.</p> <p><b>Populacja:</b> Pacjenci w wieku <math>\geq 12</math> lat, chorujący na AHP z potwierdzoną mutacją genetyczną lub kryteriami biochemicznymi i klinicznymi zgodnymi z AHP i <math>\geq 2</math> atakami porfirii (wymagającymi hospitalizacji, pilnej wizyty u lekarza lub leczenia dożylnym podaniem heminy w domu) w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 12</math> lat.</li> <li>• Potwierdzona ostra porfiria wątrobową (ostra porfiria przerywana, dziedziczna korporporfiria, porfiria mieszana, porfiria z niedoborem dehidratazy kwasu aminolewulinowego).</li> <li>• Podwyższony poziom PBG lub ALA w moczu/ osoczu w ciągu ostatniego roku.</li> <li>• Co najmniej 2 udokumentowane ataki porfirii w ciągu ostatnich 6 miesięcy.</li> <li>• Chęć przerwania lub nierozpoczęcia stosowania profilaktycznej heminy w trakcie badania.</li> <li>• Kobiety: ujemny wynik testu ciążowego, niekarmienie piersią i stosowanie antykoncepcji.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.</li> <li>• Przewidywany przeszczep wątroby.</li> <li>• Historia alergii na wiele leków lub nietolerancji wstrzyknięć podskórnych.</li> <li>• Aktywne zakażenie wirusem HIV, HCV lub HBV.</li> <li>• Historia nawracającego zapalenia trzustki.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b><br/><u>Faza podwójnie zaślepienia:</u> 94 pacjentów: 48 – ramię givosyranu, 46 – ramię placebo.<br/><u>Faza OLE:</u> 93 pacjentów – givosyran.</p> <p><b>Interwencja:</b> givosyran podawany podskórnie w dawce:<br/><u>Faza podwójnie zaślepienia:</u> 2,5 mg/kg m.c. raz w miesiącu.<br/><u>Faza OLE:</u> 2,5 lub 1,25 mg/kg m.c. <math>\geq 6</math> miesięcy, następnie 2,5 mg/kg m.c.</p> <p><b>Komparator:</b></p> | <p><b>Wyniki:</b><br/>Zdarzenia niepożądane zgłoszono u 97% pacjentów, a większość miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. 37% (35/94) pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia i nudności. 39% pacjentów doświadczyło co najmniej jednej reakcji w miejscu wstrzyknięcia i u wszystkich tych pacjentów (z wyjątkiem jednego) reakcje miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. 4 pacjentów przerwało leczenie z powodu AE związanych z leczeniem, które obejmowały: podwyższony poziom homocysteiny we krwi, reakcję w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie trzustki, nadwrażliwość na lek i nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych. Podczas OLE wystąpił jeden zgon spowodowany rozwarstwieniem aorty, który uznano za niezwiązany z badanym lekiem</p> <p>U pacjentów w grupie otrzymującej givosyran mediana AAR wyniosła 1,0 w 6-miesięcznym okresie podwójnie ślepej próby, a w OLE mediana AAR była równa 0,4. W grupie <i>crossover</i> placebo mediana AAR zmniejszyła się z 10,7 w okresie podwójnie ślepej próby do 0,9 w OLE. W ramieniu givosyranu 67% pacjentów było wolnych od ataków w miesiącach 3–6., a 86% w miesiącach 33–36. W ramieniu <i>crossover</i> placebo 24% pacjentów było wolnych od ataków w miesiącach 3–6, a 92% w miesiącach 33–36.</p> <p>Od okresu podwójnie ślepej próby do okresu OLE, mediana rocznej liczby dni stosowania heminy pozostawała niska w grupie otrzymującej givosyran (0–0,4), a zmniejszyła się o 97% w grupie placebo (od 16,2 do 0,4). Odsetek pacjentów bez potrzeby stosowania heminy podczas OLE wynosił 49% w obu grupach leczenia. W analizie <i>post hoc</i>, odsetek ataków niewymagających stosowania heminy pod koniec okresu podwójnie ślepej próby wynosił 24% w ramieniu givosyranu i 7% w ramieniu placebo <i>crossover</i>, a następnie zmieniał się w obu grupach podczas OLE (ciągły givosyran: 8–42%; placebo <i>crossover</i>: 7–43%).</p> <p>Pacjenci leczeni givosyranem zgłaszali dalszą poprawę zdrowia fizycznego i psychicznego, ocenianą w kwestionariuszu SF-12 (PCS i MCS) oraz wyniki poszczególnych domen. Od wartości wyjściowej do 6. i 36. miesiąca, wyniki PCS w ramieniu givosyranu poprawiły się o odpowiednio 5,1 i 8,6 punktu, a wyniki MCS poprawiły się o 3,6 i 8,1 punktu. W grupie placebo wyniki PCS poprawiły się o 1,7 i 9,4 punktu, a wyniki MCS poprawiły się o 0,4 i 3,2 punktu. Ciągłą poprawę po leczeniu givosyranem zaobserwowano również w średnich wynikach dla kwestionariusza EQ-5D (EQ-VAS). Średnie zmiany od wartości wyjściowej w 6. i 36. miesiącu wynosiły odpowiednio 5,2 i 18,9 w grupie otrzymującej givosyran oraz odpowiednio -1,3 i 9,9 w grupie <i>crossover</i> placebo.</p> <p><b>Wnioski:</b> Ostateczne wyniki z głównego badania rejestracyjnego ENVISION oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo givosyranu w leczeniu pacjentów z AHP wskazały na: akceptowalne bezpieczeństwo, zmniejszenie liczby napadów oraz konieczności przyjmowania heminy oraz poprawę wyników oceny jakości życia.</p> |

| Publikacja                                                                                                            | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                       | <p>Faza podwójnie zaślepiona: placebo.</p> <p>Faza OLE: brak.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane.</li> <li>• Roczny wskaźnik napadów porfirii (AAR) (ataków prowadzących do hospitalizacji, pilnych wizyt lekarskich lub stosowania heminy dożyłnej w domu).</li> <li>• Zmiany poziomu ALA, PBG i ALAS1 mRNA w moczu.</li> <li>• Zmiana liczby podawanych dawek heminy.</li> <li>• HRQoL oceniana na podstawie zmian w kwestionariuszu EQ-5D-5L i wyników EQ-VAS.</li> </ul> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p>Faza podwójnie zaślepiona: 6 miesięcy.</p> <p>Faza OLE: od 6. do 36. miesiąca.</p> <p>Data zakończenia: 31.05.2021 r.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Wang 2022<br/>NCT03338816<br/>(ENVISION)</p> <p><b>Źródło finansowania:</b></p> <p>Alnylam<br/>Pharmaceuticals</p> | <p><b>Cel:</b> Analiza wyjściowego nasilenia AHP (przewlekłych objawów między atakami, chorób współistniejących, leków, powikłań związanych z leczeniem heminą i jakości życia) oraz ocena wpływu leczenia givosyranem na jakości życia.</p> <p><b>Typ badania:</b> Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne III fazy.</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <p>Faza podwójnie zaślepiona: 94 pacjentów: 48 – ramię givosyranu, 46 – ramię placebo.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p>Faza podwójnie zaślepiona: 6 miesięcy.</p> <p>Faza OLE: od 6. do 24. miesiąca.</p>                                                                                          | <p><b>Wyniki:</b></p> <p>Na początku badania 52% pacjentów doświadczało przewlekłych objawów, definiowanych jako objawy między atakami codziennie lub przez większość dni. Przewlekłe objawy obejmowały nudności, zmęczenie i ból. Opioidowe leki przeciwbólowe były stosowane codziennie lub przez większość dni między atakami u 29% pacjentów. Średni dzienny wynik najgorszego zmęczenia wynosił powyżej 4, w skali od 0 do 10, w obu grupach leczenia. U dużej części pacjentów występowały choroby współistniejące, w tym neuropatia obwodowa (czuciowa: 19%, ruchowa 22%, autonomiczna: 3%), nadciśnienie tętnicze, choroby wątroby i nerek oraz zaburzenia psychiczne. Ogólne wskaźniki depresji, lęku i bezsenności wynosiły odpowiednio 27%, 23% i 18%. Średni wynik dla SF-12 MCS był niższy (40,9) niż norma populacyjna (50,0), co sugeruje, że AHP ma negatywny wpływ na zdrowie psychiczne.</p> <p>U pacjentów leczonych givosyranem potwierdzono zmniejszenie bólu i zużycia leków przeciwbólowych zarówno podczas ataków, jak i między nimi w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Osoby przypisane do ramienia givosyranu wykazywały mniejszą liczbę dni z codziennymi najgorszymi wynikami bólu powyżej wartości wyjściowej i 50% mniej dni z silnym bólem w okresach wolnych od ataków w porównaniu z osobami w grupie placebo (odsetek dni z wynikiem bólu <math>\geq 7</math>: 7% vs 12%). Opioidowe leki przeciwbólowe były stosowane podczas napadów przez 73% pacjentów w ramieniu givosyranu i 85% pacjentów w ramieniu placebo. Leczenie givosyranem wiązało się również z poprawą jakości życia, zgodnie z kwestionariuszem SF-12 PCS. W fazie OLE wyniki SF-12 PCS wzrosły o odpowiednio 10,0 i 8,9 punktu w ramieniu placebo crossover i givosyranu.</p> <p><b>Wnioski:</b> AHP stanowi poważnie obciążającą chorobę, a wyniki badania potwierdzają skuteczność givosyranu w leczeniu ostrych i przewlekłych objawów porfirii.</p> <p><b>Ograniczenia:</b> analiza <i>post hoc</i>, brak początkowo zdefiniowanych, formalnych analiz statystycznych.</p> |

Cr - kreatynina

SEM – błąd standardowy średniej (ang. *standard error of the mean*)

OLE – okres przedłużenia metodą otwartej próby (ang. *open-label extension period*)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł wskazanych powyżej.

---

Zgodnie z wynikami badania ALN-AS1-002 mediana poziomów ALA w moczu spadła z 15,8 mmol/mol Cr do 1,0 mmol/mol Cr w 48. miesiącu, co stanowi medianę redukcji o 95%. Mediana poziomów PBG w moczu spadła z 48,0 mmol/mol Cr na do 1,0 mmol/mol Cr w 48. miesiącu, co stanowi medianę redukcji o 98%. Dane z badania ALN-AS1-002 sugerują podobną skuteczność givosyranu do tej wykazanej w badaniu ENVISION (w badaniu ENVISION mediana redukcji dla ALA wynosiła 86% i 84% odpowiednio w okresie DB (6 miesięcy) i OLE (do 36 miesięcy), a mediana redukcji dla PBG wynosiła 91% i 78% odpowiednio w okresie DB i OLE).

W badaniu ALN-AS1-002 średni AAR zmniejszył się z 20,2 do 0,4, co wskazuje na 98% redukcję rocznego wskaźnika napadów. U pacjentów kontynuujących leczenie givosyranem, średni AAR zmniejszył się z 16,2 do 0,6, co odzwierciedla 97% redukcję, co sugeruje podobne wyniki do badania rejestracyjnego (w badaniu ENVISION mediana AAR wyniosła 1,0 w 6-miesięcznym okresie podwójnie ślepej próby, a w OLE mediana AAR była równa 0,4). W badaniu ALN-AS1-002 średni wynik EQ-VAS wzrósł z 68,9 na początku badania do 84,4 w 48. miesiącu OLE, co stanowi średnią poprawę o 15,8 punktu. Odnotowane w badaniu rejestracyjnym średnie zmiany EQ-VAS od wartości wyjściowej w 6. i 36. miesiącu wynosiły odpowiednio 5,2 i 18,9 w grupie otrzymującej givosyran. Średnia zmiana w 36. miesiącu w badaniu ENVISION była o kilka punktów wyższa niż zmiana w 48. miesiącu w badaniu ALN-AS1-002. Różnica w okresie obserwacji utrudnia porównanie wyników dotyczących jakości życia.

W badaniu JRCT2071200074 co najmniej jedno TEAE wystąpiło u 80% pacjentów. Żadne z TEAEs nie było ciężkie i nie wystąpiły zgony. W badaniu ALN-AS1-002 u 100% pacjentów zgłoszono zdarzenia niepożądane, z czego 44% leczonych doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. W badaniu ENVISION zdarzenia niepożądane zgłoszono u 97% pacjentów, a 37% pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia i nudności. Przedstawiony profil bezpieczeństwa Givlaari różnił się w zależności od badania, co może wynikać między innymi z różnych wielkości badanych prób czy innych okresów obserwacji.

## 6.4 Podsumowanie materiału dowodowego

W wyniku wyszukiwania informacji o badaniach klinicznych na stronie *clinicaltrials.gov*, odnaleziono 6 badań z zastosowaniem givosyranu, w leczeniu ostrej przerywanej porfirii (3 badania) i ostrej porfirii wątrobowej (3 badania). Pięć badań (w tym badanie rejestracyjne) ma status zakończonych, a w przypadku 1 badania wciąż rekrutowani są pacjenci. Jedno z badań stanowiło program rozszerzonego dostępu do givosyranu dla pacjentów chorujących na AHP, natomiast zostało już zamknięte ze względu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Givlaari. Badanie ELEVATE stanowi badanie obserwacyjne w celu scharakteryzowania skuteczności i bezpieczeństwa givosyranu oraz innych zatwierdzonych terapii w leczeniu AHP, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Badanie rejestracyjne było prowadzone również w Polsce.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 388 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełnia 30 publikacji. Zakwalifikowano 6 pozycji, z czego 4 przedstawiają wyniki z badania rejestracyjnego ENVISION, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo givosyranu w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (AHP). Jedna publikacja przedstawia wyniki z badania ALN-AS1-002, oceniającego długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność givosyranu, w leczeniu dorosłych pacjentów, chorujących na ostrą porfirię przerywaną (AIP). Jedna natomiast opisuje wyniki z badania przeprowadzonego w Japonii, w którym m.in. wzięło udział 3 pacjentów, którzy brali wcześniej udział w badaniu ENVISION. Opisano 4 publikacje przedstawiające: ostateczne wyniki z badania ENVISION, jakość życia wśród pacjentów leczonych givosyranem w badaniu ENVISION, ocenę długoterminowych wyników z badania ALN-AS1-002 oraz wyniki z badania klinicznego przeprowadzonego po wprowadzeniu givosyranu do obrotu w Japonii.

W badaniu ALN-AS1-002, u 100% pacjentów zgłoszono zdarzenia niepożądane. 7 (44%) leczonych doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Dwóch pacjentów przerwało leczenie i wycofało się z badania: z powodu SAE (1 pacjent) i braku wyraźnej odpowiedzi na leczenie (1 pacjent). W ramieniu *crossover* placebo-givosyran, średni złożony AAR zmniejszył się z 20,2 do 0,4, co wskazuje na 98% redukcję rocznego wskaźnika napadów. U pacjentów kontynuujących leczenie givosyranem, średni AAR zmniejszył się z 16,2 do 0,6, co odzwierciedla 97% redukcję. Wszyscy leczeni byli wolni od ataków porfirii w miesiącach 3–

36. i stan ten utrzymywał się do końca badania. W grupie placebo-giwosyranu obserwowano 99% spadek średniego rocznego użycia heminy, z 35,7 do 0,4. W grupie kontynuacji giwosyranu obserwowano 95% spadek średniego rocznego użycia heminy, z 32,4 do 1,5 dni/rok. Średni wynik EQ-VAS wzrósł z 68,9 do 84,4, co stanowi średnią poprawę o 15,8 punktu. Średni wynik EQ-5D-5L wzrósł z 0,81 do 0,88, co stanowi średnią poprawę o 0,04 punktu.

Ostateczne wyniki z głównego badania rejestracyjnego ENVISION wskazały na: akceptowalne bezpieczeństwo, zmniejszenie liczby napadów porfirii oraz konieczności przyjmowania heminy, a także poprawę wyników oceny jakości życia. Podczas OLE wystąpił jeden zgon spowodowany rozwarstwieniem aorty, który uznano za niezwiązany z lekiem. U pacjentów w grupie giwosyranu mediana AAR wyniosła 1,0 w okresie podwójnie ślepej próby, a w OLE 0,4. W grupie *crossover* placebo mediana AAR zmniejszyła się z 10,7 w okresie podwójnie ślepej próby, do 0,9 w OLE. W ramieniu giwosyranu 86% pacjentów było wolnych od ataków w miesiącach 33–36. W ramieniu *crossover* placebo 92% pacjentów było wolnych od ataków w miesiącach 33–36. Odsetek pacjentów bez potrzeby stosowania heminy podczas OLE wynosił 49% w obu grupach leczenia. Od wartości wyjściowej do 6. i 36. miesiąca, wyniki PCS w ramieniu giwosyranu poprawiły się o odpowiednio 5,1 i 8,6 punktu, a wyniki MCS poprawiły się o 3,6 i 8,1 punktu. W grupie placebo wyniki PCS poprawiły się o 1,7 i 9,4 punktu, a wyniki MCS poprawiły się o 0,4 i 3,2 punktu. Poprawę zaobserwowano również w średnich wynikach dla kwestionariusza EQ-5D (EQ-VAS). Średnie zmiany od wartości wyjściowej w 6. i 36. miesiącu wynosiły odpowiednio 5,2 i 18,9 w grupie otrzymującej giwosyran oraz odpowiednio -1,3 i 9,9 w grupie *crossover* placebo.

Zgodnie z wynikami z publikacji Wang 2022, na początku badania ENVISION 52% pacjentów doświadczało przewlekłych objawów (objawy między atakami codziennie/ przez większość dni), tj. nudności, zmęczenie i ból. Średni wynik dla SF-12 MCS był niższy (40,9) niż norma populacyjna (50,0), co sugeruje, że AHP ma negatywny wpływ na zdrowie psychiczne. U pacjentów leczonych giwosyranem potwierdzono zmniejszenie bólu i zużycia leków przeciwbólowych zarówno podczas ataków, jak i między nimi w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Osoby przypisane do ramienia giwosyranu wykazywały mniejszą liczbę dni z codziennymi najgorszymi wynikami bólu powyżej wartości wyjściowej i 50% mniej dni z silnym bólem w okresach wolnych od ataków, w porównaniu z osobami w grupie placebo (odsetek dni z wynikiem bólu  $\geq 7$ : 7% vs 12%). Opioidowe leki przeciwbólowe były stosowane podczas napadów przez 73% pacjentów w ramieniu giwosyranu i 85% pacjentów w ramieniu placebo. Leczenie giwosyranem wiązało się również z poprawą jakości życia, zgodnie z kwestionariuszem SF-12 PCS. W fazie OLE wyniki SF-12 PCS wzrosły o odpowiednio 10,0 i 8,9 punktu w ramieniu placebo *crossover* i giwosyranu.

Zgodnie z wynikami z publikacji Ozaki 2025 zarówno poziomy ALA, jak i PBG zmniejszyły się i pozostały niskie po leczeniu giwosyranem (odpowiednio  $1,760 \pm 2,795$  mmol/mol i  $2,116 \pm 3,893$  mmol/mol w 6. miesiącu [ $n = 7$ ] oraz odpowiednio  $0,837 \pm 0,222$  mmol/mol i  $0,830 \pm 0,178$  mmol/mol pod koniec badania [ $n = 3$ ]). Ataki porfirii zostały zgłoszone przez dwóch z 10 pacjentów, z których obaj uczestniczyli w badaniu ENVISION. W niniejszym badaniu jeden pacjent z AIP zgłosił jeden atak, a drugi z VP siedem ataków. Żaden z ataków u żadnego z pacjentów nie wymagał hospitalizacji ani leczenia heminą. Żaden z siedmiu nowo włączonych pacjentów nie miał żadnych ataków. Ośmiu z 10 pacjentów (80%) zgłosiło pewną poprawę GPEQ, w tym wszyscy trzej pacjenci z badania ENVISION. Co najmniej jedno TEAE wystąpił u ośmiu z 10 pacjentów. Pięć TEAEs zostało uznanych przez badaczy za związane z badanym lekiem. Żadne z TEAEs nie było ciężkie i miały one łagodne lub umiarkowane nasilenie. Nie wystąpiły żadne zgony.

## 7 DANE Z INNYCH KRAJÓW

Podczas przeprowadzania przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 publikacje dotyczące analizy danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo giwosyranu oraz jakość życia pacjentów. Analiza dotyczyła pacjentów z Włoch oraz Niemiec.

Tabela 11. Ocena efektywności giwosyranu w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej w innych krajach

| Publikacja                                                            | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Guida 2024</b><br/><b>Włochy</b><br/><a href="#">Link</a></p>   | <p><b>Metodyka:</b> Jednoośrodkowe badanie retrospektywne, którego celem było zebranie danych klinicznych i biologicznych pacjentów z rozpoznaniem ostrej porfirii przerywanej, leczonych giwosyranem od 2020 roku. W badaniu brano pod uwagę dorosłych pacjentów (powyżej 18 roku życia), którzy byli leczeni giwosyranem zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego oraz zgodnie z ChPL. Ze względu na retrospektywny charakter badania schematy leczenia oraz edukacja pacjentów nie były ujednolicone ani standaryzowane – każdy przypadek prowadzony był indywidualnie, a więc nie wszyscy pacjenci otrzymywali identyczne instrukcje postępowania lub dawki leku.</p> <p>Parametry skuteczności (ALA, PBG) oraz parametry związane z funkcjonowaniem nerek (kreatynina w surowicy, eGFR) zostały pozyskane z dokumentacji medycznej na początku leczenia, po 6 i 12 miesiącach leczenia oraz podczas ostatniej wizyty kontrolnej. Skuteczność oceniano poprzez porównanie wartości wyjściowych z ostatnią dostępną wartością w okresie badania. Oceniano również średni roczny wskaźnik ataków – przed i po rozpoczęciu leczenia.</p> <p>W celu oceny bezpieczeństwa leczenia monitorowano parametry związane z funkcją wątroby (AST i ALT) – na początku badania oraz przy ostatniej kontroli.</p> <p>Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy: SF-12v1 w wersji włoskiej, <i>Brief Pain Inventory</i> (BPI) oraz <i>Brief Fatigue Inventory</i> (BFI).</p> <p><b>Populacja:</b> Do badania włączono 11 pacjentów z AIP, w przeważającej części kobiety (n = 10; 90%). Średni wiek wystąpienia choroby wynosił 37 lat (SD: 8 lat). Wszyscy pacjenci byli leczeni giwosyranem w dawce 2,5 mg/kg. Średni czas obserwacji podczas leczenia wynosił 16 miesięcy (SD: 5 miesięcy).</p> <p><b>Wyniki:</b></p> <p><b>W zakresie skuteczności:</b> Średnia (<math>\pm</math>SD) roczna częstość ataków przed rozpoczęciem leczenia wynosiła <math>7 \pm 3</math>. Od rozpoczęcia leczenia giwosyranem do czasu badania każdy pacjent był wolny od ostrego napadu. Leczenie giwosyranem spowodowało spadek poziomu ALA w moczu u dziewięciu pacjentów (82%) oraz poziomów PBG w moczu u wszystkich pacjentów (100%). Średni procentowy spadek poziomu ALA w moczu w porównaniu do wartości początkowej wyniósł 71,6% (SD: 21,4%). Średni procentowy spadek poziomu PBG w moczu w porównaniu do wartości początkowej wyniósł 75,0% (SD: 21,7%). Poziom kreatyniny w surowicy oraz eGFR u wszystkich badanych mieścił się w normie (0,5–1,2 mg/dL).</p> <p><b>W zakresie bezpieczeństwa:</b> Podczas leczenia parametry funkcji wątroby wszystkich pacjentów pozostawały w normie. Żaden pacjent nie przerwał leczenia.</p> <p><b>W zakresie jakości życia:</b> Dostępne były dane 6 pacjentów. Średnie wyniki MCS i PCS z kwestionariusza SF-12v1 wykazały poprawę jakości życia pacjentów w czasie. Dla komponentu PCS zmiana w wynikach po 6-miesięcznym okresie obserwacji wykazała istotność statystyczną (<math>p = 0,001</math>). Średnie wyniki z kwestionariuszy BPI i BFI po 6-miesięcznym okresie obserwacji wykazały tendencję do poprawy wyników.</p> <p><b>Ograniczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niewielka próba.</li> <li>• Niewystarczające dane dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania giwosyranu – brak informacji o występujących zdarzeniach niepożądanych.</li> </ul> |
| <p><b>Kubisch 2024</b><br/><b>Niemcy</b><br/><a href="#">Link</a></p> | <p><b>Metodyka:</b> Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej wśród pacjentów z AIP leczonych giwosyranem. Pacjenci kwalifikujący się do badania musieli mieć co najmniej 18 lat i posiadać diagnozę AHP potwierdzoną przez lekarza specjalistę, wykazywać poziomy ALA i PBG w moczu <math>\geq 4</math> razy wyższe niż górna granica normy (ULN) oraz mieć objawy wywołane porfirią. Początkowa dawka giwosyranu wynosiła 2,5 mg/kg u 25 z 28 pacjentów. Dla trzech pacjentów, którzy obawiali się działań niepożądanych leku, postanowiono zastosować podejście stopniowego zwiększania dawki (początkowa dawka 1,25 mg/kg). Przed każdym podaniem leku od pacjentów pobierano próbki do oceny parametrów moczu i krwi. Jakość życia oceniano co 6 miesięcy przez co najmniej rok (z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L oraz oceny nasilenia zmęczenia [FAS]).</p> <p><b>Populacja:</b> W badaniu wzięło udział 28 pacjentów leczonych w latach 2018–2024. Pacjenci zostali podzieleni na 4 grupy w zależności od charakterystyki ich porfirii (sporadyczne ataki – 13 osób, pacjenci wysoce objawowi – 5 osób, profilaktyczne leczenie heminą – 5 osób, nawracające ataki – 5 osób). Średni czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia wynosił 9,2 roku (zakres w miesiącach: 1–324), a średni czas leczenia wynosił 30 miesięcy (zakres: 3–68).</p> <p><b>Wyniki:</b></p> <p><b>W zakresie skuteczności:</b> Po 6 miesiącach leczenia poziom ALA u wszystkich pacjentów spadł poniżej <math>2 \times</math> ULN, a 60% pacjentów osiągnęło poziom PBG poniżej <math>2 \times</math> ULN (<math>p &lt; 0,001</math>). W zakresie biochemii nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wynikach pomiędzy podgrupami (<math>p &gt; 0,05</math>).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Publikacja | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <p>U 75% pacjentów odnotowano poprawę klinicznych objawów choroby. Wykazano istotną statystycznie różnicę między wynikami AAR: przed leczeniem 2,9 (zakres: 0–12,0) vs po leczeniu giwosyranem 0,45 (zakres: 0–3,0), <math>p &lt; 0,01</math>. W trakcie obserwacji dziewięciu pacjentów doświadczyło drobnych epizodów chorobowych, trzech pacjenci wymagali infuzji heminy. Zauważono zależność między sukcesem klinicznym a krótszym okresem pomiędzy diagnozą a rozpoczęciem leczenia (<math>r = -0,522</math>, <math>p = 0,0061</math>).</p> <p><u>W zakresie bezpieczeństwa:</u> Dwóch pacjentów zaprzestało leczenia przed upływem 6 miesięcy z powodu zmęczenia, które było częstym działaniem niepożądanym. Stwierdzono łagodne podwyższenie enzymów wątrobowych (AST lub ALT <math>&lt; 1,5 \times</math> ULN, 15,4%) oraz zmniejszenie poziomu eGFR – 11,5%. Żadne z występujących działań niepożądanych nie były uznane za zagrażające życiu.</p> <p><u>W zakresie jakości życia:</u> Wszystkie wskaźniki jakości życia związanej ze zdrowiem (HR-QoL) pacjentów poprawiły się po leczeniu giwosyranem, w tym zdrowie psychiczne (38%, <math>p &lt; 0,0001</math>) i ból (38%, <math>p &lt; 0,0001</math>). Zgłaszany przez pacjentów poziom zdrowia (giwosyran 77,9% vs wartość początkowa 37,1%, <math>p &lt; 0,0001</math>) oraz wyniki kliniczne (86,9%: dobre–bardzo dobre) również uległy poprawie.</p> <p><b>Ograniczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niewielka próba.</li> </ul> |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł wskazanych w tabeli.

## 8 PIŚMIENNICTWO

| Badania pierwotne i wtórne                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Balwani 2020                              | M. Balwani et al., <i>Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria</i> . N Engl J Med. 2020 Jun 11;382(24):2289-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1913147                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Guida 2024                                | Guida C.C. et.al., <i>Effectiveness and tolerability of givosiran for the management of acute hepatic porphyria: A monocenter real-life evaluation</i> , Molecular Genetics and Metabolism Reports 40 (2024) 101111, <a href="https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2024.101111">https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2024.101111</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Kubisch 2024                              | Kubisch I. et. al., <i>German Real-World Experience of Patients with Diverse Features of Acute Intermittent Porphyria Treated with Givosiran</i> . J. Clin. Med. 2024, 13, 6779. <a href="https://doi.org/10.3390/jcm13226779">https://doi.org/10.3390/jcm13226779</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Kuter 2023                                | Kuter D.J. et al., <i>Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial</i> , J Hepatol. 2023 Nov;79(5):1150-1158. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| NCT03338816                               | <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03338816?intr=Givosiran&amp;rank=3">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03338816?intr=Givosiran&amp;rank=3</a> [dostęp: 17.03.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Ozaki 2025                                | N.Ozaki et al., <i>Efficacy and safety of givosiran in Japanese patients with acute hepatic porphyria: clinical findings from an expanded access study</i> . Scientific Reports 2025; 15 (15321). doi: 10.1038/s41598-025-99526-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Sardh 2024                                | E. Sardh et al., <i>Long-term follow-up of givosiran treatment in patients with acute intermittent porphyria from a phase 1/2, 48-month open-label extension study</i> . Orphanet J Rare Dis. 2024 Oct 3;19(1):365. doi: 10.1186/s13023-024-03284-w                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Ventura 2022                              | P. Ventura et al., <i>Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study</i> . Liver Int. 2022 Jan;42(1):161-172. doi: 10.1111/liv.15090.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Wang 2022                                 | B. Wang et al., <i>Disease burden in patients with acute hepatic porphyria: experience from the phase 3 ENVISION study</i> , Orphanet J Rare Dis. 2022 Aug 26;17(1):327. doi: 10.1186/s13023-022-02463-x                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Pozostałe publikacje                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Agarwal 2020                              | Agarwal S., et. al., <i>Normal reference ranges for urinary <math>\delta</math>-aminolevulinic acid and porphobilinogen levels</i> , JIMD Reports, 2020; 57 (1):85-93. doi: 10.1002/jmd2.12173                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| ChPL Givlaari                             | Charakterystyka Produktu Leczniczego Givlaari <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 29.05.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| EPAR Givlaari                             | European Public Assessment Report Givlaari <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> [dostęp: 10.04.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| EudraVigilance                            | EudraVigilance <a href="https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages">https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages</a> [dostęp: 03.06.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| FAERS                                     | FDA Adverse Event Reporting System <a href="https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis">https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis</a> [dostęp: 03.06.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Labpedia                                  | Labpedia.net <a href="https://labpedia.net/porphyrias-porphyrins-porphobilinogen/">https://labpedia.net/porphyrias-porphyrins-porphobilinogen/</a> [dostęp: 26.06.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| NCT02452372                               | <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02452372?intr=Givosiran&amp;rank=5">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02452372?intr=Givosiran&amp;rank=5</a> [dostęp: 17.03.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| NCT02949830                               | <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02949830?intr=Givosiran&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02949830?intr=Givosiran&amp;rank=1</a> [dostęp: 17.03.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| NCT03505853                               | <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505853?intr=Givosiran&amp;rank=4">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505853?intr=Givosiran&amp;rank=4</a> [dostęp: 17.03.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| NCT04056481                               | <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04056481?intr=Givosiran&amp;rank=2&amp;tab=results">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04056481?intr=Givosiran&amp;rank=2&amp;tab=results</a> [dostęp: 17.03.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| NCT04883905                               | <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883905?intr=Givosiran&amp;rank=6">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883905?intr=Givosiran&amp;rank=6</a> [dostęp: 17.03.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Obwieszczenie MZ                          | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r</a> [dostęp: 13.05.2025] |
| Obwieszczenie MZ                          | Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r</a> [dostęp: 23.06.2025]          |
| TLI Givlaari                              | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Givlaari (givosiran) we wskazaniu: ostra porfiria wątrobowa u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat</i> , Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 007/2020, Warszawa, 19.02.2021 r. <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_007.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_007.pdf</a> [dostęp: 12.03.2025].                                                                                                                                                                                                                                                        |
| URPL                                      | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty Bezpieczeństwa <a href="https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0">https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0</a> [dostęp: 03.06.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| VigiAccess                                | VigiAccess <a href="https://vigiaccess.org/">https://vigiaccess.org/</a> [dostęp: 03.06.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Zarządzenie 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ 2024 | Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadzenie-37_2024_DSOZ">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadzenie-37_2024_DSOZ</a> [dostęp: 29.05.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## 9 ZAŁĄCZNIKI

### 9.1 Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 12. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących givosyranu w leczeniu porfirii

| Nazwa badania                                                                                                                                         | Faza | Aktualny status badania | Data rozpoczęcia  | Data międzyokresowa | Data zakończenia  | Liczba pacjentów | Źródło informacji                                                                                                                                                                           | Data publikacji wyników |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| NCT02949830: A Study to Evaluate Long-term Safety and Clinical Activity of Givosiran (ALN-AS1) in Patient With Acute Intermittent Porphyria (AIP)     | I/II | Zakończone              | 10.2016           | 05.11.2021          | 05.11.2021        | 16               | <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02949830?intr=Givosiran&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02949830?intr=Givosiran&amp;rank=1</a>                                 | 12.03.2024              |
| NCT04056481: Expanded Access Protocol of Givosiran for Patients With Acute Hepatic Porphyria                                                          | –    | Zakończone              | –                 | –                   | –                 | –                | <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04056481?intr=Givosiran&amp;rank=2&amp;tab=results">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04056481?intr=Givosiran&amp;rank=2&amp;tab=results</a> | –                       |
| <b>NCT03338816: ENVISION: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran (ALN-AS1) in Patients With Acute Hepatic Porphyrias (AHP)</b>      | III  | <b>Zakończone</b>       | <b>16.11.2017</b> | <b>31.01.2019</b>   | <b>31.05.2021</b> | <b>94</b>        | <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03338816?intr=Givosiran&amp;rank=3">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03338816?intr=Givosiran&amp;rank=3</a>                                 | <b>11.02.2020</b>       |
| NCT03505853: A Study to Investigate the Interaction Between Givosiran and a 5-probe Drug Cocktail in Patients With Acute Intermittent Porphyria (AIP) | I    | Zakończone              | 26.04.2018        | 16.11.2018          | 10.01.2019        | 10               | <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505853?intr=Givosiran&amp;rank=4">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505853?intr=Givosiran&amp;rank=4</a>                                 | –                       |
| NCT02452372: A Phase 1 Study of Givosiran (ALN-AS1) in Patients With Acute Intermittent Porphyria (AIP)                                               | I    | Zakończone              | 06.05.2015        | 06.09.2017          | 06.09.2017        | 40               | <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02452372?intr=Givosiran&amp;rank=5">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02452372?intr=Givosiran&amp;rank=5</a>                                 | 07.02.2019 <sup>a</sup> |

| Nazwa badania                                                                              | Faza | Aktualny status badania | Data rozpoczęcia | Data międzyokresowa | Data zakończenia | Liczba pacjentów | Źródło informacji                                                                                                                                           | Data publikacji wyników |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| NCT04883905: ELEVATE, a Registry of Patients With Acute Hepatic Porphyrria (AHP) (ELEVATE) | —*   | Rekrutuje               | 26.04.2021       | 01.04.2027          | 01.04.2027       | 150              | <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883905?intr=Givosiran&amp;rank=6">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883905?intr=Givosiran&amp;rank=6</a> | —                       |

<sup>a</sup> E. Sardh et al., *Phase 1 Trial of an RNA Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyrria*, N Engl J Med. 2019 Feb 7;380(6):549-558. doi: 10.1056/NEJMoa1807838.

\* badanie obserwacyjne.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> [dostęp:03.06.2025].

## 9.2 Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Givlaari w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.06.2025)**

| Nr | Kwerenda                                               | 18.03.2025 r.   | 03.06.2025 r. |
|----|--------------------------------------------------------|-----------------|---------------|
|    |                                                        | Liczba rekordów |               |
| #1 | givosiran OR givosiran sodium OR Givlaari OR ALN-AS1   | 120             | 123           |
| #2 | acute hepatic porphyria OR AHP OR porphyria            | 15 925          | 16 075        |
| #3 | #1 AND #2                                              | 90              | 91            |
| #4 | Search: #1 AND #2 Filters: from 2025/3/18 - 3000/12/12 | –               | 1             |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Givlaari w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 03.06.2025)**

| Nr | Kwerenda                                                                  | 18.03.2025 r.   | 03.06.2025 r.   |
|----|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
|    |                                                                           | Liczba rekordów | Liczba rekordów |
| #1 | givosiran OR givosiran sodium OR Givlaari OR ALN-AS1                      | 45              | 46              |
| #2 | acute hepatic porphyria OR AHP OR porphyria                               | 249             | 252             |
| #3 | #1 AND #2                                                                 | 45              | 46              |
| #4 | #1 AND #2 with Cochrane Library publication date from Mar 2025 to present | –               | 1               |

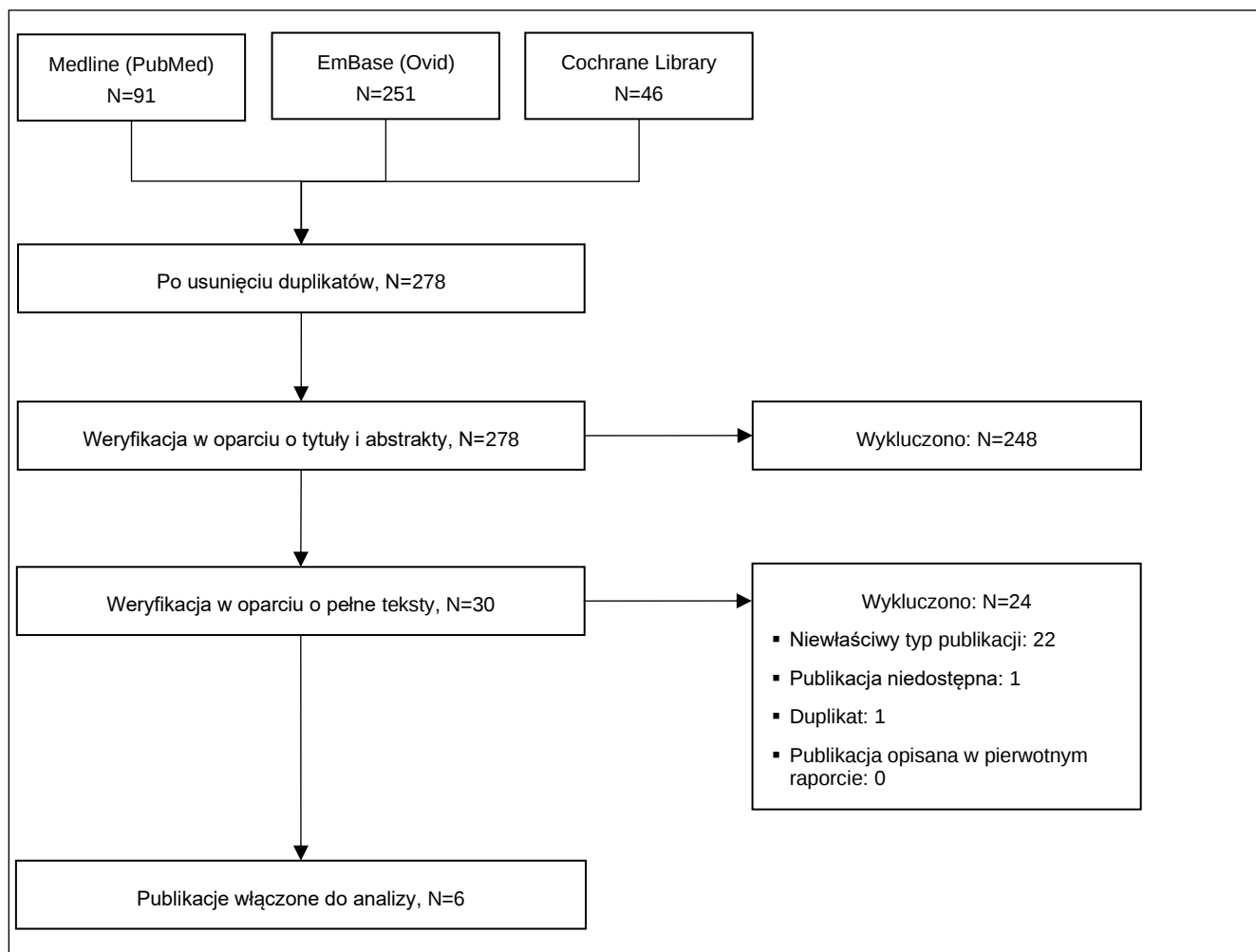
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 15. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Givlaari w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 03.06.2025)**

| Nr | Kwerenda                                                   | 18.03.2025 r.   | 03.06.2025 r.   |
|----|------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
|    |                                                            | Liczba rekordów | Liczba rekordów |
| #1 | (givosiran or givosiran sodium or Givlaari or ALN-AS1).af. | 409             | 417             |
| #2 | (acute hepatic porphyria or AHP or porphyria).af.          | 17 971          | 18 277          |
| #3 | 1 and 2                                                    | 284             | 287             |
| #4 | 3 and 2020:2025.(sa_year).                                 | 250             | 251             |
| #5 | 4 and 2025:2025.(sa_year).                                 | –               | 6               |

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 9.3 Diagram selekcji publikacji



**Rysunek 3. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Givlaari**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.