



**Givlaari (giwosyran) we wskazaniu:
ostra porfiria wątrobowa u dorosłych
i młodzieży w wieku od 12 lat**

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**
007/2020

Data ukończenia: 19.02.2021

WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

ADP	Porfiria z niedoborem dehidrazy kwasu aminolewulinowego (ang. <i>aminolevulinic acid dehydratase (ALAD)-deficient porphyria</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHP	Ostra porfiria wątrobowa (ang. <i>acute hepatic porphyria</i>)
AIP	Ostra przerywana porfiria (ang. <i>acute intermittent porphyria</i>)
ALA	kwas aminolewulinowy (ang. <i>aminolevulinic acid</i>)
ALAS1	syntaza kwasu aminolewulinowego typu 1 (ang. <i>aminolevulinic acid synthase 1</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
ARR	Roczny wskaźnik napadów (ang. <i>Annualized Attack Rate</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>)
AUC	Pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BFI-SF	<i>Brief Fatigue Inventory-Short Form</i>
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BPI-SF	<i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	Analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i>)
CPOX	Oksydaza koproporfirynogenu (ang. <i>coproporphyrinogen oxidase</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability-adjusted life year</i>)
DB	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>)
DMC	Komitet monitorujący dane (ang. <i>Data Monitoring Committee</i>)
eCRF	Elektroniczna karta obserwacji klinicznej (ang. <i>electronic case report form</i>)
EPAR	Raport oceny EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FAS	Analiza pełnej populacji badanej (ang. <i>full analysis set</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GBD	Globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GFR	Współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GGN	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
GIV	Giwosyran (ang. <i>givosiran</i>)
GnRH	Hormon uwalniający gonadotropinę (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>

HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCP	Dziedziczna koproporfirią (ang. <i>hereditary coproporphyria</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIQA	<i>Health Information and Quality Authority</i>
HIV	(ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HMBS	syntaza hydroksymetylbilanu (ang. <i>hydroxymethylbilane synthase</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	Zgodnie z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LS	metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least square</i>)
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
Lz.	Lecznictwo zamknięte
MD	Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MMRM	Metoda pomiarów wielokrotnych w modelu efektów mieszanych (ang. <i>mixed-effect model repeated measures</i>)
mRNA	Matrycowy kwas rybonukleinowy (ang. <i>messenger ribonucleic acid</i>)
MZ	Minister Zdrowia / Ministerstwo Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNT	Liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu zdarzeniu (ang. <i>number needed to treat</i>)
NSR	numeryczna skala oceny (ang. <i>numeric rating scale</i>).
OLE	Kontynuacja badania prowadzona metodą otwartej próby (ang. <i>open-label extension</i>)
p.k.	Punkt końcowy
PBG	Porfobilinogen (ang. <i>porphobilinogen</i>)
PCS	Sumaryczna komponenta fizyczna (ang. <i>Physical Component Summary</i>)
PGIC	Ocena wrażenia zmiany ogólnego stanu zdrowia przez pacjentów (ang. <i>patient global impression of change</i>)
PKB	Produkt krajowy brutto
PLB	Placebo
PPOX	Oksydaza protoporfirynogenu (ang. <i>protoporphyrinogen oxidase</i>)
PROs	Wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcomes</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
QALYG	Zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year gained</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trials</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy (ang. <i>ribonucleic acid</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RWE	Wyniki z rzeczywistej praktyki (ang. <i>real-world evidence</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)

SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SF-12	12-elementowa skrócony kwestionariusz do oceny zdrowia (ang. <i>12-Item Short Form Health Survey</i>)
siRNA	Mały interferujący kwas rybonukleinowy (ang. <i>small interfering ribonucleic acid</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TBL	bilirubina całkowita (ang. <i>total bilirubin level</i>)
TLV	<i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>
TNF-α	Czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor α</i>)
UE	Unia Europejska (ang. <i>European Union</i>)
VP	Porfiria mieszana (ang. <i>variegate porphyria</i>)

1. SPIS TREŚCI

WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW	2
1. SPIS TREŚCI.....	5
2. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....	7
3. PRZEDMIOT ANALIZY.....	12
4. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	13
4.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	13
Informacje ogólne	13
Kryteria populacji docelowej	14
Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	15
4.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	17
4.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT w rozpatrywanym wskazaniu	21
4.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	22
Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ.....	22
Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu	22
4.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	23
5. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	24
5.1. Szacowanie wielkości populacji	24
5.2. Podsumowanie szacowania populacji	24
6. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....	25
6.1. Opis badań rejestracyjnych leku	25
Opis interwencji stanowiącej ramię kontrolne w badaniach rejestracyjnych	31
Punkty końcowe	31
Ocena innych elementów jakości badania	32
Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	32
Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	33
6.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego	33
7. OCENA SIŁY INTERWENCJI	34
7.1. Ocena skuteczności klinicznej	34
7.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	41
7.3. Podsumowanie siły interwencji	43
8. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA.....	44
8.1. Dane wejściowe do modelu	44
8.1.1. Analiza kliniczna	44
8.1.2. Analiza ekonomiczna	45
8.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	45
8.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego	46

8.3.1.	Analiza kliniczna	46
8.3.2.	Analiza ekonomiczna.....	47
8.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	48
8.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	51
8.6.	Dyskusja analiz farmakoekonomicznych	52
9.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	53
9.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	53
9.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	53
9.3.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego.....	53
9.4.	Niepewności związane z modelowaniem	53
9.5.	Niepewności dodatkowych danych	53
10.	WNIOSKI.....	54
10.1.	Jakość materiału dowodowego.....	54
10.2.	Siła interwencji	54
10.3.	Analiza farmakoekonomiczna	54
10.4.	Niepewności wnioskowania	54
11.	ANEKS.....	55
12.	ZAŁĄCZNIKI.....	61
12.1.	Dodatkowe informacje z EPAR.....	61
12.2.	Cennik technologii lekowych.....	63
12.3.	Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych	64

2. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Givlaari (giwosyran, GIV) jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (AHP, ang. *acute hepatic porphyria*) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

Zalecana dawka produktu leczniczego Givlaari wynosi 2,5 mg/kg mc. raz na miesiąc we wstrzyknięciu podskórnym.

Produkt leczniczy Givlaari posiada status leku sierocego, nie jest stosowany w leczeniu przeciwnowotworowym (grupa ATC nie jest jeszcze przydzielona).

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Rozróżnia się 4 podtypy AHP - ostrą przerywaną porfirię (AIP), dziedziczną koproporfirię, porfirię mieszaną oraz porfirię z niedoborem dehidrazy kwasu aminolewulinowego. Najczęściej występującym typem ostrej porfirii wątrobowej jest AIP, stanowiąca około 80% wszystkich przypadków.

Pacjenci z AHP mogą doświadczać obezwładniających napadów neurowisceralnych. Ostry atak jest zdarzeniem potencjalnie zagrażającym życiu, ze śmiertelnością sięgającą 5%. W przypadku pomyślnego zapobiegania ostrym napadom porfirii, oczekiwana długość przeżycia u pacjentów z porfirią nie odbiega od standardowej długości życia. Osoby z AHP są narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, przewlekłej choroby nerek i raka wątrobowokomórkowego.

Większość pacjentów z ciężkim AHP ma nawracające, często wymagające hospitalizacji ataki (≥ 4 na rok), trwające zwykle od 5 do 7 dni (do nawet kilku tygodni lub dłużej).

Średni czas do rozpoznania AHP wynosi 15 lat, do czego przyczynia się rzadkość schorzenia i występowanie niespecyficznych objawów (np. rozlany ból brzucha i nudności), którym nie zawsze towarzyszą nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym lub rutynowych badaniach laboratoryjnych.

Dla Polski współczynnik chorobowości dla AIP i porfirii mieszanej (VP) wynosi odpowiednio 7,2 (95%CI: 3,6; 12,2) i 0,40 (95% CI: <0,1; 2,0) na milion mieszkańców.

Zgodnie z danymi orpha.net, w większości krajów europejskich chorobowość dla ostrych porfirii wątrobowych wynosi około 1 na 75 000 osób (co daje około 1,33 na 100 000 osób). 80% przypadków to kobiety, większość w wieku od 20 do 45 lat.

Szacuje się, że dla Europy współczynnik zapadalności wynosi 0,13 (95%CI: 0,11; 0,16) i 0,08 (95% CI: 0,06; 0,10) na milion osób, odpowiednio dla AIP i VP, natomiast dla Polski jest to odpowiednio: 0,16 (95% CI: 0,08; 0,27) i 0,01 (95% CI: <0,001; 0,05).

Wg danych dla Europy, wiek w momencie diagnozy podtypów AHP wynosi:

- AIP (mediana) - kobiety: 30 lat, mężczyźni: 41,5 lat, nawracająca AIP (mediana): kobiety: 36 lat, mężczyźni: 43,5 lat,
- VP (mediana) - kobiety: 40 lat, mężczyźni: 33,5 lat,
- HCP (mediana) - kobiety: 32,5 lat, mężczyźni: 38 lat.

W materiałach GBD brak dostępnych informacji nt. wskaźników niepełnosprawności oraz DALY dla ostrej porfirii wątrobowej.

Zidentyfikowano wytyczne *Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network 2017, British and Irish Porphyria Network* z 2013 roku – brak rekomendacji dla leczenia giwosyranem, wytyczne zostały opublikowane przed dopuszczeniem do obrotu leku Givlaari. Na stronie internetowej organizacji wskazuje się, że w przypadku pacjentów z nawracającymi napadami AIP, częściej niż 2 razy w roku i/lub z przewlekłymi objawami należy zaproponować udział w badaniu z zastosowaniem giwosyranu. Podkreśla się, że u pacjentów z AIP z częstymi napadami, giwosyran okazał się wysoce skuteczny w zmniejszaniu liczby i ciężkości ostrych napadów oraz redukcji potrzeby hospitalizacji i podania heminy.

Wytyczne rekomendują stosowanie heminy w leczeniu ostrych napadów porfirii. Dopuszcza się profilaktyczne stosowanie heminy, przy czym dane dotyczące skuteczności profilaktycznego przyjmowania heminy są ograniczone. Wskazanie rejestracyjne obejmuje wyłącznie leczenie ostrych napadów porfirii. Długookresowe podawanie leku niesie ryzyko nadmiernego nagromadzenia żelaza w organizmie, a także zapaleń żył w przypadku infuzji w niedostatecznie dużym naczyniu. Przy wielokrotnym podaniu heminy istnieje wysokie ryzyko zakażeń w obrębie umieszczonych na stałe cewników żylnych. Celem leczenia giwosyranem jest

zapobieganie ostrym napadom porfirii poprzez zmniejszenie stężenia w osoczu toksycznych metabolitów – kwasu aminolewulinowego (ALA) i porfobilinogenu (PBG). Giwosyran w mechanizmie interferencji RNA działa w hepatocytach na wcześniejszym etapie niż hemina, redukując tym samym ryzyko ataku porfirii. Analiza wytycznych postępowania w rozpatrywanym wskazaniu wskazuje na brak opcji terapeutycznych dla produktu leczniczego Givlaari.

Hemina dostępna jest w ramach leczenia zamkniętego.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Szacowana populacja pacjentów z ostrą porfirią wątrobową w Polsce to 400–500 osób, przy zawężeniu do pacjentów z nawracającą postacią choroby: **50–65** osób.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa giwosyranu w AHP przeprowadzono na podstawie wyników wielośrodkowego, podwójnie zaślepionego (DB) badania z randomizacją 3 fazy, kontrolowanego placebo (PLB), o akronimie ENVISION, z kontynuacją prowadzoną metodą otwartej próby. Wybór placebo jako ramienia kontrolnego w badaniu wydaje się uzasadniony (hemina nie stanowi opcji terapeutycznej, stosowana jest w obu ramionach badania w przypadku wystąpienia ciężkiego ataku, również po nieskuteczności giwosyranu). Spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania, 94% stanowili pacjenci z AIP. W ramach analizy bezpieczeństwa wnioskowano w oparciu o analizę zbiorczą badania ENVISION oraz badań 001C (ALN-AS1-001, 1 fazy) i 002 (ALN-AS1-002, 2 fazy).

Do badania ENVISION włączano pacjentów z co najmniej 2 napadami porfirii wymagającymi hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub leczenia heminą dożylną w domu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Mediana częstości występowania ataków porfirii u pacjentów włączonych do badania na wizycie początkowej wynosiła 8/rok. Populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym jest szersza od rzeczywistej populacji badania. Wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów od 12 r.ż., przy czym w badaniu rejestracyjnym finalnie nie uczestniczyli pacjenci poniżej 18. r.ż. (w opinii CHMP oczekiwany jest podobny efekt farmakodynamiczny między różnymi kategoriami masy ciała). Ponadto populacja ze wskazania rejestracyjnego nie została ograniczona ewentualnym obciążeniem w zakresie czynności wątroby, natomiast do badania rejestracyjnego nie kwalifikowano pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dobór punktów końcowych badania rejestracyjnego jest zgodny z celem leczenia. Nie oceniono wpływu na przeżycie całkowite pacjentów. Punkty końcowe obejmują natomiast:

- jakość życia – sumaryczna komponenta fizyczna (PCS) SF-12, najgorszy dobowy wynik w skali bólu (BPI-SF), nudności (NRS) oraz zmęczenia (BFI-SF),
- roczny wskaźnik napadów (AAR) – złożony punkt końcowy w postaci napadów porfirii wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty u lekarza lub podania heminy dożylniej w domu u pacjentów z AIP (I-rzędowy p.k.) oraz z AHP (II-rzędowy p.k.) w ciągu 6-miesięcznego okresu DB; zgodnie z opinią CHMP złożony punkt końcowy ARR jest istotnym klinicznie punktem końcowym,
- roczna liczba dni stosowania heminy u pacjentów z AIP,
- redukcja poziomów ALA/PBG w moczu u pacjentów z AIP.

Źródła niepewności:

- pierwszorzędowy punkt końcowy stanowi złożony punkt końcowy – roczny wskaźnik napadów (AAR),
- okres obserwacji w badaniu rejestracyjnym jest krótki (6 mies. w okresie DB, 30 mies. w okresie OLE (badanie w toku)) – ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa obarczona niepewnością,
- w badaniu nie uczestniczyli pacjenci <18 r.ż., wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów od 12 r.ż., zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego,
- niemal 94% pacjentów biorących udział w badaniu z typem AIP, jedynie u 5 pacjentów inny typ AHP – istnieje niepewność co do możliwości wnioskowania o efektywności giwosyranu stosowanego u pacjentów z typem AHP innym niż AIP.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

W badaniu odnotowano znamiennej statystycznie różnicę na korzyść giwosyranu w zakresie:

- jakości życia pacjentów, wyrażonej w sumarycznej komponente fizycznej (PCS) SF-12 w 6. miesiącu (różnica w średniej LS: 3,9, 95% CI: 0,6; 7,3, p=0,0216); jak również w domenach: bólu (MD LS: 7,2, 95% CI: 3,2;

11,2), ról społecznych/zdrowia fizycznego (MD LS: 4,4, 95% CI: 1,3; 7,5) oraz funkcjonowania społecznego (MD LS: 5,1, 95% CI: 1,6; 8,7).

- rocznego wskaźnika napadów (AAR) u pacjentów AIP (RR=0,26; 95% CI: 0,16; 0,41; p<0,001; NNT=3) oraz u pacjentów z AHP (RR=0,27; 95% CI: 0,17; 0,43; p<0,0001).
- liczby dni stosowania heminy rocznie (współczynnik=0,23; 95% CI: 0,11; 0,45; p<0,001).

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy w zakresie jakości życia w następujących domenach SF-12: ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, ról społecznych/zdrowia emocjonalnego, witalności i zdrowia psychicznego.

Dane z dłuższego okresu obserwacji (18-mies.) wskazują na utrzymującą się skuteczność giwosyranu – otwarta faza badania zwiększa niepewność wnioskowania.

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa wykazały wysoki odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 AE zarówno w grupie GIV i PLB (odpowiednio 90% i 80%), przy niskim odsetku pacjentów z AEs związanych z leczeniem: 6,3% vs 2,2%. Co najmniej 1 SAE wystąpiło u 20,8% pacjentów w grupie GIV i 8,7% pacjentów w grupie PLB (brak istotnej statystycznie różnicy, RR=2,40; 95% CI: 0,81; 7,10; p=0,1151).

Dyskontynuacja leczenia w fazie zaślepionej badania została odnotowana u 1 pacjenta z ramienia badanego (z powodu AEs - podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych (>8xGGN)). Natomiast w przypadku analizy zbiorczej, dyskontynuacja leczenia (badanie ENVISION oraz badań 001C i 002, n=111) została odnotowana u 4 pacjentów w ramieniu badanym (3 z powodu wystąpienia SAEs).

W toku badania ENVISION nie odnotowano żadnego zgonu, natomiast w badaniu 001C (1 fazy, określające dawkę) wystąpił 1 przypadek śmiertelny (krwotoczne zapalenie trzustki) podczas leczenia giwosyranem w miesięcznej dawce 5 mg/kg (obecność szlamu żółciowego w historii medycznej) – 2-krotnie wyższej niż zarejestrowana dawka GIV.

Ocena wiarygodności badania ENVISION według *The Cochrane Collaboration* wskazuje na niskie ryzyko błędów systematycznych (5 z 7 domen). Niepewność wnioskowania zwiększa natomiast okres obserwacji badania, nie pozwalający na ocenę efektów długoterminowych leczenia.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Tabela 1. Koszty terapii rocznej GIV (+ hemina) i Hemina w wariancie oczekiwanym i alternatywnym

Typ terapii	jednorazowa/cykl		ciągła	
	x			
	wariant oczekiwany		wariant alternatywny	
	GIV (+ hemina)	Hemina	GIV (+ hemina)	Hemina
Koszt terapii GIV [rok]	████████ zł		████████ zł	
Koszt terapii hemina [dzień]	3 103 zł	3 103 zł	2 962 zł	2 962 zł
Liczba dni napadów rocznie	20	78	7	30
Koszt terapii hemina [rok]	62 068 zł	242 064 zł	20 731 zł	88 845 zł
Koszt terapii rocznie	████████ zł	242 064 zł	████████ zł	88 845 zł
	próg		155 514 zł	

Źródło: opracowanie własne.

Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego ENVISION, przyjęto model uwzględniający wpływ ilości napadów wymagających podania heminy na jakość życia.

Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywotnego.

Tabela 2. Dane wejściowe do modelu z badania rejestracyjnego

Dane wejściowe do modelu		GIV (+ hemina)	Hemina
Mediana wieku wystąpienia choroby [lata]	Kobiet	36	36
	Mężczyzn	43,5	43,5
średni wiek (M i K)		40	40
Odsetek:	Kobiet	85%	85%

Dane wejściowe do modelu		GIV (+ hemina)	Hemina
	Mężczyzn	15%	15%
Średnia waga pacjenta [kg]	wariant oczekiwany	70	70
	wariant alternatywny	66,8	66,8

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 3. Dane wejściowe - jakość życia

Jakość życia	Disability weight	
<i>Terminal phase of liver cancer due to other causes</i>	0,54	
<i>Controlled phase of other leukemia)</i>	0,049	
	GIV (+ hemina)	Hemina
QoL w napadzie	0,46	0,46
QoL bez napadu	0,951	0,951

Źródło: opracowanie własne.

Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 3,00 lata dla GIV i 6,08 dla Heminy.

Różnica zyskanych lat życia skorygowanych o jakość życia (QALYG) w horyzoncie rocznym wyniosły 0,08 dla wariantu oczekiwanego i 0,03 dla wariantu alternatywnego.

Różnica zyskanych lat życia skorygowanych o jakość życia (QALYG) w horyzoncie dożywotnim wyniosły 3,08 dla wariantu oczekiwanego i 1,22 dla wariantu alternatywnego.

Koszty rocznej terapii w wariantcie oczekiwany dla GIV (+ hemina) wyniosły ██████████ zł, dla samej Heminy 242 064 zł. W wariantcie alternatywnym koszty rocznej terapii dla GIV (+ hemina) wyniosły ██████████ zł, dla samej Heminy 88 845 zł.

Różnice w koszcie terapii rocznej dla wariantu oczekiwanego w horyzoncie rocznym wyniosły ██████████ zł, natomiast w horyzoncie dożywotnim ██████████ zł.

Dla wariantu alternatywnego różnice kosztów w horyzoncie rocznym wyniosły ██████████ zł, natomiast w horyzoncie dożywotnim ██████████ zł.

Oszacowany przy koszcie oczekiwany ICUR w horyzoncie rocznym wyniósł ██████████ zł/QALYG, zaś w horyzoncie dożywotnim ██████████ zł/QALYG.

Tabela 4. Koszt terapii i różnice kosztów terapii GIV i Hemina

Horyzont roczny				Horyzont dożywotni			
koszt terapii	GIV	Hemina	różnica kosztów	koszt terapii	GIV	Hemina	różnica kosztów
oczekiwany	██████████	242 064	██████████	oczekiwany	██████████	8 097 052	██████████
alternatywny	██████████	88 845	██████████	alternatywny	██████████	3 198 055	██████████

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 5. Wyniki ICER i korzyść zdrowotna terapii GIV i Hemina

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany/średni QALYG)			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt)				
Horyzont roczny	ICUR	ICUR/próg	Horyzont roczny	ICUR	ICUR/próg	korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
oczekiwany koszt	██████████	██████████	oczekiwany QALYG	██████████	██████████	██████████	██████████
alternatywny koszt	██████████	██████████					
Horyzont dożywotni	ICUR	ICUR/próg	Horyzont dożywotni	ICUR	ICUR/próg	korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany/średni QALYG)			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt)				
oczekiwany koszt			oczekiwany QALYG				
alternatywny koszt							

Źródło: opracowanie własne.

Analiza ekonomiczna HAS 2020 zakładała: 20-letni horyzont czasowy, modelowanie w oparciu o model Markowa zakładający 4 stany zdrowia: stan śmierci oraz 3 stany oparte na nasileniu choroby (bezobjawowa, objawowa, nawracająca). Wyniki analiz (przy zaznaczeniu dużej niepewności): QALY: 4,13, LYG: 0,32, ICER: 870 537 EUR/QALY w 20-letnim horyzoncie czasowym.

Francuska agencja HAS wydała: pozytywną rekomendację dla subpopulacji pacjentów ≥ 18 lat z AHP i czynną chorobą (co najmniej 2 napady porfirii wymagające hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub leczenia heminą dożylną w domu w ciągu ostatnich 6 miesięcy) oraz negatywną rekomendację dla pacjentów w pozostałych sytuacjach klinicznych objętych wskazaniem rejestracyjnym, a także u pacjentów w wieku od 12 do 18 lat, ze względu na brak danych.

G-BA / IQVIG wydało pozytywną rekomendację dla całej populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym.

Agencje NICE oraz *Zorginstituut Nederland* są w trakcie przygotowywania oceny (na dzień: 15.01.2021).

NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowi złożony punkt końcowy - roczny wskaźnik napadów (AAR) w postaci napadów porfirii wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty u lekarza lub podania heminy dożylniej w domu u pacjentów z AIP.

Okres obserwacji w badaniu rejestracyjnym (6 mies. w okresie DB, 30 mies. w okresie OLE (badanie w toku)) - ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa obarczona niepewnością.

W badaniu nie uczestniczyli pacjenci < 18 r.ż., wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów od 12 r.ż. (zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego) – w opinii CHMP oczekiwany efekt farmakodynamiczny jest podobny między różnymi kategoriami masy ciała.

Niemal 94% pacjentów biorących udział w badaniu z typem AIP, jedynie u 5 pacjentów inny typ AHP. Istnieje niepewność co do możliwości wnioskowania o efektywności givosyranu stosowanego u pacjentów z typem AHP innym niż AIP. Niemniej jednak CHMP uznał ekstrapolację na wszystkie podtypy AHP na podstawie wspólnej patofizjologii oraz danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych i bezpieczeństwa givosyranu.

Założono, że jakość życia w napadzie jest analogiczna jak w terminalnym stadium nowotworu, w okresie bez napadu – analogiczna jak w białaczce w remisji.

Nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji.

3. PRZEDMIOT ANALIZY

Tabela 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Givlaari 189 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Substancja czynna	Giwosyran
Oceniane wskazanie	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. (ICD-10: E80.2 Porfirie inne)
Pozostałe zarejestrowane wskazania	-
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy Givlaari został dopuszczony na terenie UE do obrotu w konsekwencji przyspieszonej ścieżki oceny (ang. <i>accelerated assessment</i>). Lek ten podlega dodatkowemu monitorowaniu (oznaczenie czarnego trójkąta), w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności w codziennej praktyce medycznej.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Givlaari wynosi 2,5 mg/kg mc. raz na miesiąc we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkę dla pacjenta (w mg) i objętość (w ml) należy obliczyć w następujący sposób: Masa ciała pacjenta [kg] × dawka (2,5 mg/kg mc.) = łączna ilość produktu leczniczego, jaką należy podać [mg]. Łączna ilość [mg] podzielona przez stężenie w fiole (189 mg/ml) = łączna objętość produktu leczniczego, jaką należy wstrzyknąć [ml].
Droga podania	Wyłącznie do stosowania podskórnego. Produkt leczniczy dostarczany jest w postaci gotowego do użycia roztworu w jednorazowej fiole. <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli wymagana objętość dawki jest większa niż 1,5 ml, należy ją podawać w postaci kilku wstrzyknięć (z łączną dawką miesięczną podzieloną po równo pomiędzy strzykawki, przy czym każde wstrzyknięcie powinno zawierać mniej więcej taką samą objętość), aby zminimalizować potencjalny dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia z powodu dużej objętości podania. • Produkt leczniczy należy wstrzykiwać podskórnym w brzuch; inne możliwe miejsca wstrzyknięcia to udo i ramię. • W przypadku kolejnych wstrzyknięć lub dawek zaleca się zmianę, w sposób rotacyjny, miejsca wstrzyknięcia. • Produktu leczniczego nie należy podawać do tkanki bliznowatej ani w obszarach, które są zaczerwienione, zajęte stanem zapalnym lub obrzękiem.
Mechanizm działania	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.
Grupa ATC	<i>jeszcze nie przydzielona</i> (na dzień 13.01.2021)
Status leku sierocego	29 sierpnia 2016 r.
Data dopuszczenia do obrotu, nr dopuszczenia do obrotu	2 marca 2020 r., EMEA/H/C/004775
Podmiot odpowiedzialny	Alnylam Netherlands B.V.

Źródło: ChPL Givlaari (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_pl.pdf [dostęp z dnia: 4.01.2021]); Orphan designation Givlaari (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 z dnia: 4.01.2021]); EMA, First treatment for acute hepatic porphyria (https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-treatment-acute-hepatic-porphyrria_en.pdf [dostęp z dnia: 4.01.2021])

4. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

4.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

Informacje ogólne

Ostra porfiria wątrobowa (AHP ang. *acute hepatic porphyria*, ICD-10: E80.2 Porfirie inne)

Ostra porfiria wątrobowa to rodzina rzadkich, poważnych i silnie wycieńczających zaburzeń genetycznych syntezy hemu w wątrobie. AHP charakteryzuje się indukowaną ekspresją mRNA ALAS1, zwiększeniem przepływu do szlaku syntezy hemu i akumulacją neurotoksycznego kwasu aminolewulinowego (ALA) i porfobilinogenu (PBG) w ustawieniu mutacji genu "utrąty funkcji" w dalszym enzymie [1, 2, 3]. Istnieją 4 podtypy AHP, z których każdy obejmuje defekt w innym enzymie szlaku hemu:

- ostra przerywana porfiria (AIP, ang. *acute intermittent porphyria*) wywołana mutacjami w syntazie hydroksymetylbilanu (HMBS, ang. *hydroxymethylbilane synthase*), znana również jako deaminaza porfobilinogenu;
- dziedziczna koproporfiria (HCP, ang. *hereditary coproporphyria*), spowodowana mutacjami oksydazy koproporfirynogenu;
- porfiria mieszana (VP, ang. *variegate porphyria*), wywołana mutacjami w oksydazie protoporfirynogenu;
- porfiria z niedoborem dehidrazy kwasu aminolewulinowego (ADP, ang. *aminolevulinic acid dehydratase (ALAD)-deficient porphyria*), spowodowana mutacjami w ALAD [1, 4].

AIP jest najczęstszym podtypem AHP, stanowiącym około 80% wszystkich przypadków AHP. [1]

Można dokonać klasyfikacji AIP pod względem ciężkości stanu choroby, wyrażonego poprzez liczbę napadów porfirii [5]:

- bezobjawowa (choroba bez napadów),
- objawowa (od 1 do 4 napadów w ciągu roku),
- nawracająca (>4 napadów w ciągu roku).

W badaniu Neelman 2018 spośród 88 pacjentów z AIP: 60% pacjentów miało chorobę bezobjawową, 27% - chorobę objawową, a 13% pacjentów doświadczało nawracającej AIP. [5]

Pacjenci z AHP mogą doświadczać obezwładniających, potencjalnie zagrażających życiu ataków neurowisceralnych i długotrwałych chorób współistniejących. [1] Większość pacjentów z ciężkim AHP (5–10% wszystkich AHP) ma nawracające ataki (≥4 na rok). Ataki trwają zwykle od 5 do 7 dni, choć niektórzy pacjenci doświadczają ataków trwających nawet kilka tygodni lub dłużej [6].

Podczas ataków pacjenci odczuwają silny, unieruchamiający ból neurowisceralny brzucha, pleców i kończyn, któremu zwykle towarzyszy zmęczenie, nudności i szereg objawów klinicznych wynikających z uszkodzenia układu nerwowego, w tym osłabienie ruchowe i zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego (np. ciężkie nadciśnienie tętnicze, tachykardia, pocenie się), a do 20% ostrych napadów, napady padaczkowe [2, 4, 7, 8, 9, 10].

Początek objawów chorobowych zwykle rozpoczyna się po okresie dojrzewania, przy czym kobiety (około 80%) chorują częściej niż mężczyźni [8, 11, 12]. Ataki są często wywoływane przez czynniki egzogenne tj. leki (zwłaszcza barbiturany, sulfonamidy i hydantoiny), stres, hormony, ograniczenie kalorii oraz infekcje. U kobiet ataki mogą wystąpić w okolicach cyklu miesięczkowego z powodu zmian hormonalnych w tym czasie.

Wielu pacjentów z AHP pozostaje nierozpoznanych przez lata. Średni czas do rozpoznania wynosi 15 lat [9], do czego przyczynia się rzadkość schorzenia i występowanie niespecyficznych objawów (np. rozlany ból brzucha i nudności), którym nie zawsze towarzyszą nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym lub rutynowych badaniach laboratoryjnych [3].

Podczas ataków objawy kliniczne i ból są często tak silne, że większość pacjentów wymaga hospitalizacji w celu leczenia [13]. Przewlekły ból wymaga regularnego podawania opioidów u wielu pacjentów. Długotrwałe powikłania i choroby współistniejące z AHP obejmują: przewlekłą chorobę nerek, depresję, lęk, nadciśnienie,

nieodwracalną neuropatię, czasami prowadzącą do porażenia czterokończynowego oraz choroby wątroby. Aktywność choroby negatywnie wpływa na jakość życia i funkcjonowanie fizyczne. Ze względu na nieprzewidywalność i nasilenie objawów porfirii wielu pacjentów jest niezdolnych do pracy lub uczęszczania do szkoły. [10, 14]

Oczekiwana długość przeżycia u pacjentów z porfirią nie odbiega od standardowej długości życia, jeżeli uda się zapobiec ostrym atakom. Jednak osoby z ostrą porfirią wątrobową są narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, przewlekłej choroby nerek i raka wątrobowokomórkowego, co może doprowadzić do skrócenia przeżycia. Schorzenia te można skutecznie leczyć, dlatego tacy pacjenci powinni być poddawani regularnym badaniom przesiewowym (przynajmniej raz na 6 miesięcy) pod kątem rozwoju tych powikłań, które należy leczyć i kontrolować. Nielezione ostre ataki porfirii mogą zagrażać życiu. [15]

Nierozpoznany lub nieleczony, ostry atak porfirii wiąże się ze śmiertelnością sięgającą 10%. Ogólnie ostry atak jest zdarzeniem potencjalnie zagrażającym życiu, ze śmiertelnością do 5% (ogółem, wszystkie przypadki bez względu na rozpoznanie i leczenie), które wymaga szybkiej interwencji terapeutycznej, aby zapobiec powikłaniom, takim jak paraliż, niewydolność oddechowa, śpiączka i śmierć. [16]

Pomimo prawidłowego leczenia w ~1% napadów AIP dochodzi do zgonu wskutek zaburzeń elektrolitowych, zaburzeń rytmu serca, powikłań wentylacji mechanicznej, zakażeń lub niewydolności nerek. Szybkość ustępowania objawów napadu zależy od stopnia uszkodzenia nerwów. Jeśli leczenie rozpoczęto szybko, objawy ustępują zwykle w ciągu kilku dni. Następstwa ciężkiej neuropatii ruchowej utrzymują się przez miesiące, a nawet lata. [17]

Kryteria populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Givlaari jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Kryteria włączenia/wykluczenia oraz rzeczywista populacja badania rejestracyjnego ENVISION nie są w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym pod względem: wieku pacjentów, aktywności choroby czy ewentualnych obciążeń chorobami współistniejącymi.

1. Kryteria włączenia do badania rejestracyjnego:

- ≥ 12 lat,
- udokumentowana diagnoza ostrej porfirii wątrobowej (AIP, HCP, VP, ADP) na podstawie stanu klinicznego, co najmniej 1 udokumentowana wartość PBG lub ALA w moczu lub osoczu $\geq 4 \times \text{GGN}$ w ciągu ostatniego roku przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie ORAZ jedno z poniższych:
 - udokumentowane dowody genetycznych mutacji w genie związanym z porfirią, zdefiniowanym jako DOWOLNY z poniższych:
 - AIP: mutacja w genie HMBS,
 - HCP: mutacja w genie CPOX,
 - VP: mutacja w genie PPOX,
 - ADP: mutacja w genach homozygotycznych lub złożonych genów heterozygotycznych ALAD,
 - LUB jeśli wyniki badań genetycznych pacjenta nie wykazały mutacji w genie związanym z porfirią (<5%), pacjent może zostać zakwalifikowany do badania, jeśli wykazywał zarówno cechy kliniczne, jak i diagnostyczne kryteria biochemiczne zgodne z AHP,
- aktywna choroba, z co najmniej 2 atakami porfirii wymagającymi hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub leczenia heminą dożylną w domu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym,
- gotowość do zaprzestania i/lub niepodejmowania profilaktycznego stosowania heminy w czasie badania przesiewowego i czasie trwania badania,
- odpowiedni dostęp żylny do pobrania próbki do badania, zgodnie z oceną badacza;
- gotowość do przestrzegania wymogów antykoncepcji w okresie badania;
- gotowość i zdolność do przestrzegania wymagań związanych z badaniem i wyrażenia pisemnej świadomej zgody zgodnie z wymogami lokalnymi i krajowymi. W przypadku pacjentów, wieku umożliwiającego wyrażenie samodzielnej zgody, opiekun prawny musi wyrazić pisemną świadomą

zgode, a pacjent powinien wyrazić akceptację zgodnie z lokalnymi i krajowymi wymogami oraz standardami instytucjonalnymi.

2. Kryteria wykluczenia z badania rejestracyjnego:

- dowolny wynik z następujących ocen parametrów laboratoryjnych podczas badań przesiewowych:
 - ALT >2×GGN,
 - bilirubina całkowita (TBL) >1,5×GGN (pacjenci z podwyższoną TBL związanego z Zespołem Gilberta kwalifikowani, jeśli TBL <2×GGN),
 - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) >1,5 (pacjenci przyjmujący lek przeciwzakrzepowy dopuszczeniu z INR <3,5),
- eGFR <30ml/min/1,73m² przy zastosowaniu MDRD,
- obecność na liście oczekujących na aktywną transplantację wątroby lub przewidywany przeszczep wątroby podczas zaślepionego okresu leczenia w ramach badania,
- historia alergii na wiele leków lub historia reakcji alergicznych na oligonukleotydy lub GalNAc,
- rozpoznane aktywne zakażenie HIV LUB potwierdzone obecne lub przewlekłe zakażenie HCV lub HBV,
- obecnie włączony w innym badaniu nad urządzeniem lub lekiem lub mniej niż 30 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) od zakończenia innego badania lub otrzymania innego badanego środka;
- kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajść w ciążę w trakcie badania,
- każdy stan (np. problem medyczny, nadużywanie alkoholu lub substancji), który w opinii badacza sprawiłby, że pacjent nie mógłby przyjąć odpowiedniej dawki lub który mógłby zakłócać zgodność badania, bezpieczeństwo pacjenta i/lub udział pacjenta w 6-miesięczny okres leczenia badania. Obejmuje to znaczące aktywne i słabo kontrolowane (niestabilne) zaburzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, nerek lub zaburzenia psychiatryczne niezwiązane z porfirią, zidentyfikowane na podstawie kluczowych nieprawidłowości laboratoryjnych lub wywiadu medycznego;
- historia nawracającego zapalenia trzustki lub ostrego zapalenia trzustki z aktywnością choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym,
- planowana poważna operacja w ciągu pierwszych 6 miesięcy badania;
- historia poważnej infekcji w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym,
- wystąpienie nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed badaniem przesiewowym, z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka szyjki macicy in situ lub przewodowego raka piersi, który był skutecznie leczony.

WNIOSKI

Biorąc pod uwagę częściową zgodność pomiędzy populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym a populacją badania rejestracyjnego (patrz Rozdział 6.1), populacja docelowa powinna zostać ściśle określona kryteriami kwalifikacji zgodnymi z populacją rzeczywistą badania ENVISION (pacjenci włączani do badania). Umożliwi to bezpośrednie porównanie wyników badania klinicznego i wyników RWE (ang. *real world evidence*).

Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Brak dostępnych informacji nt. DALY w materiałach GBD.

Szacowanie utraconych lat życia w związku z chorobą:

- a) Wiek kiedy choroba się zaczyna

Wg danych dla Europy wiek w momencie diagnozy podtypów AHP wynosi [12]:

- **AIP (mediana) – kobiety: 30 lat, mężczyźni: 41,5 roku, nawracająca AIP (mediana): kobiety: 36 lat, mężczyźni: 43,5 roku.**
- VP (mediana) – kobiety: 40 lat, mężczyźni: 33,5 roku,
- HCP (mediana) – kobiety: 32,5 lat, mężczyźni: 38 roku.

Biorąc pod uwagę, że około 80% pacjentów z AHP choruje na typ AIP, przyjmuje się dane dotyczące wieku dla populacji AIP.

b) Dynamika procesu z określeniem przedziału dla jakości życia (jeżeli istotny czas)

- Dane – zakres zmian współczynnika jakości
- Okresy choroby

Przyjmuje się występowanie 2 okresów choroby:

- okres ataku, w którym jakość życia pacjentów diametralnie się pogarsza, niemal wszyscy pacjenci doświadczają objawów choroby;
- okres bez ataku (pomiędzy atakami), gdzie jakość życia nie odbiega znacząco od jakości życia zdrowej osoby (przy braku chorób współistniejących rozwijających się na skutek AHP) lub odbiega w mniejszym stopniu niż w przypadku występowania ataku.

Dane literaturowe wskazują, że okres ataku trwa około 5–7 dni. [6] Przy czym w badaniu EXPLORE (badanie historii naturalnej u pacjentów z AHP, u których wystąpiły nawracające napady (≥3 napady porfirii w ciągu 12 miesięcy przed wizytą początkową) lub w trakcie leczenia profilaktycznego) napad u pacjentów z AHP trwał średnio 7,1 dnia. [18]

Zgodnie z danymi Neelman 2018, mediana liczby napadów dla pacjentów chorujących na AIP jest zależna od stanu nasilenia choroby – bezobjawowy (choroba bez napadów), objawowy (pacjent miał 1 - 4 napady) i nawracający (pacjent miał więcej niż 4 napady) w ciągu roku. [19]

Można przyjąć, że spośród rozpoznanych pacjentów z AHP większość jest objawowych, a około 13% dotyka choroba nawracająca. [5]

c) Średni wiek pacjentów w czasie zgonu

Przyjmuje się, że ostra porfiria wątrobowa (zwłaszcza, gdy zapobiega się lub szybko leczy ostre napady) nie wpływa na skrócenie przeżycia pacjentów (za Elder 2013 [12]). W związku z powyższym, za średni wiek pacjentów w czasie zgonów przyjmuje się średnią długość życia kobiet i mężczyzn w Polsce. Zgodnie z danymi GUS w 2019 r. przeciętne trwanie życia mężczyzn w Polsce wyniosło 74,1 roku, natomiast kobiet 81,8 roku. [20]

WNIOSKI:

- Wpływ choroby na przeżycie pacjenta:
 - w przypadku pomyślnego zapobiegania ostrym atakom porfirii, choroba nie powinna mieć znacznego wpływu na przeżycie pacjenta, jednak ostry atak jest zdarzeniem potencjalnie zagrażającym życiu, ze śmiertelnością sięgającą nawet 5%,
 - osoby z AHP są narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, przewlekłej choroby nerek i raka wątrobowokomórkowego, które potencjalnie mogą doprowadzić do skrócenia przeżycia;
- Wpływ choroby na jakość życia pacjenta:
 - większość pacjentów z ciężkim AHP ma nawracające ataki (≥4 na rok), trwające zwykle od 5 do 7 dni, choć zdarzają się ataki trwające nawet kilka tygodni lub dłużej,
 - podczas ataków objawy kliniczne i ból często są tak silne, że większość pacjentów wymaga hospitalizacji w celu leczenia,
 - długotrwałe powikłania i choroby współistniejące z AHP obejmują: przewlekłą chorobę nerek, depresję, lęk, nadciśnienie, nieodwracalną neuropatię, czasami prowadzącą do porażenia czterokończynowego oraz choroby wątroby,
 - aktywność choroby negatywnie wpływa na jakość życia i funkcjonowanie fizyczne,

-
- ze względu na nieprzewidywalność i nasilenie objawów AHP wielu pacjentów jest niezdolnych do pracy lub uczęszczania do szkoły;
 - Średni czas do rozpoznania AHP wynosi 15 lat, do czego przyczynia się rzadkość schorzenia i występowanie niespecyficznego objawów (np. rozlany ból brzucha i nudności), którym nie zawsze towarzyszą nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym lub rutynowych badaniach laboratoryjnych.
 - Populacja docelowa określona ściśle zdefiniowanymi kryteriami kwalifikacji.

4.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano 2 główne dokumenty (najbardziej aktualne):

- wytyczne *Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network* (Balwani 2017 [21])
- wytyczne *British and Irish Porphyria Network* (Stein 2013 [6])

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja/Autor	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
<p>Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network</p>	<p>2017.10.01</p>	<p>Stany Zjednoczone</p>	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605040/</p>	<p>Hemina - zaleca się profilaktyczne stosowanie heminy w celu zapobiegania nawracającym atakom, pojawiających się nawet po wyeliminowaniu wszystkich możliwych do identyfikacji czynników wywołujących. Pacjenci, u których występują ≥ 4 ataki rocznie stanowią kandydatów do infuzji profilaktycznych lub „na żądanie” (<i>on demand</i>) w ambulatorium. Pojedynczy wlew profilaktyczny zapobiegający nawrotom może być podawany co miesiąc, dwa razy w miesiącu lub raz w tygodniu. Konieczność kontynuowania leczenia profilaktycznego heminą należy ponownie ocenić po 6 – 12 miesiącach leczenia.</p> <p>Pacjenci poddawani profilaktycznemu, częstemu leczeniu heminą powinni być poddawani badaniom na stężenie ferrytyny w surowicy co 3–6 miesięcy lub po każdych ~12 dawkach. Aby uniknąć skutków ostrej fazy, poziom ferrytyny w surowicy mierzy się pomiędzy napadami i przed następną dawką heminy.</p> <p>U pacjentów z objawami napadu prodromalnego, hemina może być podawana „na żądanie” w ambulatorium w celu kontroli objawów i zapobiegania hospitalizacji. Pacjenci mogą otrzymać jeden wlew lub kolejne dawki dobowe w zależności od stanu klinicznego.</p> <p>Profilaktyczne wlewy heminy można rozważyć u pacjentek z cyklicznymi atakami AHP związanymi z cyklem miesięczkowym. Zaleca się podanie pojedynczego wlewu heminy (1/2 razy ciągu tygodnia) w fazie lutealnej.</p> <p>„Ładowanie węglowodanami” (ang. <i>carbohydrate loading</i>) – dodatkowa podaż węglowodanów przy użyciu tabletek glukozy lub stężonych roztworów dekstrozy była stosowana przez niektórych pacjentów we wczesnych etapach ostrego ataku, należy jednak wskazać, że nie ma dowodów sugerujących, że profilaktyczne podawanie węglowodanów przynosi jakiegokolwiek korzyści.</p> <p>Analogi gonadoliberyny (GnRH) - można rozważyć u pacjentek z cyklicznymi atakami AHP związanymi z cyklem miesięczkowym. Terapię analogami GnRH należy rozpocząć w ciągu pierwszych 1–3 dni cyklu. Nie zaleca się leczenia powyżej 6 miesięcy bez jednoczesnego podawania niskich dawek estrogenu.</p> <p>U kobiet z częstymi atakami, które wydają się być częściowo związane z cyklem miesięczkowym, można wypróbować stosowanie analogów GnRH przez okres do 3 miesięcy, a następnie przerwać w przypadku braku skuteczności.</p> <p>Konieczność ciągłego stosowania analogu GnRH należy oceniać, przerywając leczenie w odstępach 6–12 miesięcy lub indywidualnie.</p> <p>Giwosyran – badania przedkliniczne przeprowadzone na myszach z AIP wykazały, że giwosyran podawany podskórnie, powodował wyciszenie syntazy 1 ALA w wątrobie, co może zapobiegać ostrym atakom i je leczyć. Obecnie trwają badania kliniczne w zakresie skuteczności giworyranu w zapobieganiu atakom AIP.</p>

Organizacja/Autor	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
British and Irish Porphyria Network	2013.05.01	Wielka Brytania	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23605132/	<p>Hemina – dostępna w postaci skoncentrowanego roztworu heminy w kompleksie z arginina podawanego dożylnie lub liofilizowanego preparatu heminy. Wskazania do stosowania arginianu hemu w ostrej porfirii obejmują silny lub długotrwały ból, uporczywe wymioty, hiponatremię, drgawki, psychozę lub neuropatię. Podawany w ciąży, zdaje się być bezpieczny.</p> <p>Arginian hemu działa drażniąco na żyły, dlatego konieczna jest zmiana ramion przy kolejnych infuzjach oraz wlewy przez duże żyły. Po przepłynięciu arginianu hemu należy natychmiast przepłukać żyłę 250 ml 0,9% NaCl (początkowo 3 - 4 bolusy po 10 ml, następnie podać pozostałą część). Chociaż nie ma opublikowanych dowodów, problem podrażnienia żył można zmniejszyć przez rozcieńczenie arginianu hemowego w albuminie, a nie w soli fizjologicznej. Zastosowanie 20% albuminy zapewnia stosunek molowy albuminy do hemu 1: 1, co powinno zapewnić wiązanie wszystkich cząsteczek hemu.</p> <p>Leczenie heminą jest konieczne u pacjentów z ostrymi atakami oraz postępującą neuropatią. U ciężko chorego pacjenta mogą być wskazane cykle podania heminy dłuższe niż cztery dni. Optymalna dawka, częstotliwość i czas trwania terapii heminą nie są sprecyzowane, jednakże trzymiesięczne cykle leczenia stosowane są sporadycznie. Początkowo zaleca się codzienną infuzję w dawce 3 mg/kg, ze stopniowym zmniejszaniem dawki lub częstotliwości wlewów w przypadku poprawy stanu pacjenta. Istnieje prawdopodobieństwo nawrotu po zaprzestaniu długotrwałego leczenia heminą, dlatego pacjenci mogą wymagać dawki podtrzymującej, np. wlewu heminy raz w tygodniu, aż do osiągnięcia klinicznie stabilnego stanu.</p> <p>Hemina nie jest zarejestrowana jako lek zapobiegawczy, jednak może wykazywać korzyści u niektórych pacjentów, u których jakość życia jest poważnie obniżona przez częste, nawracające ataki. Profilaktycznie heminę należy podawać z możliwie najmniejszą skuteczną częstotliwością. U pacjentek z napadami AHP przed menstruacją należy rozważyć podanie jednego wlewu heminy (lub dwa wlewy w kolejnych dniach) w odpowiednim momencie w drugiej połowie cyklu.</p> <p>Węglowodany – „ładowanie” węglowodanami stanowiło podstawowe leczenie ostrego ataku AHP przed dostępnością heminy. Obecnie nie zaleca się stosowania 5- lub 10-procentowych roztworów glukozy, ponieważ mogą nasilać hiponatremię. Podana dożylnie glukoza nie odgrywa żadnej roli w leczeniu ostrego ataku AHP po rozpoczęciu leczenia heminą. Łagodne napady (łagodny ból, brak wymiotów, paraliżu, hiponatremii) można przerwać, zwiększając doustne spożycie węglowodanów za pomocą napojów zawierających glukozę i pokarmów wysokoenergetycznych.</p> <p>Analogi GnRH - u kobiet z nawracającymi przedmiesiączkowymi napadami porfirii można podawać analogi GnRH (tj. busarelina, goserelina, leuprorelina, histrelina, tryptorelina). W celu zapobiegania zdarzeniom niepożądanym zaleca się stosowanie niskich dawek estrogeny. Efekty leczenia analogami GnRH należy poddać weryfikacji po roku.</p> <p>Leczenie wspomagające – do leków zalecanych do stosowania w związku z zaburzeniami związanymi z AHP należą: środki przeciwbólowe (opioidy – morfina, diamorfina, fentanyl; nie zaleca się stosowania pedytyny, gdyż jej metabolity mogą wiązać się z pojawianiem się kolejnych napadów), środki przeciwwymiotne (prochlorperazyne, promazyne, ondansetron), środki przeciwłękowe (chlorpromazyne), leki na nadciśnienie i tachykardię (atenolol, labetalol,</p>

Organizacja/Autor	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<p>propranolol), środki przeciwdrgawkowe (diazepam, klonazepam, siarczan magnezu), leki na bóle neuropatyczne (gabapentyna). Zaleca się także monitorowanie równowagi płynów - może być konieczne dożylnie uzupełnienie płynów 0,9-procentowym roztworem chlorku sodu w celu wyrównania odwodnienia lub zaburzeń równowagi elektrolitowej.</p>

WNIOSKI:

- Givosyran nie został uwzględniony w wytycznych praktyki klinicznej jako opcja terapeutyczna w ostrej porfirii wątrobowej (ostatnie rekomendacje z 2017 roku, wspomniano o trwających badaniach klinicznych dla givosyranu, brak aktualnych zaleceń). Należy jednak zaznaczyć, że pomimo braku opublikowanych aktualnych wytycznych, *Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network* na stronie internetowej odnosi się do leczenia givosyranem. Według konsorcjum **pacjentom z nawracającymi napadami AIP, częściej niż dwa razy w roku i/lub z przewlekłymi objawami należy zaproponować udział w badaniu z zastosowaniem givosyranu**. Podkreśla się, że w kluczowym międzynarodowym badaniu III fazy, u pacjentów z AIP z częstymi napadami, givosyran okazał się **wysoc skuteczny w zmniejszaniu liczby i ciężkości ostrych napadów oraz redukcji potrzeby hospitalizacji i podania heminy**. [22]
- Dostępne wytyczne rekomendują stosowanie heminy. Należy jednak zaznaczyć, że hemina jest zarejestrowana w leczeniu ostrych napadów porfirii, nie jest zatwierdzona do przewlekłego leczenia w celu zapobiegania atakom. [23]
- Wytyczne dopuszczają stosowanie heminy profilaktycznie, która może przynieść korzyści niektórym pacjentom (z częstymi nawrotami napadów, u pacjentów ze znacznie obniżoną jakością życia). Należy podkreślić, że dostępne dane dotyczące skuteczności profilaktycznego przyjmowania heminy są ograniczone, z kolei długookresowe podawanie leku niesie ryzyko nadmiernego nagromadzenia żelaza w organizmie, a także zapaleń żył w przypadku infuzji w niedostatecznie dużym naczyniu. Przy wielokrotnym podaniu heminy istnieje ponadto wysokie ryzyko zakażeń w obrębie umieszczonych na stałe cewników żylnych. [26] Ponadto w wytycznych podkreśla się, że istnieje prawdopodobieństwo nawrotu po zaprzestaniu długotrwałego leczenia heminą, dlatego pacjenci mogą wymagać dawki podtrzymującej, aż do osiągnięcia klinicznie stabilnego stanu.
- Analiza wytycznych praktyki klinicznej w rozpatrywanym wskazaniu wskazuje na brak opcji terapeutycznych dla produktu leczniczego Givlaari (niezaspokojona potrzeba zdrowotna).

4.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT w rozpatrywanym wskazaniu

Tabela 8. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT we wskazaniu ostra porfirie wątrobowej.

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
-	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 19/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.	Ostra porfirie wątrobowej	http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/R10-porfiriae-watrobowe/stanowisko_RK_19_10_26_2009_TPZ_nowe.pdf	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie programów zdrowotnych: <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, • Leczenie ostrych porfirii wątrobowych, • Leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytwniającego zapalenia stawów kręgosłupa, • Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych, • Leczenie raka nerki, • jako świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych Narodowego Funduszu Zdrowia. <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane świadczenia były już przedmiotem obrad i zostały pozytywnie zaopiniowane przez Radę Konsultacyjną. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenia te istotnie poprawiają dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionych schorzeniach.</p>

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Rekomendacja nr 10/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009 r.		http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/R10-porfiriie-watrobowe/R_10.pdf	Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrych porfirii wątrobowych” w zakresie programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego zgodnie z warunkami realizacji zaproponowanymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09). <u>Uzasadnienie:</u> Świadczenie opieki zdrowotnej „leczenie ostrych porfirii wątrobowych” w zakresie programu zdrowotnego, uzyskało pozytywną opinię członków Rady Konsultacyjnej AOTM dla zakwalifikowania go, jako świadczenia gwarantowanego, popartą stosownym stanowiskiem. Finansowanie ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia istotnie poprawi dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.

PODSUMOWANIE:

- W 2009 roku rekomendowano zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrych porfirii wątrobowych” w zakresie programu zdrowotnego, które obejmowało leczenie heminą ludzką¹.

4.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. we wskazaniu: ostra porfirią wątrobową (zapobieganie wystąpieniu ataków ostrej porfirii wątrobowej) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak
- w ramach programu lekowego: brak
- w ramach chemioterapii: brak

Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu

Hemina stosowana jest wyłącznie w lecznictwie zamkniętym (Lz). Należy zaznaczyć, że hemina jest zarejestrowana jedynie w leczeniu ostrych napadów porfirii, nie stanowi terapii zatwierdzonej do przewlekłego leczenia w celu zapobiegania atakom (choć wytyczne dopuszczają profilaktyczne stosowanie heminy u niektórych pacjentów).

PODSUMOWANIE:

Aktualnie w Polsce nie ma dostępnej technologii refundowanej w leczeniu zapobiegawczym ostrej porfirii wątrobowej. Do stosowanych obecnie technologii zalicza się heminę, dostępną w ramach lecznictwa zamkniętego, jednak zarejestrowaną jedynie w leczeniu ostrych napadów porfirii, nie w zapobieganiu napadom.

¹Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania programów terapeutycznych w roku 2009, https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultstronaopisowa/349/16/1/programy_terapeutyczne_2009.pdf

4.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

- Wpływ choroby na przeżycie pacjenta:
 - oczekiwana długość przeżycia u pacjentów z porfirią nie odbiega od standardowej długości życia, jeżeli uda się zapobiec ostrym atakom. Jednak osoby z ostrą porfirią wątrobową są narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, przewlekłej choroby nerek i raka wątrobowokomórkowego, co może doprowadzić do skrócenia przeżycia. Nielezione ostre ataki porfirii mogą zagrażać życiu.
- Wpływ choroby na jakość życia pacjenta:
 - porfirię negatywnie wpływa na jakość życia i funkcjonowanie fizyczne chorych. Atakom towarzyszą objawy kliniczne i ból, które wymagają często hospitalizacji. Długotrwałe powikłania i choroby współistniejące z AHP obejmują: przewlekłą chorobę nerek, depresję, lęk, nadciśnienie, nieodwracalną neuropatię, czasami prowadzącą do porażenia czterokończynowego oraz choroby wątroby.
 - Populacja docelowa: populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym jest szersza od rzeczywistej populacji badania ENVISION. Wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów od 12 r.ż., przy czym w badaniu rejestracyjnym finalnie nie uczestniczyli pacjenci poniżej 18 r.ż.. Ponadto populacji ze wskazania rejestracyjnego nie ograniczono ewentualnym obciążeniem w zakresie czynności wątroby, natomiast do badania rejestracyjnego nie kwalifikowano pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Populacja docelowa powinna zostać określona ściśle zdefiniowanymi kryteriami kwalifikacji (zgodnymi z kryteriami oraz populacją rzeczywistą badania stanowiącego podstawę dopuszczenia do obrotu – ENVISION).
- DALY - brak dostępnych informacji dotyczących DALY w zasobach GBD.
- Wytyczne praktyki klinicznej – rekomendacje w rozpatrywanym wskazaniu:
 - Brak uwzględnienia givosyranu w wytycznych praktyki klinicznej jako opcji terapeutycznej w ostrej porfirii wątrobowej (ostatnie rekomendacje z 2017 roku, wspomniano o trwających badaniach klinicznych dla givosyranu, brak aktualnych zaleceń). *Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network* na stronie internetowej uwzględnia leczenie givosyranem – pacjentom z nawracającymi napadami AIP, częściej niż 2 razy w roku i/lub z przewlekłymi objawami należy zaproponować udział w badaniu z zastosowaniem givosyranu, w badaniu III fazy okazał się wysoce skuteczny w zmniejszeniu liczby i ciężkości ostrych napadów oraz redukcji potrzeby hospitalizacji i podania heminy.
 - Wytyczne wskazują na możliwe zastosowanie heminy, jednakże jest ona zarejestrowana w leczeniu ostrych napadów porfirii, nie w przewlekłym leczeniu zapobiegawczym. Według wytycznych, dopuszcza się profilaktyczne stosowanie heminy u niektórych pacjentów (z częstymi nawrotami napadów, które obniżają jakość życia). Wytyczne wskazują na ograniczone dane w zakresie profilaktycznego stosowania heminy oraz ryzyko z tym związane, tj. nagromadzenie żelaza w organizmie, zapalenie żył w przypadku infuzji w niedostatecznie dużym naczyniu, zakażenie w obrębie cewników.
- Dostępne opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych w Polsce:
 - Aktualnie w Polsce nie ma dostępnej technologii refundowanej w leczeniu zapobiegawczym ostrej porfirii wątrobowej. Do stosowanych obecnie technologii zalicza się heminę, dostępną w ramach lecznictwa zamkniętego, jednak zarejestrowaną jedynie w leczeniu ostrych napadów porfirii, nie w zapobieganiu napadom.
- Komparatory dla givosyranu w warunkach polskich – brak
- W związku z brakiem dostępności w Polsce terapii zapobiegającej napadom ostrej porfirii wątrobowej, zastosowanie givosyranu może spełniać kryterium niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej u pacjentów z ostrą porfirią wątrobową.

5. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

5.1. Szacowanie wielkości populacji

Ogólną częstość występowania AHP w Europie szacuje się na **1,01 na 100 000 osób**, z wyjątkiem Szwecji, gdzie AHP diagnozuje się częściej (2,3 na 100 000) ze względu na efekt założyciela (ang. *founder effect*), przy czym większość pacjentów z podtypem ostrej przerywanej porfirii (AIP). Dla Polski współczynnik chorobowości² dla AIP i porfirii mieszanej (VP) wynosi odpowiednio 7,2 (95%CI: 3,6; 12,2) i 0,40 (95% CI: <0,1; 2,0) na milion mieszkańców. [12] W populacji polskiej to około 300 chorych na AIP i VP - pacjenci z ostrymi atakami VP.

Zgodnie z danymi orpha.net, w większości krajów europejskich chorobowość dla ostrych porfirii wątrobowych wynosi około 1 na 75 000 osób (co daje około **1,33 na 100 000 osób**). 80% przypadków to kobiety, większość w wieku od 20 do 45 lat. [24]

Szacuje się, że dla Europy współczynnik zapadalności wynosi 0,13 (95%CI: 0,11; 0,16) i 0,08 (95% CI: 0,06; 0,10) na milion osób, odpowiednio dla AIP i VP. Natomiast dla Polski jest to odpowiednio: 0,16 (95% CI: 0,08; 0,27) i 0,01 (95% CI: <0,001; 0,05). [12]

Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z dnia 30 czerwca 2020 roku, ludność Polski liczy 38 354 000 osób [25]. Biorąc pod uwagę wskaźniki chorobowości dla AHP, można oszacować, że w Polsce na ostrą porfirię wątrobową choruje około 400–500 osób.

Natomiast uwzględniając współczynnik zapadalności, liczba nowych przypadków rocznie to około 7 osób, przy czym liczba ta wydaje się być niedoszacowana ze względu na uwzględnienie jedynie pacjentów z AIP i VP (brak danych zapadalności dla HCP i ADP).

Biorąc pod uwagę dane z badania Neelman 2018, gdzie 13% spośród wszystkich pacjentów z AIP doświadczało nawracającej postaci choroby (ang. *reccurent AIP*) [5], populację docelową można zawęzić do pacjentów z nawracającą chorobą (>4 napady w ciągu roku) – co daje docelowo około 50–65 pacjentów.

WNIOSKI:

- Szacowana populacja wynosi: 50–65 osób
- Nowe przypadki rocznie: pomijalne, 7 osób (niedoszacowane) dla wszystkich pacjentów z AHP (bez zawężenia do postaci nawracającej).

5.2. Podsumowanie szacowania populacji

Szacowana populacja wynosi ok. 50–65 osób przy zawężeniu do pacjentów z nawracającą postacią choroby. Liczba nowych przypadków jest pomijalna, wynosi ok. 7 rocznie dla wszystkich pacjentów z AHP (bez zawężenia do postaci nawracającej).

²Współczynnik chorobowości obliczono wg wzoru: zapadalność * średni czas trwania choroby, zakładając, że będzie to 45 lat dla AIP, 40 lat dla VP

6. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

6.1. Opis badań rejestracyjnych leku

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań rejestracyjnych dla giwosyranu. (Tabela 9)

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych dla givosyranu w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
ENVISION (NCT03338816) (ChPL [26], EPAR [27], Kuter 2020 [28])	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03338816	Alnylam Pharmaceuticals	DB RCT, w toku	<p>Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie z randomizacją 3 fazy, kontrolowane placebo, z kontynuacją (open-label extension - OLE) prowadzoną metodą otwartej próby</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i></p> <p>Okres leczenia: faza DB – 6 miesięcy, faza OLE – do 29 miesięcy, Okres obserwacji: faza DB – 6 miesięcy, faza OLE – do 29 miesięcy + follow-up: 1 miesiąc (3 mies. w przypadku wczesnego zakończenia leczenia)</p> <p>Randomizacja: przeprowadzona poprawnie, pacjentów stratyfikowano na podstawie ciężkości choroby (historyczna częstość</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> roczny wskaźnik napadów (AAR, ang. <i>Annualized Attack Rate</i>) dla złożonego punktu końcowego w postaci napadów wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty u lekarza lub podania heminy dożyłnej w domu* w ciągu 6-miesięcznego okresu DB (u pacjentów z AIP) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> AAR u pacjentów z AHP, poziom ALA w moczu u pacjentów z AIP w 3 mies.; poziom ALA w moczu u pacjentów z AIP w 6 mies.; poziom PBG w moczu u 	Populacja badana (AHP) / Populacja AIP	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ≥12 lat, udokumentowana diagnoza ostrej porfirii wątrobowej (AIP, HCP, VP, ADP) na podstawie stanu klinicznego, co najmniej 1 udokumentowana wartość PBG lub ALA w moczu lub osoczu ≥4×GGN w ciągu ostatniego roku przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie ORAZ jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> udokumentowane dowody genetycznych mutacji w genie związanym z porfirią, zdefiniowanym jako DOWOLNY z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> AIP: mutacja w genie HMBS, HCP: mutacja w genie CPOX, VP: mutacja w genie PPOX, ADP: mutacja w genach homozygotycznych lub złożonych genów heterozygotycznych ALAD, LUB jeśli wyniki badań genetycznych pacjenta nie wykazały mutacji w genie związanym z porfirią (<5%), pacjent może 	<p>N=94</p> <p>GIV: n_i=48 PLB: n_k=46</p>	<p>GIV: givosyran 2,5 mg/kg s.c., co miesiąc (mc), przez 6 mies. podczas 6-mies. okresu podwójnie ślepej próby</p> <p>PLB: placebo (sól fizjologiczna [0,9% NaCl]) s.c., co miesiąc, przez 6 mies. podczas 6-mies. okresu podwójnie ślepej próby</p> <p>-> kontynuacja dla obu ramion: givosyran 2,5 mg/kg lub 1,25 mg/kg s.c., co miesiąc, przez 29 miesięcy w okresie open-label extension (OLE)</p> <p>Zastosowanie heminy w leczeniu</p>	<p>faza DB – 6 miesięcy, faza OLE – do 29 miesięcy + follow-up: 1 miesiąc (3 mies. w przypadku wczesnego zakończenia leczenia)</p>

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
				ataków) i typu AHP Ramiona badania: GIV: givosyran 2,5 mg/kg s.c., co miesiąc (mc), przez 6 mies. podczas 6-mies. okresu podwójnie ślepej próby PLB: placebo (sól fizjologiczna [0,9% NaC]) s.c., co miesiąc, przez 6 mies. podczas 6-mies. okresu podwójnie ślepej próby -> kontynuacja dla obu ramion: givosyran 2,5 mg/kg lub 1,25 mg/kg s.c., co miesiąc, przez 29 miesięcy w okresie open-label extension (OLE).	pacjentów z AIP w 6 mies.; • roczna liczba dni stosowania heminy u pacjentów z AIP; • wyniki raportowane przez pacjentów (jakość życia): • najgorszy dobowy wyn k w skali bólu mierzony skalą BPI-SF; • numeryczna ocena (NRS) u pacjentów z AIP w ciągu 6 mies. okresu leczenia; • najgorszy dobowy wyn k w skali nudności mierzony skalą NRS u pacjentów z AIP w ciągu 6 mies. okresu leczenia; • najgorszy dobowy wyn k w skali zmęczenia mierzony skalą BFI-SF u pacjentów z AIP w ciągu		zostać zakwalifikowany do badania, jeśli wykazywał zarówno cechy kliniczne, jak i diagnostyczne kryteria biochemiczne zgodne z AHP; • aktywna choroba, z co najmniej 2 atakami porfirii wymagającymi hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub leczenia heminą dożylną w domu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, • gotowość do zaprzestania i/lub niepodjęmania profilaktycznego stosowania heminy w czasie badania przesiewowego i czasie trwania badania, • odpowiedni dostęp żylny do pobrania próbki do badania, zgodnie z oceną badacza; • gotowość do przestrzegania wymogów antykoncepcji w okresie badania; • gotowość i zdolność do przestrzegania wymagań związanych z badaniem i wyrażenia pisemnej świadomej zgody zgodnie z wymogami lokalnymi i krajowymi. W przypadku pacjentów, wieku umożliwiającego wyrażenie samodzielnej zgody, opiekun prawny musi wyrazić pisemną		ostrych lub trwających napadów porfirii było dozwolone podczas badania i zostało odnotowane jako lek towarzyszący w eCRF. W badaniu w przypadku wystąpienia SAE związanych z leczeniem lub nietolerowanych AE możliwe było zaprzestanie leczenia.	

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
					<p>6 mies. okresu leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana względem wartości początkowych w sumarycznej komponencie fizycznej (PCS) krótkiej ankiety dotyczącej stanu zdrowia (SF-12) u pacjentów z AIP w ciągu 6 mies. okresu leczenia. 		<p>świadomą zgodę, a pacjent powinien wyrazić akceptację zgodnie z lokalnymi i krajowymi wymogami oraz standardami instytucjonalnymi.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dowolny wynik z następujących ocen parametrów laboratoryjnych podczas badań przesiewowych: <ul style="list-style-type: none"> ALT >2xGGN, bilirubina całkowita (TBL) >1,5xGGN (pacjenci z podwyższoną TBL związanego z Zespołem Gilberta kwalifikowani, jeśli TBL <2xGGN), międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) >1,5 (pacjenci przyjmujący lek przeciwzakrzepowy dopuszczeniu z INR <3,5), eGFR <30ml/min/1,73m² przy zastosowaniu MDRD, obecność na liście oczekujących na aktywną transplantację wątroby lub przewidywany przeszczep wątroby podczas zaślepiętego okresu leczenia w ramach badania, historia alergii na wiele leków lub historia reakcji alergicznych na 			

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
							<p>oligonukleotyd lub GalNAc,</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznane aktywne zakażenie HIV LUB potwierdzone obecne lub przewlekłe zakażenie HCV lub HBV, obecnie włączony w innym badaniu nad urządzeniem lub lekiem lub mniej niż 30 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) od zakończenia innego badania lub otrzymania innego badanego środka; kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajść w ciążę w trakcie badania, każdy stan (np. problem medyczny, nadużywanie a alkoholu lub substancji), który w opinii badacza sprawiłby, że pacjent nie mógłby przyjąć odpowiedniej dawki lub który mógłby zakłócać zgodność badania, bezpieczeństwo pacjenta i / lub udział pacjenta w 6 - miesięczny okres leczenia badania. Obejmuje to znaczące aktywne i słabo kontrolowane (niestabilne) zaburzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, nerek lub zaburzenia psychiatryczne 			

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
							<p>niezwiązane z porfirią, zidentyfikowane na podstawie kluczowych nieprawidłowości laboratoryjnych lub wywiadu medycznego;</p> <ul style="list-style-type: none"> • historia nawracającego zapalenia trzustki lub ostrego zapalenia trzustki z aktywnością choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, • planowana poważna operacja w ciągu pierwszych 6 miesięcy badania; • historia poważnej infekcji w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym, • wystąpienie nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed badaniem przesiewowym, z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka szyjki macicy in situ lub przewodowego raka piersi, który był skutecznie leczony. 			

Źródło: Assessment Report Givlaari, EPAR (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp z dnia: 4.01.2021]); ClinicalTrials.gov - ENVISION: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran (ALN-AS1) in Patients With Acute Hepatic Porphyrias (AHP), NCT03338816.

BPI-SF - *Brief Pain Inventory-Short Form*, BFI-SF - *Brief Fatigue Inventory-Short Form*, NRS – numeryczna skala oceny (ang. *numeric rating scale*).

* Zastosowano następujące definicje podtypów ataków porfirii:

- Ataki porfirii wymagające hospitalizacji: napady porfirii, skutkujące hospitalizacją. Hospitalizację definiuje się jako przyjęcie do oddziału szpitalnego lub wizytę na oddziale ratunkowym, która skutkuje co najmniej 24-godzinnym pobytem (lub zmianą daty kalendarzowej, jeśli godziny przyjęcia lub wypisu ze szpitala nie są dostępne),
- Ataki porfirii wymagające pilnej wizyty medycznej: napady porfirii, które skutkują pilną wizytą w placówce medycznej. Pilną wizytę lekarską definiuje się jako pilną, niezaplanowaną wizytę w gabinecie / przychodni, w centrum infuzji lub na oddziale ratunkowym, która nie spełnia kryteriów hospitalizacji. Ten punkt końcowy obejmuje stan z napadem porfirii podczas zaplanowanej zgodnie z protokołem wizyty w klinice, jeśli pacjent zgłosiłby się na pilną wizytę medyczną w przypadku braku zaplanowanej zgodnie z protokołem wizyty.
- Ataki porfirii wymagające podania dożylnego heminy w domu. „Dom” oznacza dowolną lokalizację, która nie spełnia kryteriów hospitalizacji lub pilnej wizyty medycznej.

Opis interwencji stanowiącej ramię kontrolne w badaniach rejestracyjnych

W badaniu rejestracyjnym ENVISION nie zastosowano aktywnego komparatora (giwosyran vs placebo). Należy podkreślić, że w badaniu dopuszczano stosowanie heminy w leczeniu ostrych lub trwających napadów porfirii (odnotowana jako lek towarzyszący). 50% pacjentów w grupie badanej i 77% w grupie kontrolnej zastosowało choć jedną dawkę heminy.

Analiza wytycznych postępowania w rozpatrywanym wskazaniu wskazuje na brak opcji terapeutycznych dla giwosyranu. W leczeniu ostrych napadów porfirii, wskazuje się na zasadność zastosowania heminy, przy czym lek nie stanowi opcji dla terapii zapobiegawczej, stosowanej w celu zmniejszenia ryzyka ataków.

Podczas gdy hemina jedynie czasowo zmniejsza produkcję ALA i PGB i wykazuje krótki czas działania, giwosyran w mechanizmie interferencji RNA powoduje w hepatocytach rozpad mRNA syntazy ALA typu 1, co prowadzi do zmniejszenia ilości indukowanego wątrobowego mRNA ALAS1 w kierunku prawidłowego poziomu. Skutkiem tego jest zmniejszenie stężenia we krwi kwasu aminolewulinowego i porfobilinogenu. Działając na wcześniejszym etapie niż hemina, giwosyran redukuje ryzyko ataku porfirii. [6]

Należy ponadto zaznaczyć, że nie należy stosować heminy w leczeniu zapobiegawczym, ponieważ dostępne dane dotyczące skuteczności jej profilaktycznego przyjmowania są ograniczone, z kolei długookresowe podawanie leku niesie ryzyko nadmiernego nagromadzenia żelaza w organizmie, a także zapaleń żył w przypadku infuzji w niedostatecznie dużym naczyniu. Przy wielokrotnym podaniu heminy istnieje ponadto wysokie ryzyko zakażeń w obrębie umieszczonych na stałe cewników żylnych. [26]

Biorąc pod uwagę powyższe, hemina nie stanowi opcji terapeutycznej dla leku giwosyran (brak aktywnego komparatora dla giwosyranu w praktyce klinicznej). Wybór placebo jako ramienia kontrolnego w badaniu klinicznym wydaje się uzasadniony.

Punkty końcowe

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Przeżycia – brak oceny wpływu na przeżycie;
- Jakości życia – wyniki raportowane przez pacjentów (PROs) z AIP - sumaryczna komponenta fizyczna (PCS) SF-12, najgorszy dobowy wynik w skali bólu (BPI-SF), najgorszy dobowy wynik w skali nudności (NRS), najgorszy dobowy wynik w skali zmęczenia (BFI-SF),
 - w opinii CHMP wyniki raportowane przez pacjenta (PRO) są również uważane za istotne, ze względu na przewlekły charakter AHP, objawiający się bólem i niską jakością życia, nawet pomiędzy atakami;
- Wyleczenia: brak punktów końcowych odnoszących się bezpośrednio do wyleczenia – celem terapii giwosyranem nie jest wyleczenie pacjentów;
- Pozostałe:
 - roczny wskaźnik napadów (AAR) - złożony punkt końcowy w postaci napadów porfirii wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty u lekarza lub podania heminy dożyłnej w domu u pacjentów z AIP (I-rzędowy p.k.) oraz z AHP (II-rzędowy p.k.) w ciągu 6-miesięcznego okresu DB,
 - celem leczenia giwosyranem jest zapobieganie ostrym atakom porfirii poprzez zmniejszenie stężenia w osoczu toksycznych metabolitów, ALA i PBG;
 - zgodnie z opinią *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* złożony punkt końcowy dotyczący napadu porfirii jest istotnym klinicznie punktem końcowym [27];**
 - wybór złożonego punktu końcowego napadu porfirii jako pierwszorzędowego punktu końcowego adekwatny do celu leczenia.
 - roczna liczba dni stosowania heminy u pacjentów z AIP:
 - wlewy heminy stanowią duże obciążenie dla pacjentów z AHP, jak również niosą ze sobą ryzyko chorób, takich jak przeciążenie żelazem lub infekcje związane z koniecznością

zakładania cewnika, dlatego też zmniejszenie zapotrzebowania na infuzje jest istotne z perspektywy pacjenta;

- o redukcja poziomów ALA/PBG w moczu u pacjentów z AIP.

Ocena innych elementów jakości badania

Dokonano oceny wiarygodności (ryzyka błędu systematycznego) badania ENVISION według *The Cochrane Collaboration*. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu w większości domen oceny (5 z 7), poza domenami - ukrycie kodu alokacji oraz inne czynniki, gdzie ryzyko błędu określono jako nieznane. Szczegóły oceny w Tabela 10.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego według The Cochrane Collaboration

Domena	Ocena	Komentarz
Randomizacja	Niskie ryzyko	Randomizacja 1:1 do ramienia przyjmującego giworyran (2,5 mg/kg m.c.) lub placebo. Dokonano stratyfikacji ze względu na podtyp ostrej porfirii wątrobowej (ostra przerywana porfiria ze zidentyfikowaną mutacją vs inne podtypy), wcześniejsze profilaktyczne stosowanie heminy (stosowanie vs brak), wskaźnik ataków w ciągu ostatnich 12 miesięcy (<7 ataków [niski] vs ≥7 ataków [wysoki] u pacjentów, którzy otrzymywali profilaktykę heminy na początku badania i <12 ataków [niski] vs ≥12 ataków [wysoki] u tych, którzy nie otrzymywali profilaktyki heminy)
Ukrycie kodu alokacji	Nieznane ryzyko	Nie podano informacji
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko	Badanie podwójnie zaślepienie w trakcie głównego, 6-miesięcznego okresu badania. Kontynuację badania prowadzono metodą otwartej próby (OLE).
Zaślepienie oceny wyników	Niskie ryzyko	Niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo (DMC, ang. <i>Data Monitoring Committee</i>) dokonał przeglądu wszystkich istotnych danych dotyczących bezpieczeństwa. Dane zostały zebrane przez badaczy oraz członków personelu i zinterpretowane przez sponsora.
Kompletność danych	Niskie ryzyko	Spośród 94 zrandomizowanych pacjentów, wszyscy otrzymali giworyran lub placebo. W ciągu 6 miesięcy terapię przerwano u 1 pacjenta z ramienia badanego z powodu AE. W ramieniu placebo wszyscy pacjenci ukończyli badanie po 6 miesiącach. Pacjenci, którzy otrzymali leczenie, byli rozłożeni równomiernie do grup (48 w grupie badanej i 46 w grupie kontrolnej).
Selektywne raportowanie wyników	Niskie ryzyko	Dostępny protokół badania. Wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych zdefiniowanych w protokole badania (roczny wskaźnik napadów (AAR) dla złożonego punktu końcowego w postaci napadów porfirii wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty u lekarza lub podania heminy dożylnie w domu u pacjentów z AIP (I-rzędowy p.k.) oraz z AHP (II-rzędowy p.k.), roczna liczba dni stosowania heminy u pacjentów z AIP, redukcja poziomów ALA/PBG w moczu u pacjentów z AIP) zostały opublikowane.
Inne czynniki	Niejasne ryzyko	Badanie zostało zaprojektowane przez sponsora, Alnylam Pharmaceuticals. Dane zostały zebrane przez badaczy oraz członków personelu i zinterpretowane przez sponsora.

Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Ograniczenia badania zidentyfikowane przez Agencję:

- Okres obserwacji nie pozwalający na ocenę korzyści długoterminowych z zastosowania giwosyranu;
- Populacja badania była stosunkowo niewielka (n=94), biorąc pod uwagę rzadkość schorzenia liczebność wydaje się być uzasadniona, jednak może stanowić ograniczenie w zakresie wykrywania rzadkich zdarzeń niepożądanych;
- Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowi złożony punkt końcowy - roczny wskaźnik napadów (AAR) w postaci napadów porfirii wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty u lekarza lub podania heminy dożylnie pacjentom z AIP w domu.

Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Kryteria włączenia/wykluczenia oraz rzeczywista populacja badania rejestracyjnego nie są w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym:
 - Populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym uwzględnia pacjentów od 12. r.ż. (zgodnie z protokołem badania), w badaniu nie uczestniczyli pacjenci <18. r.ż.. W opinii CHMP podobny oczekiwany efekt farmakodynamiczny między różnymi kategoriami masy ciała, a zatem podobnej skuteczności w tej populacji. [27]
 - Maksymalny wiek pacjentów włączonych do badania wynosił 65 lat (1 pacjent).
 - Wskazanie rejestracyjne nie jest ograniczone ewentualnymi obciążeniami w zakresie czynności wątroby, zgodnie z kryteriami wykluczenia badania rejestracyjnego (nie kwalifikowano pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby). Do badania włączono tylko 5 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.
 - Niemal 94% pacjentów biorących udział w badaniu wykazywało typ AIP, jedynie 5 pacjentów dotkniętych było rzadszymi typami ostrej porfirii wątrobowej (w tym 2 pacjentów z porfirią mieszaną (VP), 1 pacjenta z koproporfirią dziedziczną (HCP) oraz 2 pacjentów bez zidentyfikowanej mutacji w genie związanym z porfirią). Należy jednak zaznaczyć, że CHMP uznał ekstrapolację na wszystkie podtypy AHP na podstawie wspólnej patofizjologii (np. kumulacji toksycznych porfiryń ALA i PBG) oraz danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych i bezpieczeństwa giwosyranu. [27]
- Okres obserwacji w badaniu rejestracyjnym wynosił 6 miesięcy w okresie podwójnie zaślepionym badania (= okresowi 6 mies. leczenia). Natomiast w fazie OLE (*open-label*) na 30-miesięczny okres obserwacji składa się 29 miesięcy okresu leczenia oraz 1 miesiąc follow-up (3 mies. w przypadku wczesnego zakończenia leczenia). Krótki okres obserwacji może nie pozwolić na jednoznaczną ocenę długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa.

6.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie rejestracyjne dla giwosyranu we wskazaniu ostrej porfirii wątrobowej stanowiło wysokiej jakości (ryzyko błędów w 5 z 7 domen oceny *The Cochrane Collaboration* określono jako niskie, w 2 domenach było nieznane/niejasne), wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, badanie z randomizacją 3 fazy, kontrolowane placebo, z kontynuacją prowadzoną metodą otwartej próby (ENVISION, NCT03338816).

Proces randomizacji przeprowadzono poprawnie - pacjentów stratyfikowano na podstawie ciężkości choroby (historyczna częstość ataków) i typu AHP. Charakterystyka pacjentów w grupach placebo i giwosyranu była dobrze zrównoważona.

Analiza wyników badania ENVISION przeprowadzona została zgodnie z intencją leczenia (ITT), w pełnej populacji badanej (FAS) oraz populacji badanej pacjentów z AIP (FAS, AIP).

Utrata pacjentów z badania była niska (1 pacjent w fazie DB).

Populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym nie jest w pełni zgodna z populacją z badania – kryteria włączenia/wykluczenia z badania zawężała populację pod względem: aktywności choroby, obciążenia w zakresie czynności wątroby. Ponadto, pomimo zdefiniowania w protokole, w badaniu finalnie nie brali udziału młodszy pacjenci (<18. r.ż.) oraz niewielka część pacjentów z rzadszymi typami AHP (6% wszystkich pacjentów).

Mając na uwadze przewlekły charakter choroby oraz konieczność stałego przyjmowania leczenia, okres obserwacji badania jest niewystarczający do oceny długoterminowych korzyści i bezpieczeństwa leczenia giwosyranem.

7. OCENA SIŁY INTERWENCJI

7.1. Ocena skuteczności klinicznej

Wyniki w zakresie skuteczności stosowania givosyranu z badania ENVISION przedstawiano dla dwóch okresów badania – podwójnie zaślepionego (BD) oraz otwartego (OLE). Należy zaznaczyć, że w raporcie EMA [27] jako wyniki stanowiące podstawę dopuszczenia do obrotu przedstawiono wyniki z okresu DB oraz z 6 mies. okresu OLE (badanie w toku, planowany okres fazy OLE ma trwać 30 mies.). W ramach przeszukania wyników z dalszego horyzontu czasowego badania ENVISION, zidentyfikowano również wyniki dla 18 mies. okresu OLE (Kuter 2020 [28]).

Do badania włączono 94 pacjentów z ostrą porfirią wątrobową, w tym 89 pacjentów z ostrą porfirią przerwana (AIP), 2 pacjentów z porfirią mieszaną (VP), 1 pacjenta z koproporfią dziedziczną (HCP) oraz 2 pacjentów bez zidentyfikowanej mutacji w genie związanym z porfirią.

Podsumowanie kluczowych parametrów charakterystyki wyjściowej pacjentów w badaniu ENVISION:

- Mediana wieku: GIV: 42 lat (zakres: 19–65); PLB: 36 lat (zakres: 20–60);
- Płeć męska: GIV: 10,4%, PLB: 10,9%,
- Upřednie stosowanie heminy profilaktycznie: GIV: 41,7%, PLB: 39,1%,
- Złożony atak porfirii 6 miesięcy przed randomizacją (mediana): GIV: 4 (zakres: 2–17), PLB: 3,5 (zakres: 0–23);
- Historyczne wystąpienie ARR (mediana): GIV: 8,0 (zakres: 4–34), PLB: 7,0 (zakres: 0–46).

Stosowanie heminy podczas badania było dopuszczone w przypadku leczenia ostrych lub trwających napadów porfirii (50% pacjentów w grupie interwencji i 77% w grupie kontrolnej stosowało heminę).

Analiza pełnej populacji badanej (FAS AHP, ang. *full analysis set*) obejmowała wyniki w zakresie ARR w AHP oraz bezpieczeństwa; natomiast pozostałe wyniki w zakresie skuteczności analizowano w populacji badanej z AIP (FAS AIP), co było predefiniowane w protokole badania.

W dniu 10 stycznia 2020 r. 94 pacjentów (100%) ukończyło okres DB. Tylko 1 pacjent zaprzestał leczenia z powodu podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych (>8xGGN). Pacjent ukończył 6-miesięczny okres DB i wizytę kontrolną w 6 mies.; jednakże wycofał się z badania po wizycie kontrolnej i nie uczestniczył w kontynuacji badania OLE. Łącznie 93 pacjentów (98,9%) kontynuowało leczenie givosyranem w okresie OLE (PLB->GIV = 46; GIV->GIV = 47), gdzie 1 pacjentka zaprzestała leczenia z powodu ciąży, a 3 pacjentów zaprzestało leczenia (wycofało zgodę z udziału w badaniu).

Średnia ekspozycja na givosyran w momencie zaprzestania zbierania danych w ramach 18-mies. analizy śródterminowej (1.10.2020 - wszyscy pacjenci ukończyli przynajmniej jedną wizytę w 18. miesiącu) wynosiła 12,97 miesiąca dla PLB->GIV i 18,86 miesiąca dla GIV->GIV, przy maksymalnej ekspozycji 25,1 miesiąca.

Analiza przeżycia

Nie badano wpływu na przeżycie.

Analiza jakości życia

Wykazano, że wynik w skali PCS SF-12 uległ istotnej poprawie u pacjentów leczonych givosyranem. (Tabela 11, Rysunek 1). Poza większą poprawą wyniku PCS w skali SF-12 u pacjentów stosujących givosyran w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w 6. miesiącu, wykazano korzyść givosyranu w domenach bólu, ról społecznych / zdrowia fizycznego oraz funkcjonowania społecznego. Natomiast nie wykazano istotnej przewagi w domenach ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, ról społecznych / zdrowia emocjonalnego, witalności i zdrowia psychicznego.

Tabela 11. Wyniki w zakresie PCS w SF-12 u pacjentów z AIP.

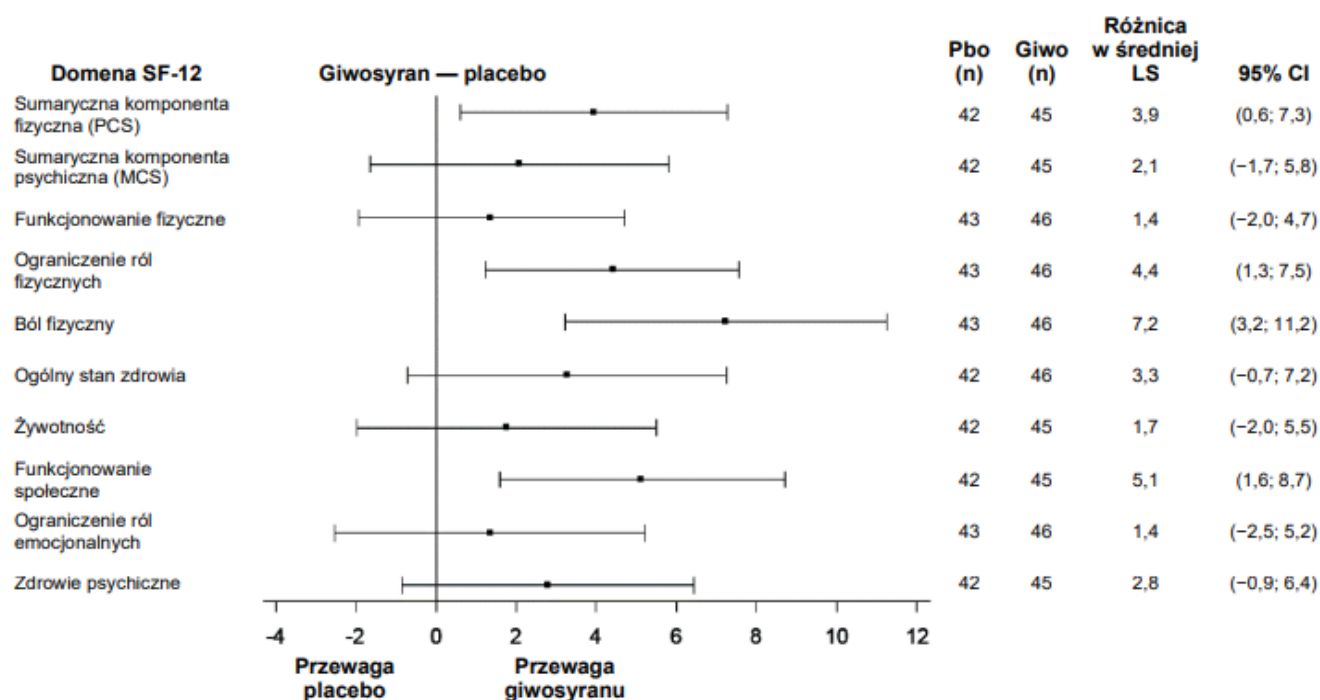
Punkt końcowy	GIV (n=46)	PLB (n=43)
PCS w SF-12*		
Wizyta początkowa, średnia (SD)	39,4 (9,6)	38,4 (9,4)

Punkt końcowy	GIV (n=46)	PLB (n=43)
Zmiana w 6. miesiącu względem wizyty początkowej, średnia LS (95% CI)	5,4 (3,0; 7,7)	1,4 (-1,0; 3,9)
Średnia (LS) różnica (95% CI) (giwosyran vs placebo)	3,9 (0,6; 7,3)	
Nominalna wartość p	<0,05	

Źródło: ChPL Givlaari (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_pl.pdf [dostęp z dnia: 4.01.2021])

LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. least square); PCS = sumaryczna komponenta fizyczna (ang. Physical Component Summary); SF-12 = 12-punktowy skrócony kwestionariusz do oceny stanu zdrowia

*Wyższy wynik wskazuje poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia; analizowaną za pomocą metody pomiarów wielokrotnych w modelu efektów mieszanych (MMRM, ang. mixed-effect model repeated measures). Punktu końcowego formalnie nie testowano pod kątem istotności statystycznej; podano nominalną wartość p.



Rysunek 1. Zmiana wyników w domenach skali SF-12 w 6. miesiącu względem wizyty początkowej u pacjentów z AIP.

Źródło: ChPL Givlaari (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_pl.pdf [dostęp z dnia: 4.01.2021])

AIP = ostra porfiria przerywana (ang. *acute intermittent porphyria*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); Giwo = giwosyran; Pbo = placebo; LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least square*); MCS = sumaryczna komponenta psychiczna (ang. *mental component summary*); PCS = sumaryczna komponenta fizyczna (ang. *physical component summary*); SF-12 = 12-punktowy skrócony kwestionariusz do oceny stanu zdrowia, wersja nr 2.

Pacjenci po przejściu z ramienia placebo do leczenia GIV wykazywali podobną poprawę wyników w domenie PCS SF-12 po 6 miesiącach leczenia giwosyranem w okresie OLE, jak pacjenci w grupie giwosyranu po 6 miesiącach w okresie DB. Natomiast pacjenci leczeni giwosyranem w dawce 2,5 mg/kg mc w sposób ciągły przez 12-miesiący, wykazali utrzymanie poprawy wyniku PCS w domenie SF-12 w 12. miesiącu.

Poprawa wyników PCS SF-12 w 6. miesiącu utrzymywała się w 18. miesiącu (średnia zmiana względem wartości wyjściowej = + 7,0 [7,0]) dla pacjentów leczonych GIV->GIV, z podobną poprawą obserwowaną u pacjentów otrzymujących PLB->GIV w 18. miesiącu (średnia zmiana względem wartości wyjściowej = + 9,9 [8,2]).

Ocena wrażenia zmiany ogólnego stanu zdrowia przez pacjentów (PGIC, ang. *patient global impression of change*) wykazała, że większy odsetek pacjentów z AIP leczonych giwosyranem (61,1%), w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (20%), uznał, że ich ogólny stan zdrowia uległ „bardzo dużej poprawie” lub „dużej poprawie” od rozpoczęcia badania.

Analiza pozostałych punktów końcowych

Roczny wskaźnik napadów - klinicznie istotny punkt końcowy [27]

Leczenie givosyranem wiązało się ze znamienym zmniejszeniem (w porównaniu z placebo) rocznego wskaźnika napadów (AAR) dla złożonego punktu końcowego w postaci napadów porfirii wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty u lekarza lub podania heminy dożylnie w domu. (Tabela 12, Rysunek 2)

Zbliżone wyniki zaobserwowano u pacjentów z AHP. Zgodne wyniki zaobserwowano w przypadku każdego z 3 elementów złożonego punktu końcowego.

Tabela 12. Wyniki w zakresie ARR u pacjentów z AIP w trakcie 6-miesięcznego okresu badania ENVISION prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby

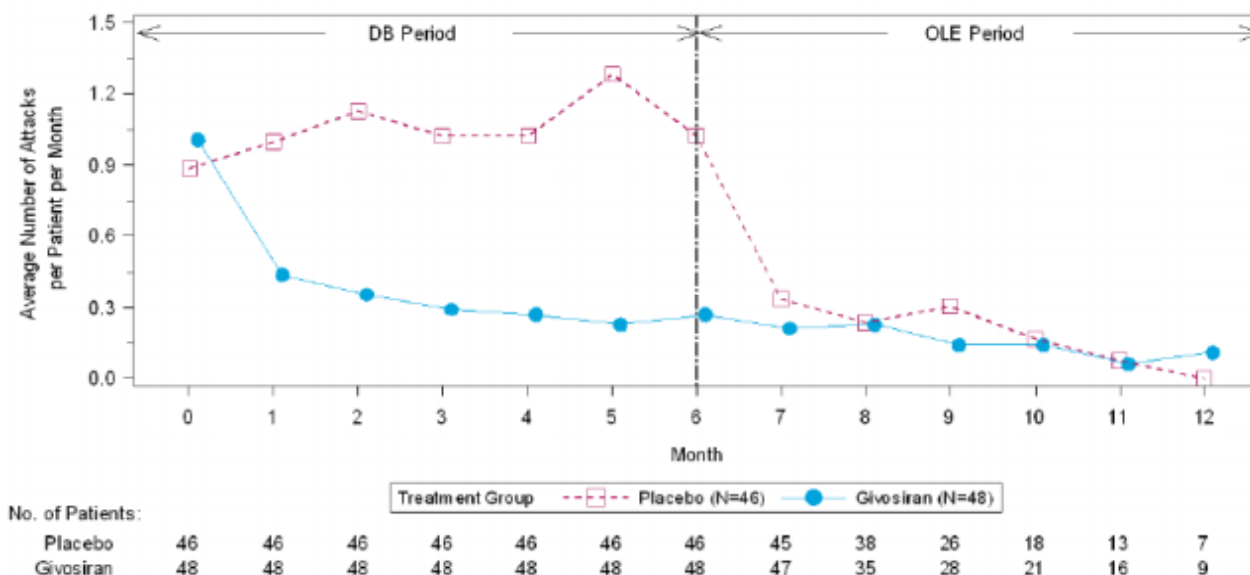
Punkt końcowy	GIV (n=46)	PLB (n=43)
Roczny wskaźnik napadów dotyczący złożonego punktu końcowego w postaci napadów porfirii^a		
Średni AAR (95% CI) ^b	3,2 (2,3; 4,6)	12,5 (9,4; 16,8)
Współczynnik k częstości RR (95% CI) ^b (givosyran vs placebo) [wartość p]	0,26 (0,16; 0,41) [p<0,001]	
NNT (95% CI) [^]	3 (1,92; 6,51)	
Mediana AAR (Q1; Q3)	1,0 (0,0; 6,2)	10,7 (2,2; 26,1)
Liczba pacjentów bez napadów (%)	23 (50,0)	7 (16,3)

Źródło: ChPL Givlaari (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_pl.pdf [dostęp z dnia: 4.01.2021])

^a Złożone napady porfirii składają się z trzech elementów: napadów wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty w ośrodku ochrony zdrowia lub dożylnego podania heminy w domu.

^b W oparciu o model ujemnej regresji dwumianowej. Współczynnik częstości wynoszący <1 oznacza korzystny wyn k w przypadku givosyranu.

[^] obliczenia własne



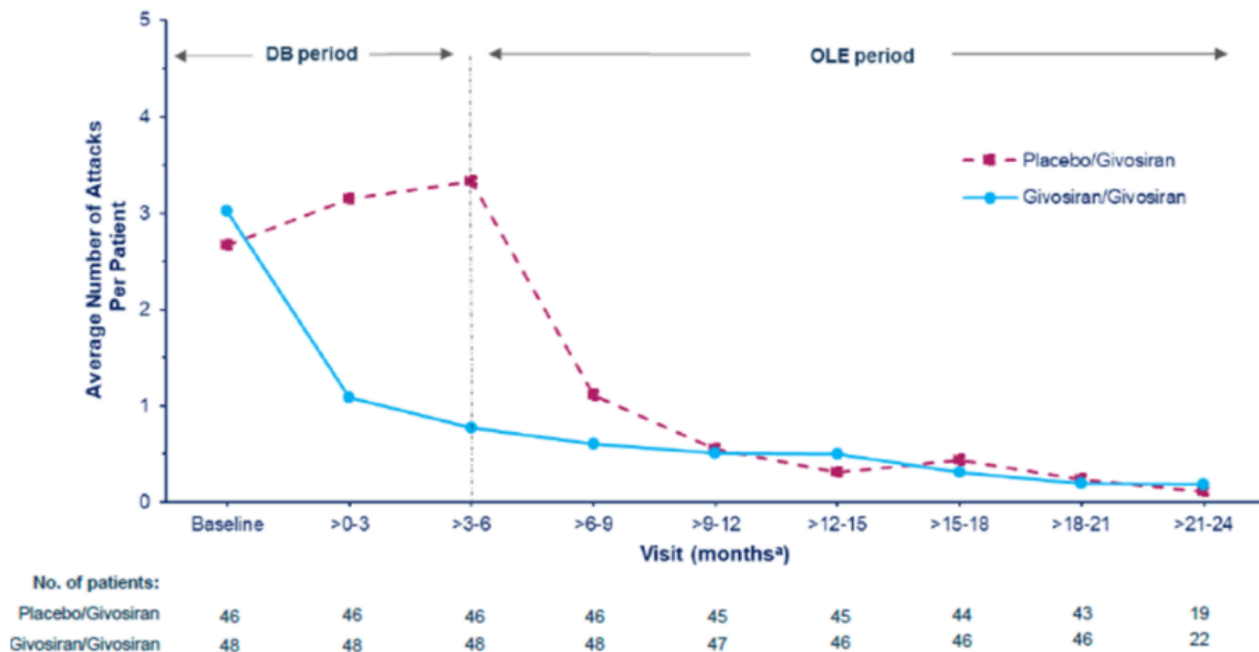
Rysunek 2. Średnia liczba ataków na pacjenta na miesiąc w okresach badania DB i OLE; Złożony punkt końcowy ataku porfirii u pacjentów z AHP (analiza FAS)

Źródło: Assessment Report Givlaari, EPAR (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp z dnia: 4.01.2021])

DB=double-blind, okres badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby; FAS=full analysis set; OLE=open-label extension, kontynuacja badania metodą próby otwartej.

Efekt givosyranu utrzymał się w okresie OLE: złożony AAR pozostał zmniejszony u pacjentów kontynuujących leczenie givosyranem, jak również zmniejszył się u pacjentów przechodzących z placebo do leczenia givosyranem. Efekt widoczny był w szczególności u pacjentów z ramienia placebo przechodzących na dawkę 2,5 mg/kg givosyranu (raz w miesiącu), którzy w okresie OLE wykazali tendencję do większej redukcji w zakresie

złożonego AAR: 88% redukcja AAR u pacjentów, którzy przeszli do grupy dawki 2,5 mg/kg mc givosyranu i 76% redukcja dla pacjentów przechodzących do grupy dawki 1,25 mg/kg mc w 12. miesiącu na podstawie porównania na poziomie pacjenta (ang. *intra-patient comparisons*). (Rysunek 2)



Rysunek 3. Średnia liczba ataków na pacjenta na 3 miesiące w okresach badania DB i OLE; Złożony punkt końcowy ataku porfirii u pacjentów z AHP

Źródło: Kuter 2020 [28]

Kontynuacja leczenia GIV u pacjentów leczonych początkowo GIV (GIV->GIV) doprowadziła do uzyskania mediany AAR wynoszącej 0,58 (zakres: 0-16,2) w 18. miesiącu. U pacjentów leczonych PLB->GIV wartość AAR wynosiła 1,62 (zakres: 0-11,8) po leczeniu GIV \geq 12 miesięcy w okresie OLE, w porównaniu do 10,65 (zakres: 0-51,6) podczas otrzymywania placebo podczas 6-mies. okresu DB. Średnia liczba napadów na pacjenta w czasie po leczeniu givosyranem nadal spadała w okresie OLE w obu grupach.

Stosowanie givosyranu zmniejszało częstość napadów porfirii w porównaniu z placebo u pacjentów z AHP we wszystkich wyróżnionych w protokole badania podgrupach, w tym w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek, płeć, rasę, region, wskaźnik BMI (ang. *body mass index*) na wizycie początkowej, jak również: wcześniejszą profilaktykę heminą, archiwalny wskaźnik napadów, wcześniejsze długotrwałe stosowanie opioidów przy braku napadów oraz obecność wcześniejszych długotrwałych objawów przy braku napadów.

Liczby dni stosowania heminy rocznie – zastępczy punkt końcowy

Leczenie givosyranem doprowadziło do znamiennej redukcji w zakresie stosowania heminy (77% redukcja w liczbie dni stosowania heminy rocznie, współczynnik=0,23; 95%CI: 0,11; 0,45); $p<0,001$), przy czym około połowa pacjentów w ogóle nie musiała jej stosować w ramieniu interwencji i 23% w ramieniu kontrolnym. (Tabela 13)

Kontynuacja leczenia givosyranem w 6-miesięcznym okresie DB i OLE doprowadziła do utrzymania efektu obserwowanego w 6-miesięcznym okresie DB. Pacjenci, którzy przeszli na dawkę 2,5 mg/kg mc givosyranu, doznali większej redukcji stosowania heminy w porównaniu z dawką 1,25 mg/kg mc (99% vs 54%) do 12. miesiąca.

Tabela 13. Wyniki w zakresie liczby dni stosowania heminy rocznie u pacjentów z AIP w trakcie 6-miesięcznego okresu badania ENVISION prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby

Punkt końcowy	GIV (n=46)	PLB (n=43)
Liczba dni stosowania heminy rocznie		
Średni (95% CI) ^b	6,8 (4,2; 10,9)	29,7 (18,4; 47,9)

Punkt końcowy	GIV (n=46)	PLB (n=43)
Współczynnik k (95% CI) ^b (giwosyran vs placebo) [wartość p]	0,23 (0,11; 0,45) [p<0,001]	

Źródło: Assessment Report Givlaari, EPAR (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp z dnia: 4.01.2021])

Poziom ALA, PBG – zastępczy punkt końcowy

Zastosowanie giwosyranu wiązało się ze spadkiem toksycznych metabolitów (ALA, PBG) zarówno w okresie DB, jak i OLE: mediana redukcji dla ALA wynosiła 86% i 84% odpowiednio w okresie DB i OLE, analogicznie mediana redukcji dla PBG wynosiła 91% i 78%. Podobne wyniki zaobserwowano w całej populacji AHP. Wykazano, że dawka 1,25 mg/kg giwosyranu powoduje mniejszą redukcję w zakresie ALA i PBG w porównaniu z dawką 2,5 mg/kg.

PODSUMOWANIE:

- Skuteczność w zakresie:
 - Wpływu na przeżycie: brak oceny;
 - Jakości życia:
 - istotna statystycznie poprawa w sumarycznej komponencie fizycznej (PCS) SF-12 w 6. miesiącu względem pacjentów z grupy PLB: różnica w średniej LS - 3,9 (95%CI 0,6; 7,3) [nominalna wartość p = 0,0216]; jak również w domenach: bólu (MD LS: 7,2 (95%CI 3,2; 11,2)), ról społecznych / zdrowia fizycznego (MD LS: 4,4 (95%CI: 1,3; 7,5)) oraz funkcjonowania społecznego (MD LS: 5,1 (95%CI: 1,6; 8,7));
 - nie wykazano znamiennej statystycznie przewagi w domenach ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, ról społecznych / zdrowia emocjonalnego, witalności i zdrowia psychicznego,
 - wyższy odsetek pacjentów w grupie GIV względem PLB (61% vs 20%) w ocenie PGIC uznało, że ich ogólny stan zdrowia uległ „bardzo dużej poprawie” lub „dużej poprawie” od rozpoczęcia badania.
 - Wyleczenia: brak oceny;
 - Pozostałych punktów końcowych:
 - Roczny wskaźnik napadów – klinicznie istotny punkt końcowy (zgodnie z EMA [27]):
 - znamienna statystycznie redukcja rocznego wskaźnika napadów (ARR) o 74% w grupie leczonej giwosyranem względem placebo w populacji AIP (RR=0,26; 95% CI: 0,16; 0,41; p<0,001; NNT=3),
 - istotna statystycznie redukcja ARR o 73% w grupie GIV względem PLB w populacji AHP (RR=0,27; 95% CI: 0,17; 0,43; p<0,0001);
 - Liczby dni stosowania heminy rocznie – zastępczy punkt końcowy:
 - Znamienna statystycznie redukcja liczby dni stosowania heminy rocznie o 77% względem placebo (współczynnik=0,23; 95% CI: 0,11; 0,45; p<0,001);
 - Poziom ALA, PBG – zastępczy punkt końcowy:
 - mediana redukcji poziomu ALA w fazie DB i OLE: odpowiednio 86% i 84%, analogicznie mediana redukcji poziomu PBG: 91% i 78%

Wnioski:

- Wykazano znamiennej statystycznie korzyść w zakresie jakości życia w sumarycznej komponencie fizycznej (PCS) skali SF-12 oraz niektórych domenach SF-12 tj. ból, role społeczne / zdrowie fizyczne oraz funkcjonowanie społeczne. Natomiast nie wykazano istotnej przewagi w domenach ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, ról społecznych / zdrowia emocjonalnego, witalności i zdrowia psychicznego. W związku z powyższym dowody na poprawę jakości życia po zastosowaniu terapii giwosyranem mogą być niejednoznaczne.

-
- Leczenie givosyranem wiąże się ze znamienną statystycznie redukcją w zakresie istotnego klinicznie punktu końcowego w postaci rocznego wskaźnika napadów (ARR).
 - Biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby oraz konieczność stałego przyjmowania leczenia, okres obserwacji badania jest niewystarczający do oceny długoterminowych korzyści i bezpieczeństwa leczenia givosyranem.
 - Nie ustalono optymalnego czasu stosowania leczenia.

W Tabeli 14 przedstawiono podsumowanie wyników badania rejestracyjnego ENVISION.

Tabela 14. Wyniki badania rejestracyjnego stanowiącego podstawę dopuszczenia do obrotu dla givosyranu

Badanie	Populacja	Wielkość populacji w ramieniu interwencji	Punkt kliniczny	Punkt czasowy	Parametr	Wartość punktowa	Dolna granica CI	Górna granica CI	P lub nie oceniono – badanie
ENVISION	Populacja AIP	46	Średni ARR*	6 mies.	RR	0,26	0,16	0,41	<0,0001
	Populacja AIP	46	Średni ARR*	6 mies.	NNT [^]	3	1,92	6,51	-
	Populacja ogólna (AHP)	48	Średni ARR*	6 mies.	RR	0,27	0,17	0,43	<0,0001
	Populacja AIP	46	Liczba dni stosowania heminy rocznie	6 mies.	współczynnik	0,23	0,11	0,45	<0,0001
	Populacja AIP	46	Poziom ALA w moczu po 3 miesiącach (mmol/mol Cr)	3 mies.	Średnia (LS) różnica - MD (LS)**	-18,209	-22,260	-14,158	<0,0001
	Populacja AIP	46	Poziom ALA w moczu po 6 miesiącach (mmol/mol Cr)	6 mies.	MD (LS)**	-19,137	-26,039	-12,235	<0,0001
	Populacja AIP	46	Poziom PBG w moczu po 6 miesiącach (mmol/mol Cr)	6 mies.	MD (LS)**	-36,204	-49,708	-22,699	<0,0001
	Populacja AIP	46	AUC zmiany względem wartości początkowej w najgorszym dobowym wyniku w skali bólu	6 mies.	MD	-12,680	-25,526	0,166	0,053
	Populacja AIP	46	AUC zmiany względem wartości początkowej w najgorszym dobowym wyniku w skali zmęczenia	6 mies.	MD (LS)**	-6,940	-19,837	5,957	0,270
	Populacja AIP	46	AUC zmiany względem wartości początkowej w najgorszym dobowym wyniku w skali nudności	6 mies.	MD (LS)**	5,492	-4,000	14,984	0,246
	Populacja AIP	46	Zmiana względem wartości początkowej PCS w SF-12***	6 mies.	MD (LS)**	3,939	0,592	7,285	0,0216

* Roczny wskaźnik napadów (AAR) dla złożonego punktu końcowego w postaci napadów porfirii wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty u lekarza lub podania heminy dożyłnej w domu.

**Difference in LS Mean

***Wyższy wyn k wskazuje poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia; analizowaną za pomocą metody pomiarów wielokrotnych w modelu efektów mieszanych (MMRM, ang. *mixed-effect model repeated measures*). Punktu końcowego formalnie nie testowano pod kątem istotności statystycznej; podano nominalną wartość p.

ALA - kwas aminolewulinowy, AUC – pole pod krzywą zmiany w czasie (ang. *area under the concentration-time curve*), PBG - porfobilinogen,

[^]obliczenia własne

Szczegółowa ekstrakcja badania w Aneksie. (Tabela 27)

7.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników w zakresie bezpieczeństwa z badania ENVISION. (Tabela 15)

Tabela 15. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych podczas 6-miesięcznego okresu podwójnie zaślepionego badania ENVISION; Pacjenci z AHP

Punkt końcowy	GIV (n=48) n pacjentów (%) / n zdarzeń	PLB (n=46) n pacjentów (%) / n zdarzeń	Różnica (%)
Ogółem			
≥1 AE	43 (89,6) / 228	37 (80,4) / 202	-
≥1 AE związane z leczeniem	22 (45,8) / 75	12 (26,1) / 23	
≥1 poważne AE (ang. <i>severe adverse events</i>)	8 (16,7) / 14	5 (10,9) / 6	
≥1 poważne AE związane z leczeniem	3 (6,3) / 3	1 (2,2) / 1	
≥1 SAE	10 (20,8) / 10	4 (8,7) / 7	
≥1 SAE związane z leczeniem	3 (6,3) / 3	0	
≥1 AE prowadzące do dyskontynuacji	1 (2,1) / 1	0	
≥1 poważne AE związane z leczeniem, prowadzące do dyskontynuacji	1 (2,1) / 1	0	
Zgon	0	0	
AE o wyższej częstości (różnica ≥5% między grupami leczenia) w ramieniu GIV			
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	8 (16,7) / 15	0	16,7
Nudności	13 (27,1) / 15	5 (10,9) / 6	16,2
Przewlekła choroba nerek	5 (10,4) / 5	0	10,4
Spadek GFR	3 (6,3) / 3	0	6,3
Wysypka	3 (6,3) / 3	0	6,3
Wzrost aminotransferazy alaninowej (AIAT)	4 (8,3) / 6	1 (2,2) / 1	6,1
Zmęczenie	5 (10,4) / 6	2 (4,3) / 2	6,1
AE o wyższej częstości (różnica ≥5% między grupami leczenia) w ramieniu PLB			
Gorączka	1 (2,1) / 3	6 (13,0) / 7	10,9
Niedoczulica	0	4 (8,7) / 5	8,7
Niestrawność	0	4 (8,7) / 4	8,7
Wymioty	2 (4,2) / 5	5 (10,9) / 5	6,7
Zakażenie dróg moczowych	3 (6,3) / 4	6 (13,0) / 6	6,7
Ból pleców	1 (2,1) / 1	4 (8,7) / 4	6,6

Źródło: Assessment Report Givlaari, EPAR (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp z dnia: 4.01.2021])

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*), SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

AE związane z leczeniem to zdarzenia niepożądane z brakiem informacji o związku lub te, które zostały uznane za „zdecydowanie związane” lub „prawdopodobnie związane” z badanym lekiem przez badaczy. Poważne zdarzenia niepożądane obejmują zarówno zdarzenia poważne, jak i zdarzenia z brakiem informacji o ciężkości.

Analiza zbiorcza (ang. pooled analysis)

Analiza zbiorcza w zakresie bezpieczeństwa stosowania giwosyranu obejmowała 94 pacjentów z badania ENVISION oraz 17 pacjentów z badań 001C/002 (001C - badanie określające dawkę, 002 - kontynuacja badania 001C, prowadzone jako próba otwarta).

Ogółem zdarzenia niepożądane zgłoszono u 94,6% pacjentów. Zdarzenia niepożądane zgłaszane u $\geq 15\%$ pacjentów otrzymujących giwosyran obejmowały: nudności (32,4%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (24,3%), zmęczenie (22,5%), zapalenie nosogardzieli (22,5%), ból głowy (19,8%) i ból brzucha (18,0%).

Zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane z leczeniem giwosyranem zgłoszono u 65,8% pacjentów. AEs związanymi z leczeniem, występującymi u $\geq 5\%$ pacjentów były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (24,3%), nudności (18,0%), zmęczenie (9,9%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (7,2%), astenia (6,3%), zwiększenie ALT (6,3%), zwiększenie AST (6,3%) oraz bóle głowy i wymioty (po 5,4%). Działania niepożądane występujące w czasie przedstawione w analizie zbiorczej miały tendencję do utrzymywania się na stałym poziomie w trakcie ekspozycji na leczenie.

Ogółem ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 28 (25,2%) pacjentów leczonych giwosyranem. SAE zgłaszane u 2 lub więcej pacjentów to ból brzucha, gorączka, grypa, zakażenie dróg moczowych i przewlekła choroba nerek; każde z tych zdarzeń wystąpiło u 2 pacjentów (1,8%). Wystąpiły łącznie 4 SAEs związane z badanym lekiem (1 przypadek wstrząsu anafilaktycznego, 1 przypadek nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby, 1 przypadek przewlekłej choroby nerek i 1 przypadek zwiększenia aminotransferaz).

Jedyny przypadek śmiertelny (krwotoczne zapalenie trzustki) podczas leczenia giwosyranem wystąpił w badaniu 001C (1 fazy, określającym dawkę GIV) u pacjenta otrzymującego GIV w miesięcznej dawce 5 mg/kg (dawka 2-krotnie wyższa niż zarejestrowana). Pacjent wykazywał w historii medycznej szlam żółciowy (ang. *gallbladder sludge*) w momencie włączenia do badania.

Dyskontynuacja leczenia giwosyranem w badaniach wystąpiła u 4 pacjentów - u 3 z powodu SAEs, u 1 z powodu ciąży. Ogółem u 8,1% pacjentów doszło do przerwania leczenia z powodu AEs - 7 pacjentów w badaniu ENVISION i 2 w badaniu 001C/002.

Wnioski:

- Badanie ENVISION:
 - ogółem co najmniej 1 AE odnotowano u niemal 90% pacjentów leczonych GIV i u ponad 80% pacjentów z grupy PLB (brak istotnych statystycznie różnic); AE związane z leczeniem: 45,8% vs 26,1% (brak istotnych statystycznie różnic),
 - najczęściej występującymi AEs w grupie GIV były: reakcja w miejscu wstrzyknięcia (GIV vs PLB: 16,7% vs 0%, brak istotnych statystycznie różnic), nudności (27,1% vs 10,9%, brak istotnych statystycznie różnic), przewlekła choroba nerek (10,4% vs 0%, brak istotnych statystycznie różnic), zmęczenie (10,4% vs 4,3%, brak istotnych statystycznie różnic), wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej (8,3% vs 2,2%, brak istotnych statystycznie różnic),
 - co najmniej 1 SAE wystąpiło u 20,8% pacjentów w grupie GIV i 8,7% pacjentów w grupie PLB (brak istotnych statystycznie różnic); wszystkie SAE związane z leczeniem – 6,3% w grupie GIV,
 - dyskontynuację leczenia w fazie DB badania odnotowano tylko u 1 pacjenta (z powodu AE - podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych ($>8 \times \text{GGN}$)),
 - nie odnotowano żadnych zgonów;
- Analiza zbiorcza (badania ENVISION oraz 001C/002):
 - ogółem co najmniej 1 AE odnotowano u 94,6% pacjentów leczonych giwosyranem (AE związane z leczeniem: 65,8%),
 - AE zgłaszane u $\geq 15\%$ pacjentów: nudności (32,4%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (24,3%), zmęczenie (22,5%), zapalenie nosogardzieli (22,5%), ból głowy (19,8%) i ból brzucha (18,0%),
 - co najmniej 1 SAE wystąpiło u 25,2% pacjentów (4 SAEs związane z leczeniem),
 - dyskontynuację leczenia odnotowano u 4 pacjentów (3,6%), w tym u 3 z powodu SAEs, natomiast przerwanie leczenia u 8,1% pacjentów,

- w badaniu 001C wystąpił 1 przypadek śmiertelny (krwotoczne zapalenie trzustki) podczas leczenia giwosyranem w miesięcznej dawce 5 mg/kg (obecność szlamu żółciowego w historii medycznej);
- Obawy dotyczące bezpieczeństwa może budzić potencjalny wpływ leczenia giwosyranem na wątrobę i nerki, jednak podczas leczenia GIV zaleca się kontrolę parametrów czynnościowych wątroby oraz ewentualną kontrolę czynności nerek.

7.3. Podsumowanie siły interwencji

Nie badano wpływu na przeżycie.

W badaniu wykazano znamiennej statystycznie poprawę w zakresie jakości życia - w sumarycznej komponentce fizycznej (PCS) SF-12 w 6. miesiącu względem pacjentów z grupy PLB: różnica w średniej LS - 3,9 (95%CI 0,6; 7,3) [nominalna wartość p = 0,0216]; jak również w domenach: bólu (MD LS: 7,2 (95%CI 3,2; 11,2)), ról społecznych / zdrowia fizycznego (MD LS: 4,4 (95%CI: 1,3; 7,5)) oraz funkcjonowania społecznego (MD LS: 5,1 (95%CI: 1,6; 8,7)). Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi w domenach ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, ról społecznych / zdrowia emocjonalnego, witalności i zdrowia psychicznego. Ponadto wyższy odsetek pacjentów w grupie GIV względem PLB (61% vs 20%) w ocenie PGIC uznało, że ich ogólny stan zdrowia uległ „bardzo dużej poprawie” lub „dużej poprawie” od rozpoczęcia badania. Podsumowując, dowody na poprawę jakości życia po zastosowaniu GIV mogą być niejednoznaczne.

Stosowanie GIV związane jest ze znamiennej statystycznie redukcją w zakresie istotnego klinicznie punktu końcowego w postaci rocznego wskaźnika napadów (ARR) – redukcja o 74% w grupie leczonej giwosyranem względem PLB w populacji AIP (RR=0,26; 95% CI: 0,16; 0,41; p<0,001; NNT=3). W przypadku populacji AHP, redukcja wyniosła 73% względem PLB (RR=0,27; 95% CI: 0,17; 0,43; p<0,0001).

Stosowanie GIV wiązało się także ze znamienym zmniejszeniem liczby dni stosowania heminy w ciągu roku - 77% względem placebo (współczynnik=0,23; 95%CI: 0,11; 0,45; p<0,001).

Odnotowano co najmniej 1 AE u ok. 90% pacjentów leczonych GIV i ponad 80% pacjentów z grupy PLB. Co najmniej 1 SAE wystąpiło u 20,8% pacjentów w grupie GIV i 8,7% pacjentów w grupie PLB. Różnice nie były znamienne statystycznie. Dyskontynuację leczenia odnotowano u 1 pacjenta w fazie DB (w ramieniu badanych). Nie odnotowano zgonów.

W przypadku analizy zbiorczej, uwzględniającej badanie ENVISION oraz 001C/002 (badanie 1 i 2 fazy, gdzie stosowano różne dawki GIV), min. 1 zdarzenie niepożądane odnotowano u 94,6% pacjentów leczonych GIV. Minimum 1 SAE wystąpiło u 25,2% leczonych. dyskontynuację leczenia odnotowano u 4 pacjentów (3,6%), w tym u 3 z powodu SAE, natomiast przerwanie leczenia u 8,1% pacjentów. W badaniu 001 wystąpił 1 przypadek śmiertelny (krwotoczne zapalenie trzustki) podczas leczenia giwosyranem w miesięcznej dawce 5 mg/kg (2-krotnie wyższej niż zarejestrowana).

Mając na uwadze przewlekły charakter choroby oraz konieczność stałego przyjmowania leczenia, okres obserwacji badania jest niewystarczający do oceny długoterminowych korzyści i bezpieczeństwa leczenia giwosyranem.

8. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

8.1. Dane wejściowe do modelu

Ze względu na krótki czas na opracowanie przyjęto uproszczony model dla leku.

Model został przygotowany w arkusz Excel i stanowi załącznik do niniejszego opracowania.

8.1.1. Analiza kliniczna

Założenia ogólne:

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego ENVISION, przyjęto model uwzględniający wpływ ilości napadów wymagających podania heminy na jakość życia.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywotniego.
- Jako wiek wystąpienia choroby przyjęto 40 lat, będący średnią z median wieku pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, zgodnie z charakterystyką demograficzną z badania, przedstawioną w EPAR.
- Wyniki szacowano dla rozkładu płci 1:1.
- Założono, że jakość życia w napadzie jest analogiczna jak w terminalnym stadium nowotworu, w okresie bez napadu – analogiczna jak w białaczkę w remisji.
- Dla ułatwienia interpretacji wyników, zaprezentowano je w postaci wykresów uwzględniających ekstrapolacje.
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.

Założenia do UN i estymacji w horyzoncie dożywotnim:

- Do oceny utraconych lat życia związanych z chorobą oraz estymacji w horyzoncie dożywotnim uwzględniono krzywe przeżycia dla populacji generalnej (dane z GUS) oraz krzywe dla leku i komparatora uwzględniające utrzymywanie się jakości życia na stałym poziomie, zależnym od liczby napadów wymagających podania heminy.
- Szacowanie pól pod krzywymi metodą sumy pól prostokątów ma mniejszą precyzję niż całkowanie.
- Pola pod krzywymi odpowiadają LY w horyzoncie dożywotnim i pozwalają oszacować jaka część utraconych lat życia może zostać „odzyskana” przy zastosowaniu nowej opcji postępowania oraz ile wynoszą straty zdrowotne związane z chorobą.
- Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach – oczekiwanym, w którym średnia waga pacjentów wynosiła 70 kg oraz alternatywnym, w którym średnia waga wynosiła 66,8 kg, zgodnie z danymi z badania rejestracyjnego ENVISION dla Givlaari.

Przyjęte dane wejściowe do modelu przedstawiono w Tabeli 2 oraz Tabeli 3.

Tabela 16. Dane wejściowe do modelu z badania rejestracyjnego

Dane wejściowe do modelu		GIV (+ hemina)	Hemina
Mediana wieku wystąpienia choroby [lata]	Kobiet	36	36
	Mężczyzn	43,5	43,5
średni wiek (M i K)		40	40
Odsetek:	Kobiet	85%	85%
	Mężczyzn	15%	15%
Średnia waga pacjenta [kg]	wariant oczekiwany	70	70
	wariant alternatywny	66,8	66,8

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 17. Dane wejściowe - jakość życia

Jakość życia	Disability weight	
<i>Terminal phase of liver cancer due to other causes</i>	0,54	
<i>Controlled phase of other leukemia</i>	0,049	
	GIV (+ hemina)	Hemina
QoL w napadzie	0,46	0,46
QoL bez napadu	0,951	0,951

Źródło: opracowanie własne.

8.1.2. Analiza ekonomiczna

Poza założeniami przyjętymi w analizie klinicznej, analiza ekonomiczna uwzględni dodatkowo następujące punkty:

- Zgodnie z ChPL założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
- Koszty terapii oszacowano zgodnie z metodologią wspólną dla wszystkich ocenianych technologii, która opierała się na wyliczeniu średniej ceny za 1 jednostkę substancji czynnej. W związku z tym, że jest to terapia ciągła, oszacowano jej roczny koszt.
- Założono, że obie grupy pacjentów otrzymują leczenie heminą w okresie napadów wymagających stosowania tej terapii. Roczne koszty terapii w grupie pacjentów leczonych ocenianym lekiem i heminą oraz w grupie pacjentów otrzymujących heminę, dla dwóch wariantów zestawiono w Tabela 26.
- Nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- W związku z przyjętym założeniem ICER=ICUR, wskaźniki ICER są obliczane na podstawie wyników oszacowanych inkrementalnych efektów zdrowotnych z części klinicznej.

W celu ułatwienia interpretacji wyników analizy dodatkowo obliczono:

- wskaźnik efektywności, uwzględniający wysokość ustawowego progu opłacalności kosztowej (3 PKB/QALYG). Wartości powyżej 1 LYG identyfikują interwencje efektywne kosztowo, im mniejsza wartość, tym gorsza efektywność.
- % ceny leku efektywnego kosztowo – wskaźnik ten informuje jaka część ceny, przy powyższych założeniach, mogłaby być uznana za efektywną.

8.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Tabela 18. Koszty terapii rocznej GIV (+ hemina) i Heminą w wariantcie oczekiwany i alternatywnym

Typ terapii	jednorazowa/cykl	ciągła		
		x		
	wariant oczekiwany		wariant alternatywny	
	GIV (+ hemina)	Hemina	GIV (+ hemina)	Hemina
Koszt terapii GIV [rok]	zł		zł	
Koszt terapii heminą [dzień]	3 103 zł	3 103 zł	2 962 zł	2 962 zł
Liczba dni napadów rocznie	20	78	7	30
Koszt terapii heminą [rok]	62 068 zł	242 064 zł	20 731 zł	88 845 zł
Koszt terapii rocznie	zł	242 064 zł	zł	88 845 zł

	próg	155 514 zł
--	------	------------

Źródło: opracowanie własne.

8.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego

8.3.1. Analiza kliniczna

Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 3,00 lata dla GIV i 6,08 dla Heminy.

Tabela 19. Wyniki analiz niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dla GIV i Heminy

	Populacja generalna	GIV	Hemina
Przewidywane lata	39,53	36,53	33,45
Utracone lata życia związane z chorobą		3,00	6,08
% zyskanych lat życia		92%	85%

Źródło: opracowanie własne.

Jakość życia w dniach z napadem oraz dniach bez napadu przyjęto na podstawie wag niesprawności przedstawionych w Tabeli 25. Oszacowania jakości życia w zależności od rocznej liczby dni napadów wymagających leczenia heminą przedstawiono w Tabeli 20.

Tabela 20. Oszacowania jakości życia

wariant	terapia	QoL		Liczba dni w roku		Odsetek dni w roku		Jakość życia w dniach		QALY
		w napadzie	bez napadu	z napadem	bez napadu	z napadem	bez napadu	z napadem	bez napadu	
		[1]	[2]	[3]	[4]	[5]=[3]/365	[6]=[4]/365	[7]=[1]*[5]	[8]=[2]*[6]	
oczekiwany	Givlaari + hemina	0,46	0,951	20	345	5%	95%	3%	90%	92%
	hemina			78	287	21%	79%	10%	75%	85%
alternatywny	Givlaari + hemina			7	358	2%	98%	1%	93%	94%
	hemina			30	335	8%	92%	4%	87%	91%

Źródło: opracowanie własne.

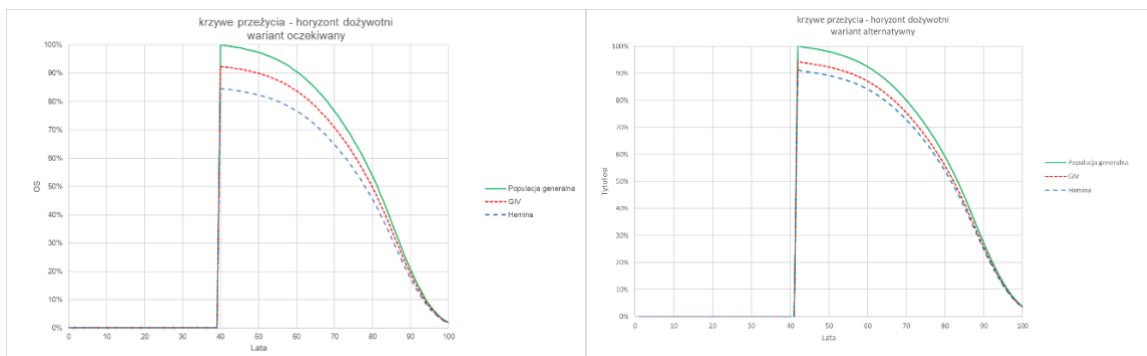
Różnica zyskanych lat życia skorygowanych o jakość życia (QALYG) w horyzoncie rocznym wyniosły 0,08 dla wariantu oczekiwanego i 0,03 dla wariantu alternatywnego.

Różnica zyskanych lat życia skorygowanych o jakość życia (QALYG) w horyzoncie dożywotnim wyniosły 3,08 dla wariantu oczekiwanego i 1,22 dla wariantu alternatywnego.

Tabela 21. Wyniki QALY dla horyzontu rocznego i dożywotniego

QALY	Horyzont roczny			Horyzont dożywotni			
	GIV	Hemina	QALYG	QALY	GIV	Hemina	QALYG
oczekiwany	0,92	0,85	0,08	oczekiwany	36,53	33,45	3,08
alternatywny	0,94	0,91	0,03	alternatywny	37,22	36,00	1,22

Źródło: opracowanie własne.



Wykres 1. Krzywa przeżycia w horyzoncie dożywotnim dla GIV i Hemina w wariancie oczekiwanym i alternatywnym

Źródło: opracowanie własne.

8.3.2. Analiza ekonomiczna

Koszty rocznej terapii w wariancie oczekiwanym dla GIV (+ hemina) wyniosły [] zł, dla samej Heminy 242 064 zł. W wariancie alternatywnym koszty rocznej terapii dla GIV (+ hemina) wyniosły [] zł, dla samej Heminy 88 845 zł (Tabela 3).

Różnice w koszcie terapii rocznej dla wariantu oczekiwanego w horyzoncie rocznym wyniosły [] zł, natomiast w horyzoncie dożywotnim [] zł.

Dla wariantu alternatywnego różnice kosztów w horyzoncie rocznym wyniosły [] zł, natomiast w horyzoncie dożywotnim [] zł (Tabela 22).

Oszacowany przy koszcie oczekiwanym ICUR w horyzoncie rocznym wyniósł [] zł/QALYG, natomiast w horyzoncie dożywotnim [] zł/QALYG (Tabela 23).

Tabela 22. Koszt terapii i różnice kosztów terapii GIV i Hemina

Horyzont roczny				Horyzont dożywotni			
koszt terapii	GIV	Hemina	różnica kosztów	koszt terapii	GIV	Hemina	różnica kosztów
oczekiwany	[]	242 064	[]	oczekiwany	[]	8 097 052	[]
alternatywny	[]	88 845	[]	alternatywny	[]	3 198 055	[]

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 23. Wyniki ICER i korzyść zdrowotna terapii GIV i Hemina

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany/średni QALYG)			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt)				
Horyzont roczny	ICUR	ICUR/próg	Horyzont roczny	ICUR	ICUR/próg	korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
oczekiwany koszt	[]	[]	oczekiwany QALYG	[]	[]	[]	[]
alternatywny koszt	[]	[]					
Horyzont dożywotni	ICUR	ICUR/próg	Horyzont dożywotni	ICUR	ICUR/próg	korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
oczekiwany koszt	[]	[]	oczekiwany QALYG	[]	[]	[]	[]
alternatywny koszt	[]	[]					

Źródło: opracowanie własne.

8.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu zidentyfikowania opublikowanych analiz ekonomicznych / danych kosztowych dotyczących rozpatrywanej technologii medycznej dokonano przeszukania wolnotekstowego w wyszukiwarce internetowej oraz systematycznego przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed) oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- PubMed [29],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [30],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [31],
- HIQA (*Health Information and Quality Authority*) [32],
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [33],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [34],
- Ontario [35],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [36],
- Zorginstituut Nederland [37],
- G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) / IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [38],
- *Australian Government, Department of Health* [39],
- TLV (*Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket*) [40].

W wyniku przeszukania zidentyfikowano 3 dokumenty – 2 dokumenty w wyniku przeszukania stron internetowych agencji HTA (HAS – analiza ekonomiczna, G-BA/IQWiG – dane kosztowe terapii) oraz 1 publikację w bazie PubMed (Massachi 2020 – analiza kosztów). Poniżej przedstawiono podsumowanie metodyki oraz wyników odnalezionych analiz ekonomicznych / danych kosztowych. (Tabela 24)

Tabela 24. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych (stan na dzień 15.01.2021)

Organizacja/ Autor, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p>HAS 2020 [41]</p>	<p><u>Populacja:</u> ostra porfiria wątrobowa, ≥12 lat <u>Horyzont czasowy:</u> 20-letni <u>Użyteczności stanów zdrowia:</u> <u>Sposób modelowania:</u> model Markowa przedstawia 4 stany zdrowia: stan śmierci i 3 stany oparte na nasileniu choroby. Rozróżnienie między stanami opiera się na retrospektywnym badaniu proponującym klasyfikację patologii na podstawie liczby napadów porfirii: bezobjawowe (bezobjawowy nosiciel choroby bez napadów), objawowe (pacjent miał 1 - 4 napady) i nawracające (pacjent miał więcej niż 4 napady) w ciągu roku (Neeleman RA 2018). <u>Czas trwania leczenia:</u> Czas trwania cyklu w modelu wynosi 6 miesięcy, zgodnie z czasem trwania obserwacji w badaniu klinicznym ENVISION. Zastosowano korektę półokresu. <u>Założenia ekstrapolacji z dostępnych danych:</u> Założenie utrzymania efektu leczenia po okresie obserwacji. Po zaprzestaniu leczenia stosuje się prawdopodobieństwa przejścia z ramienia „tylko zwykłe postępowanie”, ale nie ma utraty efektu nabytego przez leczenie. <u>Źródło danych:</u> wyn ki badania ENVISION</p>	<p>giwosyran vs placebo</p>	<p>QALY: 4,13 LYG: 0,32 ICER: 870 537 EUR / QALY w 20-letnim horyzoncie czasowym (oszacowanie określone jako bardzo niepewne)</p> <p>Aby osiągnąć 80% pewność co do prawdopodobieństwa, że giwosyran będzie skuteczny, próg gotowości do zapłaty powinien wynosić około 1 280 000 EUR / QALY (+ 47%). Ta analiza parametryczna nie uwzględnia wszystkich źródeł niepewności.</p> <p>Wnioski/Ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki przedłożonej oceny nie mają zastosowania do populacji nastolatków i populacji, w której przed rozpoczęciem leczenia występują mniej niż 4 napady drgawek rocznie, wobec braku danych klinicznych dotyczących tych populacji. W tych populacjach nie wykazano skuteczności. • Główne źródło niepewności wiąże się z hipotezą o wpływie ograniczenia ostrych ataków na wszystkie inne przewlekłe objawy i choroby współistniejące, a także z kwantyfikacją tego efektu na podstawie dostępnych danych. • Inne główne źródło niepewności wiąże się z brakiem znaczących danych dotyczących jakości życia w badaniu klinicznym. Dane zidentyfikowane w celu zrekompensowania tej nieobecności są niepewne nie pozwalają na rzetelną ocenę wpływu leczenia na jakość życia, co jest głównym oczekiwanym wynikiem oceny skuteczności. • Jeśli deklarowane parametry producenta są dobrze uzasadnione i spójne z dostępnymi danymi, te ostatnie nie pozwalają na potwierdzenie oszacowania RDCR z akceptowalnym stopniem pewności. • Szacunek ICER, choć bardzo wysoki, należy interpretować jako eksploracyjny w stanie wiedzy.
<p>G-BA/IQWIG [42]</p>	<p><u>Populacja:</u> ostra porfiria wątrobowa, ≥12 lat <u>Waga:</u> Jako dolną granicę przyjęto średnią masę ciała 12-letniego nastolatka (47,1 kg), a za górną średnią masę ciała osoby dorosłej (77,0 kg). <u>Koszt apteczny GIV:</u> 55 002,82 € <u>Koszty GIV po odliczeniu przewidzianych prawem rabatów:</u> 51 779,17 €</p>	<p>-</p>	<p>Roczny koszt terapii GIV w przeliczeniu na pacjenta*: € 621 350,04 – 1 242 700,08</p>

Organizacja/ Autor, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																																																																																				
<p>Massachi 2020 [43]</p>	<p>Populacja: pacjenci z ostrą przerywaną porfirią (AIP) Sposób modelowania: model mikrosymulacji kosztów w celu oszacowania rocznego wpływu ekonomicznego leczenia heminą w porównaniu z giwosyranem dla pacjentów z AIP z perspektywy płatnika opieki zdrowotnej w USA. Model wykorzystywał strukturę drzewa decyzyjnego do oszacowania całkowitych związanych z AIP kosztów opieki zdrowotnej leczenia heminą w leczeniu ostrych napadów lub profilaktyce w porównaniu z profilaktyką giwosyranu z heminą stosowaną w leczeniu ostrych napadów. 3 subpopulacje heminy: pacjenci z jednym atakiem na rok, pacjenci z wieloma atakami rocznie (definiowanymi jako 2 ataki na rok) oraz pacjenci, u których zakłada się profilaktykę heminy <u>Kluczowe dane wejściowe:</u> <u>Skuteczność giwosyranu:</u> Zmniejszenie liczby napadów dzięki leczeniu giwosyranem vs hemina leczenie ostrego ataku: 70% Zmniejszenie liczby napadów dzięki leczeniu giwosyranem vs profilaktyka heminy: 0% <u>Zużycie leków:</u> Coroczne zastrzyki giwosyranu: 12 Średnia liczba fiolek giwosyranu na dawkę: 1,2 <u>Koszty leków:</u> Hemina, za fiolkę: 7902,12 \$ Giwosyran, za fiolkę: 39 000,00 \$</p>	<p>hemina vs giwosyran</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1205 209 1375 248">Populacja</th> <th data-bbox="1379 209 1543 248">Koszt terapii heminą</th> <th data-bbox="1547 209 1771 248">Symulacja kosztów terapii GIV</th> <th data-bbox="1776 209 2000 248">Różnica (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1205 252 1375 300">Wszyscy pacjenci z AIP</td> <td data-bbox="1379 252 1543 300">\$134 798</td> <td data-bbox="1547 252 1771 300">\$616 911</td> <td data-bbox="1776 252 2000 300">\$482 113 (\$373 638, \$594 778)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1205 303 1375 351">1 atak rocznie</td> <td data-bbox="1379 303 1543 351">\$47 689</td> <td data-bbox="1547 303 1771 351">\$592 908</td> <td data-bbox="1776 303 2000 351">\$545 219 (\$436 584, \$657 239)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1205 354 1375 402">Wiele ataków rocznie</td> <td data-bbox="1379 354 1543 402">\$168 390</td> <td data-bbox="1547 354 1771 402">\$627 756</td> <td data-bbox="1776 354 2000 402">\$459 366 (\$350 291, \$574 403)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1205 405 1375 453">Profilaktyka heminą</td> <td data-bbox="1379 405 1543 453">\$363 101</td> <td data-bbox="1547 405 1771 453">\$675 051</td> <td data-bbox="1776 405 2000 453">\$311 950 (\$191 898, \$435 893)</td> </tr> </tbody> </table>	Populacja	Koszt terapii heminą	Symulacja kosztów terapii GIV	Różnica (95%CI)	Wszyscy pacjenci z AIP	\$134 798	\$616 911	\$482 113 (\$373 638, \$594 778)	1 atak rocznie	\$47 689	\$592 908	\$545 219 (\$436 584, \$657 239)	Wiele ataków rocznie	\$168 390	\$627 756	\$459 366 (\$350 291, \$574 403)	Profilaktyka heminą	\$363 101	\$675 051	\$311 950 (\$191 898, \$435 893)	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1379 209 1543 248">Populacja</th> <th data-bbox="1379 209 1543 248">Koszt terapii heminą</th> <th data-bbox="1379 209 1543 248">Symulacja kosztów terapii GIV</th> <th data-bbox="1379 209 1543 248">Różnica (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1379 252 1543 300">Wszyscy pacjenci z AIP</td> <td data-bbox="1379 252 1543 300">\$134 798</td> <td data-bbox="1379 252 1543 300">\$616 911</td> <td data-bbox="1379 252 1543 300">\$482 113 (\$373 638, \$594 778)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1379 303 1543 351">1 atak rocznie</td> <td data-bbox="1379 303 1543 351">\$47 689</td> <td data-bbox="1379 303 1543 351">\$592 908</td> <td data-bbox="1379 303 1543 351">\$545 219 (\$436 584, \$657 239)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1379 354 1543 402">Wiele ataków rocznie</td> <td data-bbox="1379 354 1543 402">\$168 390</td> <td data-bbox="1379 354 1543 402">\$627 756</td> <td data-bbox="1379 354 1543 402">\$459 366 (\$350 291, \$574 403)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1379 405 1543 453">Profilaktyka heminą</td> <td data-bbox="1379 405 1543 453">\$363 101</td> <td data-bbox="1379 405 1543 453">\$675 051</td> <td data-bbox="1379 405 1543 453">\$311 950 (\$191 898, \$435 893)</td> </tr> </tbody> </table>	Populacja	Koszt terapii heminą	Symulacja kosztów terapii GIV	Różnica (95%CI)	Wszyscy pacjenci z AIP	\$134 798	\$616 911	\$482 113 (\$373 638, \$594 778)	1 atak rocznie	\$47 689	\$592 908	\$545 219 (\$436 584, \$657 239)	Wiele ataków rocznie	\$168 390	\$627 756	\$459 366 (\$350 291, \$574 403)	Profilaktyka heminą	\$363 101	\$675 051	\$311 950 (\$191 898, \$435 893)	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1543 209 1771 248">Populacja</th> <th data-bbox="1543 209 1771 248">Koszt terapii heminą</th> <th data-bbox="1543 209 1771 248">Symulacja kosztów terapii GIV</th> <th data-bbox="1543 209 1771 248">Różnica (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1543 252 1771 300">Wszyscy pacjenci z AIP</td> <td data-bbox="1543 252 1771 300">\$134 798</td> <td data-bbox="1543 252 1771 300">\$616 911</td> <td data-bbox="1543 252 1771 300">\$482 113 (\$373 638, \$594 778)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1543 303 1771 351">1 atak rocznie</td> <td data-bbox="1543 303 1771 351">\$47 689</td> <td data-bbox="1543 303 1771 351">\$592 908</td> <td data-bbox="1543 303 1771 351">\$545 219 (\$436 584, \$657 239)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1543 354 1771 402">Wiele ataków rocznie</td> <td data-bbox="1543 354 1771 402">\$168 390</td> <td data-bbox="1543 354 1771 402">\$627 756</td> <td data-bbox="1543 354 1771 402">\$459 366 (\$350 291, \$574 403)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1543 405 1771 453">Profilaktyka heminą</td> <td data-bbox="1543 405 1771 453">\$363 101</td> <td data-bbox="1543 405 1771 453">\$675 051</td> <td data-bbox="1543 405 1771 453">\$311 950 (\$191 898, \$435 893)</td> </tr> </tbody> </table>	Populacja	Koszt terapii heminą	Symulacja kosztów terapii GIV	Różnica (95%CI)	Wszyscy pacjenci z AIP	\$134 798	\$616 911	\$482 113 (\$373 638, \$594 778)	1 atak rocznie	\$47 689	\$592 908	\$545 219 (\$436 584, \$657 239)	Wiele ataków rocznie	\$168 390	\$627 756	\$459 366 (\$350 291, \$574 403)	Profilaktyka heminą	\$363 101	\$675 051	\$311 950 (\$191 898, \$435 893)	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1776 209 2000 248">Populacja</th> <th data-bbox="1776 209 2000 248">Koszt terapii heminą</th> <th data-bbox="1776 209 2000 248">Symulacja kosztów terapii GIV</th> <th data-bbox="1776 209 2000 248">Różnica (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1776 252 2000 300">Wszyscy pacjenci z AIP</td> <td data-bbox="1776 252 2000 300">\$134 798</td> <td data-bbox="1776 252 2000 300">\$616 911</td> <td data-bbox="1776 252 2000 300">\$482 113 (\$373 638, \$594 778)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1776 303 2000 351">1 atak rocznie</td> <td data-bbox="1776 303 2000 351">\$47 689</td> <td data-bbox="1776 303 2000 351">\$592 908</td> <td data-bbox="1776 303 2000 351">\$545 219 (\$436 584, \$657 239)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1776 354 2000 402">Wiele ataków rocznie</td> <td data-bbox="1776 354 2000 402">\$168 390</td> <td data-bbox="1776 354 2000 402">\$627 756</td> <td data-bbox="1776 354 2000 402">\$459 366 (\$350 291, \$574 403)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1776 405 2000 453">Profilaktyka heminą</td> <td data-bbox="1776 405 2000 453">\$363 101</td> <td data-bbox="1776 405 2000 453">\$675 051</td> <td data-bbox="1776 405 2000 453">\$311 950 (\$191 898, \$435 893)</td> </tr> </tbody> </table>	Populacja	Koszt terapii heminą	Symulacja kosztów terapii GIV	Różnica (95%CI)	Wszyscy pacjenci z AIP	\$134 798	\$616 911	\$482 113 (\$373 638, \$594 778)	1 atak rocznie	\$47 689	\$592 908	\$545 219 (\$436 584, \$657 239)	Wiele ataków rocznie	\$168 390	\$627 756	\$459 366 (\$350 291, \$574 403)	Profilaktyka heminą	\$363 101	\$675 051	\$311 950 (\$191 898, \$435 893)	<p>Średni roczny całkowity koszt opieki z heminą był o 78% niższy niż średni roczny całkowity koszt leczenia giwosyranem dla wszystkich pacjentów z AIP. W przypadku pacjentów z jednym atakiem rocznie, wieloma atakami rocznie i profilaktyką heminy całkowity koszt leczenia heminą był od 46% (311 950 USD) do 92% (545 219 USD) niższy w porównaniu z giwosyranem. Różnica w średnim rocznym całkowitym koszcie opieki była najbardziej wrażliwa na średnią masową liczbę fiolek giwosyranu na dawkę. Samo przyjmowanie heminy pozostaje mniej kosztowną metodą leczenia pacjentów z AIP.</p> <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podobnie jak w przypadku wszystkich modeli ekonomicznych, model upraszcza prawdziwy przebieg leczenia związanego z AIP. W modelu nie uwzględniono kosztów powikłań związanych z infekcjami portów centralnych, niekiedy związanych z profilaktyką heminy. • Model nie zakłada również marnotrawstwa (tj. wyrzucania niewykorzystanej dawki, częściowo zużytych fiolek), co zwiększyłoby średni całkowity koszt opieki nad giwosyranem w porównaniu do heminy. • Model nie uwzględnia również możliwych działań niepożądanych związanych z leczeniem. • Z perspektywy społecznej mogą być dodatkowe koszty pośrednie związane z leczeniem.
			Populacja	Koszt terapii heminą	Symulacja kosztów terapii GIV	Różnica (95%CI)																																																																																	
			Wszyscy pacjenci z AIP	\$134 798	\$616 911	\$482 113 (\$373 638, \$594 778)																																																																																	
			1 atak rocznie	\$47 689	\$592 908	\$545 219 (\$436 584, \$657 239)																																																																																	
			Wiele ataków rocznie	\$168 390	\$627 756	\$459 366 (\$350 291, \$574 403)																																																																																	
Profilaktyka heminą	\$363 101	\$675 051	\$311 950 (\$191 898, \$435 893)																																																																																				
Populacja	Koszt terapii heminą	Symulacja kosztów terapii GIV	Różnica (95%CI)																																																																																				
Wszyscy pacjenci z AIP	\$134 798	\$616 911	\$482 113 (\$373 638, \$594 778)																																																																																				
1 atak rocznie	\$47 689	\$592 908	\$545 219 (\$436 584, \$657 239)																																																																																				
Wiele ataków rocznie	\$168 390	\$627 756	\$459 366 (\$350 291, \$574 403)																																																																																				
Profilaktyka heminą	\$363 101	\$675 051	\$311 950 (\$191 898, \$435 893)																																																																																				
Populacja	Koszt terapii heminą	Symulacja kosztów terapii GIV	Różnica (95%CI)																																																																																				
Wszyscy pacjenci z AIP	\$134 798	\$616 911	\$482 113 (\$373 638, \$594 778)																																																																																				
1 atak rocznie	\$47 689	\$592 908	\$545 219 (\$436 584, \$657 239)																																																																																				
Wiele ataków rocznie	\$168 390	\$627 756	\$459 366 (\$350 291, \$574 403)																																																																																				
Profilaktyka heminą	\$363 101	\$675 051	\$311 950 (\$191 898, \$435 893)																																																																																				
Populacja	Koszt terapii heminą	Symulacja kosztów terapii GIV	Różnica (95%CI)																																																																																				
Wszyscy pacjenci z AIP	\$134 798	\$616 911	\$482 113 (\$373 638, \$594 778)																																																																																				
1 atak rocznie	\$47 689	\$592 908	\$545 219 (\$436 584, \$657 239)																																																																																				
Wiele ataków rocznie	\$168 390	\$627 756	\$459 366 (\$350 291, \$574 403)																																																																																				
Profilaktyka heminą	\$363 101	\$675 051	\$311 950 (\$191 898, \$435 893)																																																																																				

* Koszty po odliczeniu rabatów ustawowych (LAUER-TAXE®) Ostatnia aktualizacja: 15 września 2020 r.. Koszty dodatkowo wymaganych usług SHI: nie dotyczy.

WNIOSKI:

Zidentyfikowana analiza kliniczna HAS 2020 zakładała: 20-letnim horyzont czasowy oraz modelowanie w oparciu o model Markowa, zakładający 4 stany zdrowia: stan śmierci i 3 stany oparte na nasileniu choroby (bezobjawowa, objawowa, nawracająca). Wyniki analiz obejmowały (przy zaznaczeniu bardzo dużej niepewności):

- QALY: 4,13
- LYG: 0,32
- ICER: 870 537 EUR / QALY w 20-letnim horyzoncie czasowym.

8.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu zidentyfikowania opublikowanych rekomendacji refundacyjnych dotyczących rozpatrywanej technologii medycznej dokonano przeszukania stron internetowych wybranych agencji HTA:

- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [30],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [31],
- HIQA (*Health Information and Quality Authority*) [32],
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [33],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [34],
- Ontario [35],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [36],
- Zorginstituut Nederland [37],
- G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) / IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [38],
- Australian Government, Department of Health [39],
- TLV (*Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket*) [40].

W wyniku przeszukania zidentyfikowano 2 finalnie opublikowane rekomendacje – HAS 2020, rekomendujący pozytywnie stosowanie givosyranu w części wskazania rejestracyjnego oraz G-BA, rekomendujący pozytywnie stosowanie givosyranu we wskazaniu rejestracyjnym. Ponadto agencja NICE oraz *Zorginstituut Nederland* są w trakcie przygotowywania rekomendacji.

Poniżej przedstawiono podsumowanie zagranicznych rekomendacji refundacyjnych. (Tabela 25)

Tabela 25. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego (stan na dzień 15.01.2021)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2020 [44]	Ostra porfiria wątrobowa	W trakcie przygotowywania (<i>In development [GID-HST10035]</i>) Oczekiwana data publikacji: 4.08.2021
AWMSG [45]	Ostra porfiria wątrobowa u dorosłych i młodzieży od 12 r.ż.	Status: Wykluczenie ze względu na ocenę NICE.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2020 [46]	Ostra porfiria wątrobowa	<p>Pozytywna rekomendacja refundacyjna tylko dla pacjentów ≥ 18 lat z ostrą porfirią wątrobową (AHP) i czynną chorobą (co najmniej 2 napady porfirii wymagające hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub leczenia heminą dożylną w domu w ciągu ostatnich 6 miesięcy).</p> <p>Negatywna rekomendacja refundacyjna w pozostałych sytuacjach klinicznych objętych wskazaniem rejestracyjnym, tj. u pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do badania ENVISION, w szczególności u pacjentów z przerywanymi ostrymi napadami (1 do 3 napadów rocznie), a także u pacjentów w wieku od 12 do 18 lat.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wykazanie wyższości GIVLAARI (givosyranu) w porównaniu z placebo pod względem liczby ciężkich ostrych napadów porfirii (wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub leczenia heminą dożylną w domu), częstości podawania heminy w leczeniu napadów i bólu (drugorzędowy punkt końcowy) oraz utrzymanie tej skuteczności po 12 miesiącach, brak alternatyw terapeutycznych w zapobieganiu ostrym napadom porfirii, wykazanie skuteczności tyko u pacjentów z ciężkimi postaciami AHP z powtarzającymi się (≥ 2 napady porfirii w ciągu ostatnich 6 miesięcy) i ciężkimi (wymagającymi hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub leczenia heminą dożylną w domu), brak danych dotyczących pacjentów w wieku od 12 do 18 lat.
Zorginstituut Nederland [47]	Ostra porfiria wątrobowa	W trakcie przygotowywania
G-BA / IQVIG	Ostra porfiria wątrobowa, ≥ 12 lat	<p>Rekomendacja dla pacjentów ≥ 12 lat z ostrą porfirią wątrobową (AHP)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Do oceny korzyści wykorzystuje się badanie rejestracyjne III fazy ENVISION (ALN-AS1-003). Zgodnie z kryteriami włączenia do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku ≥ 12 lat z udokumentowaną diagnozą ostrej porfirii wątrobowej (AHP), w tym AIP, HCP, PV lub ADP.</p> <p>Jednak badana populacja składa się tylko z dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych, z których około 95% ma ostrą przerywaną porfirię (AIP). U 5 z 94 pacjentów uczestniczących w badaniu występuje jedna z rzadszych postaci AHP.</p> <p>Badanie podzielono na 2-miesięczną fazę przesiewową, 6-miesięczną, podwójnie zaślepioną i kontrolowaną placebo fazę leczenia (z randomizacją), niekontrolowaną fazę przedłużenia trwającą do 29 miesięcy i miesięczną fazę obserwacji (3 miesiące w przypadku wcześniejszego przerwania). 94 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do ramion interwencji i placebo. Warunkiem włączenia była aktywna choroba z co najmniej 2 napadami porfirii, które wymagały hospitalizacji, leczenia doraźnego lub leczenia heminą i. v. w domu w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Badanie jest prowadzone w 18 krajach i nie zostało jeszcze zakończone (badanie rozpoczęło się w grudniu 2017 r.).</p>

PODSUMOWANIE:

- Francuska agencja HAS wydała:
 - pozytywną rekomendację jedynie dla części populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym - dla pacjentów ≥ 18 lat z ostrą porfirią wątrobową (AHP) i czynną chorobą (co najmniej 2 napady porfirii wymagające hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub leczenia heminą dożylną w domu w ciągu ostatnich 6 miesięcy),
 - negatywną rekomendację dla pacjentów w pozostałych sytuacjach klinicznych objętych wskazaniem rejestracyjnym, a także u pacjentów w wieku od 12 do 18 lat, ze względu na brak danych dla ww. populacji;
- G-BA / IQVIG wydało rekomendację dla całej populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym,
- Agencje NICE oraz *Zorginstituut Nederland* są w trakcie przygotowywania oceny.

8.6. Dyskusja analiz farmakoekonomicznych

9. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

9.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowi złożony punkt końcowy - roczny wskaźnik napadów (AAR) w postaci napadów porfirii wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty u lekarza lub podania heminy dożylniej w domu u pacjentów z AIP. CHMP uznaje złożony punkt końcowy dotyczący napadu porfirii za istotny klinicznie punkt końcowy [27];
- Okres obserwacji w badaniu rejestracyjnym (6 mies. w okresie DB, 30 mies. w okresie OLE (badanie w toku)) - ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa obarczona niepewnością.
- W badaniu nie uczestniczyli pacjenci <18 r.ż., wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów od 12 r.ż. (zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego) – w opinii CHMP podobny oczekiwany efekt farmakodynamiczny między różnymi kategoriami masy ciała [27]).
- Niemal 94% pacjentów biorących udział w badaniu z typem AIP, jedynie u 5 pacjentów inny typ AHP (w tym 2 pacjentów z porfirią mieszaną (VP), 1 pacjent z koproporfirią dziedziczną (HCP) oraz 2 pacjentów bez zidentyfikowanej mutacji w genie związanym z porfirią). Istnieje niepewność co do możliwości wnioskowania o efektywności givosyranu stosowanego u pacjentów z typem AHP innym niż AIP. Niemniej jednak CHMP uznał ekstrapolację na wszystkie podtypy AHP na podstawie wspólnej patofizjologii (np. kumulacji toksycznych porfiryn ALA i PBG) oraz danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych i bezpieczeństwa givosyranu. [27]

9.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Zgodnie z danymi z ClinicalTrials.gov³, badanie było prowadzone w wielu ośrodkach na świecie, w tym również w Polsce (Warszawa).

W badaniu ENVISON 77,7% pacjentów było rasy kaukaskiej.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowi złożony punkt końcowy - roczny wskaźnik napadów (AAR) obejmujący napady porfirii wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty u lekarza lub podania heminy dożylniej w domu u pacjentów z AIP. W warunkach polskich hemina stosowana jest wyłącznie w leczeniu zamkniętym.

9.3. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

9.4. Niepewności związane z modelowaniem

9.5. Niepewności dodatkowych danych

³ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03338816>

10. WNIOSKI

10.1. Jakość materiału dowodowego

- Materiał dowodowy stanowi wysokiej jakości (ryzyko błędu w 5 z 7 domen oceny *The Cochrane Collaboration* określono jako niskie, w 2 domenach było nieznane/niejasne), podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie z randomizacją 3 fazy, kontrolowane placebo, z kontynuacją prowadzoną metodą otwartej próby (ENVISION, NCT03338816). W badaniu poprawnie przeprowadzono proces randomizacji, charakterystyka pacjentów w grupie givosyranu i placebo była dobrze zrównoważona. Utrata pacjentów z badania była niska (1 pacjent w fazie DB).
- Kontynuacja badania, w której pacjenci z obu ramion otrzymują leczenie givosyranem w dwóch dawkach, prowadzona jest w formie otwartej (OLE, aktualnie w toku).
- Populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym nie jest w pełni zgodna z populacją z badania – kryteria włączenia/wykluczenia z badania zawężyły populację pod względem: aktywności choroby (co najmniej 2 napady porfirii w ciągu ostatnich 6 mies.), obciążenia w zakresie czynności wątroby.
- Pomimo predefiniowania w protokole populacji obejmującej pacjentów od 12. r.ż., w badaniu finalnie nie brali udziału pacjenci <18. r.ż..
- 6% wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu miała rzadziej występujące typy AHP (VP, HCP, ADP) - powyższe ogranicza możliwość wnioskowania nt. skuteczności givosyranu w ww. populacjach.
- Mając na uwadze przewlekły charakter choroby oraz konieczność stałego przyjmowania leczenia, okres obserwacji badania jest niewystarczający do oceny długoterminowych korzyści i bezpieczeństwa leczenia givosyranem.

10.2. Siła interwencji

- Brak danych dotyczących wpływu terapii givosyranem na przeżycie pacjentów - nie badano wpływu na przeżycie.
- Dowody na poprawę jakości życia po zastosowaniu GIV – wykazano znamiennej statystycznie poprawę w zakresie jakości życia w niektórych domenach (PCS SF-12 w 6. miesiącu; bólu, ról społecznych / zdrowia fizycznego oraz funkcjonowania społecznego). Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi w domenach ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, ról społecznych / zdrowia emocjonalnego, witalności i zdrowia psychicznego.
- Stosowanie GIV związane jest ze znamiennej statystycznie redukcją w zakresie istotnego klinicznie punktu końcowego w postaci rocznego wskaźnika napadów (ARR) (redukcja o 74% w populacji AIP, redukcja wyniosła 73% w populacji AHP).
- Stosowanie GIV wiązało się także ze znamienym zmniejszeniem liczby dni stosowania heminy w ciągu roku (współczynnik=0,23; 95%CI: 0,11; 0,45; p<0,001).
- Odnotowano co najmniej 1 AE u ok. 90% pacjentów leczonych GIV i ponad 80% pacjentów z grupy PLB. Co najmniej 1 SAE wystąpiło u 20,8% pacjentów w grupie GIV i 8,7% pacjentów w grupie PLB. Dyskontynuację leczenia odnotowano u 1 pacjenta w fazie DB (w ramieniu badanym). Nie odnotowano zgonów.
- W badaniu 001 (badanie 1 fazy) wystąpił 1 przypadek śmiertelny (krwotoczne zapalenie trzustki) podczas leczenia givosyranem w miesięcznej dawce 5 mg/kg (2-krotnie wyższej niż zarejestrowana).

10.3. Analiza farmakoekonomiczna

10.4. Niepewności wnioskowania

11. ANEKS

Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

Zapytanie	Liczba trafień
((((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA))	1 395 153
(Givlaari OR givosiran)	23
((((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (Givlaari OR givosiran)	2

Tabela 27. Szczegółowa ekstrakcja badania rejestracyjnego ENVISION.

ENVISION – ChPL, EPAR, Kuter 2020				
ENVISION: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran (ALN-AS1) in Patients With Acute Hepatic Porphyrrias (AHP) (ChPL [EMA, 9.03.2020 ⁴], EPAR [EMA, 9.03.2020 ⁵], Kuter 2020 [ASH, 5.12.2020 ⁶])				
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
<p>Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie z randomizacją 3 fazy, kontrolowane placebo, z kontynuacją (open-label extension - OLE) prowadzoną metodą otwartej próby</p> <p>Randomizacja 1:1</p> <p>Okres leczenia: faza DB – 6 miesięcy, faza OLE – do 29 miesięcy, Okres obserwacji: faza DB – 6 miesięcy, faza OLE – do 29 miesięcy + follow-up: 1 miesiąc (3 mies, w przypadku wczesnego zakończenia leczenia)</p>	<p>N=94 (AHP; N=89 – AIP)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥12 lat, • udokumentowana diagnoza ostrej porfirii wątrobowej (AIP, HCP, VP, ADP) na podstawie stanu klinicznego, co najmniej 1 udokumentowana wartość PBG lub ALA w moczu lub osoczu ≥4×GGN w ciągu ostatniego roku przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie ORAZ jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> udokumentowane dowody genetycznych mutacji w genie związanym z porfirią, zdefiniowanym jako DOWOLNY z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> - AIP: mutacja w genie HMBS, - HCP: mutacja w genie CPOX, - VP: mutacja w genie PPOX, - ADP: mutacja w genach homozygotycznych lub złożonych genów heterozygotycznych ALAD, <input type="checkbox"/> LUB jeśli wyniki badań genetycznych pacjenta nie wykazały mutacji w genie związanym z porfirią (<5%), pacjent może zostać zakwalifikowany do badania, jeśli wykazywał zarówno cechy kliniczne, jak i diagnostyczne kryteria biochemiczne zgodne z AHP, • aktywna choroba, z co najmniej 2 atakami porfirii wymagającymi hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub leczenia heminą dożylną w domu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, • gotowość do zaprzestania i/lub niepodejmowania profilaktycznego stosowania heminy w czasie badania przesiewowego i czasie trwania badania, • odpowiedni dostęp żylny do pobrania próbki do badania, zgodnie z oceną badacza; 	<p>Ni=48 (AHP) Ni=46 (AIP)</p> <p>GIV: givosyran 2,5 mg/kg s.c., co miesiąc (mc), przez 6 mies, podczas 6-mies, okresu podwójnie ślepej próby</p>	<p>Nk=46 (AHP) Nk=43 (AIP)</p> <p>PLB: placebo (sól fizjologiczna [0,9% NaCl]) s.c., co miesiąc, przez 6 mies, podczas 6-mies, okresu podwójnie ślepej próby</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Krótki okres obserwacji (DB: 6 mies., OLE: w toku) nie pozwalający na ocenę korzyści długoterminowych z zastosowania givosyranu. - Zgodnie z protokołem w badaniu mogli uczestniczyć pacjenci od 12. r.ż., w rzeczywistości nie uczestniczyli pacjenci <18. r.ż.. - Niemal 94% pacjentów biorących udział w badaniu wykazywało typ AIP, jedynie 5 pacjentów dotkniętych było rzadszymi typami ostrej porfirii wątrobowej. - Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowi złożony punkt końcowy - roczny wskaźnik napadów (AAR) w postaci napadów porfirii wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty u lekarza lub podania heminy dożylniej w domu u pacjentów z AIP.
		<p>Kontynuacja dla obu ramion: givosyran 2,5 mg/kg lub 1,25 mg/kg s.c., co miesiąc, przez 29 miesięcy w okresie open-label extension (OLE),</p> <p>Zastosowanie heminy w leczeniu ostrych lub trwających napadów porfirii było dozwolone podczas badania i zostało odnotowane jako lek towarzyszący w eCRF,</p> <p>W badaniu w przypadku wystąpienia SAE związanych z leczeniem lub nietolerowanych AE możliwe było zaprzestanie leczenia,</p>		

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_pl.pdf [access: 18/02/2021]

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf [access: 18/02/2021]

⁶ <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134564.html> [access: 18/02/2021]

ENVISION – ChPL, EPAR, Kuter 2020

- gotowość do przestrzegania wymogów antykoncepcji w okresie badania;
 - gotowość i zdolność do przestrzegania wymagań związanych z badaniem i wyrażenia pisemnej świadomej zgody zgodnie z wymogami lokalnymi i krajowymi, W przypadku pacjentów, wieku umożliwiającego wyrażenie samodzielnej zgody, opiekun prawny musi wyrazić pisemną świadomą zgodę, a pacjent powinien wyrazić akceptację zgodnie z lokalnymi i krajowymi wymogami oraz standardami instytucjonalnymi,
- Kryteria wykluczenia:
- dowolny wynik z następujących ocen parametrów laboratoryjnych podczas badań przesiewowych:
 - ALT >2xGGN,
 - bilirubina całkowita (TBL) >1,5xGGN (pacjenci z podwyższoną TBL związanego z Zespołem Gilberta kwalifikowani, jeśli TBL <2xGGN),
 - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) >1,5 (pacjenci przyjmujący lek przeciwzakrzepowy dopuszczeniu z INR <3,5),
 - eGFR <30ml/min/1,73m² przy zastosowaniu MDRD,
 - obecność na liście oczekujących na aktywną transplantację wątroby lub przewidywany przeszczep wątroby podczas zaślepionego okresu leczenia w ramach badania,
 - historia alergii na wiele leków lub historia reakcji alergicznych na oligonukleotydy lub GalNAc,
 - rozpoznane aktywne zakażenie HIV LUB potwierdzone obecne lub przewlekłe zakażenie HCV lub HBV,
 - obecnie włączony w innym badaniu nad urządzeniem lub lekiem lub mniej niż 30 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) od zakończenia innego badania lub otrzymania innego badanego środka;
 - kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajść w ciążę w trakcie badania,
 - każdy stan (np, problem medyczny, nadużywanie alkoholu lub substancji), który w opinii badacza sprawiłby, że pacjent nie mógłby przyjąć odpowiedniej dawki lub który mógłby zakłócać zgodność badania, bezpieczeństwo pacjenta i / lub udział pacjenta w 6 -miesięczny okres leczenia badania, Obejmuje to znaczące aktywne i słabo kontrolowane (niestabilne) zaburzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne, żołądkowo-jelitowe,

ENVISION – ChPL, EPAR, Kuter 2020

<p>endokrynologiczne, nerek lub zaburzenia psychiatryczne niezwiązane z porfirią, zidentyfikowane na podstawie kluczowych nieprawidłowości laboratoryjnych lub wywiadu medycznego;</p> <ul style="list-style-type: none"> • historia nawracającego zapalenia trzustki lub ostrego zapalenia trzustki z aktywnością choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, • planowana poważna operacja w ciągu pierwszych 6 miesięcy badania; • historia poważnej infekcji w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym, <p>wystąpienie nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed badaniem przesiewowym, z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka szyjki macicy in situ lub przewodowego raka piersi, który był skutecznie leczony,</p>			
		GIV (N=48)	PLB (N=46)
Mediana wieku (zakres) – lata		42 (19–65)	36 (20–60)
Płeć męska – n/N (%)		5/48 (10,4)	5/46 (10,9)
Rasa – n/N (%)	kaukaska		34/46 (73,9)
	afroamerykańska	0/48 (0)	1/46 (2,2)
	azjatycka	8/48 (16,7)	7/46 (15,2)

ENVISION – ChPL, EPAR, Kuter 2020

Wyniki

Punkt końcowy		Okres obserwacji	Interwencja	Kontrola	Istotność statystyczna różnic	
Zdarzenie					Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny (95% CI)
ARR* – średnia (95% CI)	Pacjenci z AHP	6 mies.	3,35 (2,37; 4,74)	12,26 (9,22; 16,29)	RR: 0,27 (0,17; 0,43)	-
ARR* – mediana (Q1; Q3)	Pacjenci z AIP		3,2 (2,3; 4,6)	12,5 (9,4; 16,8)	RR: 0,26 (0,16; 0,41)	^NNT: 3 (1,92; 6,51)
Liczba pacjentów bez napadów – n/N (%)		6 mies.	1,0 (0,0; 6,2)	10,7 (2,2; 26,1)		
		6 mies.	23/46 (50,0)	7/43 (16,3)		
ARR* – mediana (zakres)	Pacjenci z AIP	18 mies.	GIV->GIV: 0,58 (0-16,2) PLB->GIV: 1,62 (0-11,8)	-	-	-
Liczba dni stosowania heminy rocznie – średnia (95% CI)		6 mies.	6.8 (4.2; 10.9)	29,7 (18,4; 47,9)	Współczynnik: 0,23 (0,11; 0,45)	-
Poziom ALA w moczu – średnia (95% CI), mmol/mol Cr		3 mies.	1,756 (-1.053; 4.566)	19,965 (17,032; 22,898)	Średnia (LS) różnica: -18,209 (-22,260; -14,158)	-
		6 mies.	4,013 (-0.690; 8.715)	23,150 (18,089; 28,21)	Średnia (LS) różnica: -19,137 (-26,039; -12,235)	-
Poziom PBG w moczu – średnia (95% CI), mmol/mol Cr		6 mies.	12.906 (3.663; 22.149)	49,110 (39,243; 58,976)	Średnia (LS) różnica: -36,204 (-49,708; -22,699)	-
AUC zmiany względem wartości początkowej w najgorszym dobowym wyniku w skali bólu – średnia (95% CI)		6 mies.	-12.876 (-21.776; -3.976)	-0,196 (-9,468; 9,077)	Średnia (LS) różnica: -12,680 (-25,526; 0,166)	-
AUC zmiany względem wartości początkowej w najgorszym dobowym wyniku w skali zmęczenia			-11.148 (-20.100; -2.197)	-4,208 (-13,534; 5,117)	Średnia (LS) różnica: -6,940 (-19,837; 5,957)	-
AUC zmiany względem wartości początkowej w najgorszym dobowym wyniku w skali nudności			1.481 (-5.102; 8.063)	-4,011 (-10,878; 2,856)	Średnia (LS) różnica: 5,492 (-4,000; 14,984)	-
Zmiana względem wartości początkowej PCS w SF-12 – średnia LS (95% CI)		6 mies.	5.4 (3.0; 7.7)	1,4 (-1,0; 3,9)	Średnia (LS) różnica: 3,939 (0,592; 7,285)	-
Zmiana względem wartości początkowej PCS w SF-12 – średnia (SD)		18 mies.	GIV->GIV: 7.0 (7.0) PLB->GIV: 9.9 (8.2)	-	-	-
≥1 AE – n pacjentów (%) / n zdarzeń		6 mies.	43 (89.6) / 228	37 (80,4) / 202	^RR: 1,11 (0,94; 1,32)	-
≥1 AE związane z leczeniem – n pacjentów (%) / n zdarzeń			22 (45.8) / 75	12 (26,1) / 23	^RR: 1,76 (0,99; 3,12)	
≥1 poważne AE (ang. <i>severe adverse events</i>) – n pacjentów (%) / n zdarzeń			8 (16.7) / 14	5 (10,9) / 6	-	
≥1 poważne AE związane z leczeniem – n pacjentów (%) / n zdarzeń			3 (6.3) / 3	1 (2,2) / 1	-	
≥1 SAE – n pacjentów (%) / n zdarzeń			10 (20.8) / 10	4 (8,7) / 7	^RR: 2,40 (0,81; 7,10)	
≥1 SAE związane z leczeniem – n pacjentów (%) / n zdarzeń			3 (6.3) / 3	0	-	
≥1 AE prowadzące do dyskontynuacji – n pacjentów (%) / n zdarzeń			1 (2.1) / 1	0	-	
≥1 poważne AE związane z leczeniem, prowadzące do dyskontynuacji – n pacjentów (%) / n zdarzeń			1 (2.1) / 1	0	-	

ENVISION – ChPL, EPAR, Kuter 2020						
Zgon – N			0	0	-	
AE o wyższej częstości (różnica ≥5% między grupami leczenia) w ramieniu GIV – n pacjentów (%) / n zdarzeń	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	6 mies.	8 (16,7) / 15	0	^ARR: 16,31 (0,97; 274,66)	-
	Nudności		13 (27,1) / 15	5 (10,9) / 6	^ARR: 2,49 (0,96; 6,44)	
	Przewlekła choroba nerek		5 (10,4) / 5	0	^ARR: 10,55 (0,60; 185,59)	
	Spadek GFR		3 (6,3) / 3	0	-	
	Wysypka		3 (6,3) / 3	0	-	
	Wzrost aminotransferazy alaninowej (AIAT)		4 (8,3) / 6	1 (2,2) / 1	^ARR: 3,83 (0,44; 33,03)	
	Zmęczenie		5 (10,4) / 6	2 (4,3) / 2	^ARR: 2,40 (0,49; 11,74)	
AE o wyższej częstości (różnica ≥5% między grupami leczenia) w ramieniu PLB – n pacjentów (%) / n zdarzeń	Gorączka	6 mies.	1 (2,1) / 3	6 (13,0) / 7	^ARR: 0,16 (0,02; 1,28)	-
	Niedoczulica		0	4 (8,7) / 5		
	Niestrawność		0	4 (8,7) / 4		
	Wymioty		2 (4,2) / 5	5 (10,9) / 5	-	
	Zakażenie dróg moczowych		3 (6,3) / 4	6 (13,0) / 6		
	Ból pleców		1 (2,1) / 1	4 (8,7) / 4		
Wnioski Autorów: Pacjenci z AIP otrzymujący GIV, uzyskali znacznie mniejszy wskaźnik napadów porfirii (ARR) i lepsze wyniki w przypadku wielu innych objawów chorobowych niż pacjenci, którzy otrzymywali placebo. Zwiększonej skuteczności towarzyszyła większa częstość zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby i nerek, W fazie OLE badania ENVISION (w toku), pacjenci otrzymujący długotrwałe leczenie giwosyranem wykazywali trwałą odpowiedź w zakresie skuteczności klinicznej w szerokim zakresie parametrów klinicznych. Po pierwszych 6 miesiącach leczenia giwosyranem podczas OLE, pacjenci otrzymujący PLB->GIV mieli podobną odpowiedź kliniczną do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących GIV->GIV w okresie OLE do 18, miesiąca, Profil bezpieczeństwa giwosyranu pozostawał akceptowalny i zgodny z wcześniej obserwowanym,						

* Roczny wskaźnik napadów (AAR) dla złożonego punktu końcowego w postaci napadów porfirii wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty u lekarza lub podania heminy dożyłnej w domu,

^obliczeni własne Agencji;

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*), SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

AE związane z leczeniem to zdarzenia niepożądane z brakiem informacji o związku lub te, które zostały uznane za „zdecydowanie związane” lub „prawdopodobnie związane” z badanym lekiem przez badaczy. Poważne zdarzenia niepożądane obejmują zarówno zdarzenia poważne, jak i zdarzenia z brakiem informacji o ciężkości

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Dodatkowe informacje z EPAR

Disease or condition

Givlaari has been developed for the treatment of acute hepatic porphyria.

Epidemiology and risk factors

Acute hepatic porphyria (AHP) is a family of rare, serious, and severely debilitating genetic disorders of the liver heme synthesis. An overall prevalence of AHP in Europe is estimated as 1.01 per 100,000 people, except in Sweden where AHP is somewhat more prevalent (2.3 per 100,000) due to a founder effect, with the majority of patients with the subtype acute intermittent porphyria (AIP) [Elder 2013]. AHP is an incompletely penetrant genetic disease; the frequency of loss of function mutations in the hydroxymethylbilane synthase (HMBS) gene is approximately 1 per 1600 to 1700 (approximately 60 per 100,000), but clinical penetrance of symptomatic disease is low due to the requirement of aminolevulinic acid synthase 1 (ALAS1) messenger ribonucleic acid (mRNA) induction in addition to a mutation in the heme synthetic pathway [Chen 2016; Elder 2013; Nordmann 1997]. Onset of disease symptoms typically starts after puberty, with women (approximately 80%) more commonly affected than men [Balwani 2012; Bissell 2017; Elder 2013].

Attacks are often triggered by exogenous factors such as medications (especially barbiturates, sulfonamides, and hydantoins), stress, hormones, caloric restriction, and infection. In women, attacks may occur around the menstrual cycle due to the significant hormonal changes at that time.

Many AHP patients remain undiagnosed for years. Mean time to diagnosis is 15 years [Bonkovsky 2014] because the disease is rare and is characterized by nonspecific symptoms (e.g., diffuse abdominal pain and nausea) that are not always accompanied by abnormalities on physical examination or routine laboratory testing [Siegesmund 2010].

Aetiology and pathogenesis

AHP is characterized by induced ALAS1 mRNA expression, increasing flux into the liver heme synthetic pathway and accumulation of neurotoxic aminolevulinic acid (ALA) and porphobilinogen (PBG) in the setting of a loss-of-function gene mutation in a downstream enzyme [Bissell and Wang 2015; Puy 2010; Siegesmund 2010].

There are 4 subtypes of AHP, each involving a defect in a distinct heme pathway enzyme: AIP caused by mutations in HMBS, also known as PBG deaminase; hereditary coproporphyrinemia (HCP), caused by mutations in coproporphyrinogen oxidase; variegate porphyria (VP), caused by mutations in protoporphyrinogen oxidase; and aminolevulinic acid dehydratase (ALAD)-deficient porphyria (ADP), caused by mutations in ALAD [Anderson 2005; Bissell and Wang 2015]. While AIP is the most common AHP subtype, representing approximately 80% of all AHP cases, the pathophysiological mechanisms of all AHP subtypes are the same.

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Patients with AHP can experience incapacitating, potentially life-threatening neurovisceral attacks and longterm comorbidities [Bissell 2015]. Most severe AHP patients (5-10%) have recurrent attacks (≥ 4 per year). In the EXPLORE natural history study, patients reported a mean of 9.5 attacks per year with a range of 0 to 54 attacks per year [Anderson 2016; Gouya 2017]. Porphyria attacks typically last 5 to 7 days, though some patients experience attacks lasting several weeks or longer [Stein 2013]. During attacks, patients experience severe incapacitating neurovisceral pain in the abdomen, back, and limbs usually accompanied by fatigue, nausea, and a constellation of clinical effects from injury to the nervous system, including motor weakness and mental status changes, autonomic instability (e.g., severe hypertension, tachycardia, diaphoresis), and in up to 20% of acute attacks, seizures [Albers 2004; Anderson 2016; Anderson 2005; APF_Transcript 2017; Balwani 2012; Bonkovsky 2014; Puy 2010; Simon 2018]. The clinical manifestations and pain are often so severe during attacks that most patients typically require hospitalization for treatment [Kadish 2003]. Clinical presentations, including acute porphyria attacks, are similar between the AHP subtypes, owing to the common pathophysiologic basis of disease; however, patients with HCP and VP patients may also experience cutaneous symptoms (e.g., burning and blistering of the skin) independent of attacks due to accumulation of photosensitizing porphyrin precursors [Bissell 2015; Puy 2010].

There has also been increasing recognition that AHP patients have significant chronic disease manifestations that occur outside of the attack setting. Natural history studies performed in both the US (Porphyrias Consortium) and

in Sweden with patients with AIP determined that 18% to 22% of patients with AIP experience chronic symptoms, most commonly pain (in the abdomen, back, or limbs) and fatigue [Andersson 2003; Bonkovsky 2014]. Data from the EXPLORE natural history study, which was conducted in a severely affected AHP patient population, determined that 64% of patients have chronic symptoms, most commonly pain, nausea, tiredness, and anxiety, with approximately 50% of patients experiencing daily symptoms. Chronic pain requires the regular administration of opioids in many patients. Porphyrin disease activity negatively impacts quality of life and physical functioning. Due to unpredictability and severity of porphyria disease manifestations, many patients are unable to work or attend school, have decreased socialization, and increased rates of depression and anxiety [Neeleman 2018; Simon 2018]. Patients struggle with porphyria attacks, which cause severe, debilitating symptoms, extreme neuropathic pain, nausea, weakness to paralysis, confusion, hyponatremia and fatigue. Over time, these symptoms became chronic in most of the patients. Long term complications and comorbidities of AHP include chronic kidney disease, depression, anxiety, hypertension, irreversible neuropathy sometimes leading to quadriplegia, and liver disease.

Management

Current treatment options are limited for all AHP subtypes. There are no approved treatments that directly ameliorate or prevent chronic symptoms experienced by many AHP patients and no approved treatments to reduce the risk of attacks [Bonkovsky 2014; Deybach 2006; Stein 2013; Tollanes 2012]. Management of acute AHP attacks often requires urgent medical attention in a healthcare setting. Patients are initially treated with supportive care such as intravenous (IV) glucose, typically large doses of IV opioid analgesics, and antiemetics along with the removal of known precipitating triggers, such as certain medications or fasting [Bissell 2017; Bonkovsky 2013; Stein 2013]. Intravenous hemin, a human blood-derived heme formulation, is the only therapy currently approved for the treatment of acute attacks; hemin is not approved as a chronic treatment to prevent attacks [Bissell 2015]. While hemin infusion temporarily reduces production of ALA and PBG through feedback inhibition of ALAS1 messenger ribonucleic acid (mRNA) expression, it has a short duration of action (elimination half-life of approximately 11 hours), which limits its effectiveness and contributes residual attack activity when used prophylactically. Hemin must be administered through a large peripheral or central venous catheter due to the risk of phlebitis. However, infection and thrombosis are common complications of indwelling IV catheter use. Frequent hemin administration can lead to increased risk of infections from indwelling venous catheters as well as hepatic iron build-up and subsequent injury due to iron overload. Despite these limitations, some patients are treated with regular, frequent prophylactic hemin infusions for lack of a suitable therapeutic alternative [Bissell 2015; Marsden 2015; Pischik 2015; Puy 2010; Schmitt 2018].

Additional treatments for AHP include chemically induced menopause with hormonal suppression therapy (e.g., gonadotropin-releasing hormone agonists) [Andersson 2003; Innala 2010], and liver transplantation for patients with refractory disease or those who no longer have adequate venous access [Soonawalla 2004; Stein 2013; Yasuda 2015]. However, the side effects of induction of menopause in a relatively young patient population make this treatment difficult to tolerate [Anderson 1990; Anderson 2005; Andersson 2003]. Liver transplant is a highly invasive treatment option not widely used due to limited availability of organs and risks associated with life-long immunosuppression.

Consequently, there is an unmet need for therapies that durably decrease the frequency of debilitating attacks, diminish chronic symptoms, and improve patients' physical functioning and quality of life.

12.2. Cennik technologii lekowych

Tabela 28. Cennik leków (zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 10.02.2021 r., wynoszącym 1,00 USD=3,70 PLN, 1,00 EUR=4,48 PLN)

Nazwa leku	Substancja czynna	Dawka	Jednostka dawki	Postać	Zawartość opakowania	Jednostka zawartości opakowania	Cena za opakowanie w USD	Cena za opakowanie w EUR	Cena za opakowanie w PLN	Cena za mg w PLN	Źródło
Givlaari	Giwosyran sodowy	Zależna od wagi	mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	189	mg/ml					

12.3. Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych

LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ PORFIRIĘ WĄTROBOWĄ (AHP) GIWOSYRANEM (ICD-10: E80.2)		
POPULACJA DOCELOWA	SZCZEGÓŁOWE WARUNKI STOSOWANIA	MONITOROWANIE SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA
<p>Populacja docelowa może zostać określona w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia z badania ENVISION, stanowiącego podstawę rejestracji produktu leczniczego Givlaari. Należy jednak zwrócić uwagę na rozbieżności pomiędzy predefiniowanymi kryteriami włączenia/wykluczenia oraz populację rzeczywistą badania.</p> <p>1. <u>Kryteria włączenia do badania rejestracyjnego ENVISION:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 12 lat, • udokumentowana diagnoza ostrej porfirii wątrobowej (AIP, HCP, VP, ADP) na podstawie stanu klinicznego, co najmniej 1 udokumentowana wartość PBG lub ALA w moczu lub osoczu $\geq 4 \times \text{GGN}$ w ciągu ostatniego roku przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie ORAZ jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ○ udokumentowane dowody genetycznych mutacji w genie związanym z porfirią, zdefiniowanym jako DOWOLNY z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ○ AIP: mutacja w genie HMBS, ○ HCP: mutacja w genie CPOX, ○ VP: mutacja w genie PPOX, ○ ADP: mutacja w genach homozygotycznych lub złożonych genów heterozygotycznych ALAD, ○ LUB jeśli wyniki badań genetycznych pacjenta nie wykazały mutacji w genie związanym z porfirią (<5%), pacjent może zostać zakwalifikowany do badania, jeśli wykazywał zarówno cechy kliniczne, jak i diagnostyczne kryteria biochemiczne zgodne z AHP, • aktywna choroba, z co najmniej 2 atakami porfirii wymagającymi hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub leczenia heminą dożylną w domu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, • gotowość do zaprzestania i/lub niepodejmowania profilaktycznego stosowania heminy w czasie badania przesiewowego i czasie trwania badania, • odpowiedni dostęp żylny do pobrania próbki do badania, zgodnie z oceną badacza; • gotowość do przestrzegania wymogów antykoncepcji w okresie badania; 	<p>Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem członka fachowego personelu medycznego posiadającego doświadczenie w leczeniu porfirii.</p> <p><u>Dawkowanie [ChPL]</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Givlaari wynosi 2,5 mg/kg mc. raz na miesiąc we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Dawkę dla pacjenta (w mg) i objętość (w ml) należy obliczyć w następujący sposób: Masa ciała pacjenta [kg] \times dawka (2,5 mg/kg mc.) = łączna ilość produktu leczniczego, jaką należy podać [mg].</p> <p>Łączna ilość [mg] podzielona przez stężenie w fiolece (189 mg/ml) = łączna objętość produktu leczniczego, jaką należy wstrzyknąć [ml].</p> <p><u>Pominięcie dawki [ChPL]</u></p> <p>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.</p> <p><u>Modyfikacja dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych [ChPL]</u></p> <p>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.</p> <p><u>Szczególne populacje pacjentów [ChPL]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby w podeszłym wieku <p>Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku >65 lat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia czynności wątroby <p>Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny $\leq 1 \times$ górnej granicy normy (GGN) i aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $> 1 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny $> 1 \times$ GGN do $1,5 \times$ GGN). Produkt leczniczy Givlaari nie był badany u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia czynności nerek <p>Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, ang. estimated glomerular</p>	<p>Wskaźniki oceny efektywności i oczekiwanych korzyści wynikających z zastosowania givosyranu zostały określone w oparciu o punkty końcowe oceniane w badaniu rejestracyjnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • roczny wskaźnik napadów porfirii (AAR) w postaci napadów porfirii wymagających hospitalizacji i/lub podania heminy, • roczna liczba dni stosowania heminy u pacjentów z AIP; • wyniki raportowane przez pacjentów (jakość życia): <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana względem wartości początkowych w sumarycznej komponente fizycznej (PCS) krótkiej ankiety dotyczącej stanu zdrowia (SF-12) u pacjentów z AIP w ciągu 6 mies. okresu leczenia.

LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ PORFIRIĘ WĄTROBOWĄ (AHP) GIWOSYRANEM (ICD-10: E80.2)

POPULACJA DOCELOWA	SZCZEGÓŁOWE WARUNKI STOSOWANIA	MONITOROWANIE SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA
<p>• gotowość i zdolność do przestrzegania wymagań związanych z badaniem i wyrażenia pisemnej świadomej zgody zgodnie z wymogami lokalnymi i krajowymi. W przypadku pacjentów, wieku umożliwiającego wyrażenie samodzielnej zgody, opiekun prawny musi wyrazić pisemną świadomą zgodę, a pacjent powinien wyrazić akceptację zgodnie z lokalnymi i krajowymi wymogami oraz standardami instytucjonalnymi.</p> <p>2. <u>Kryteria wykluczenia z badania rejestracyjnego ENVISION:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dowolny wynik z następujących ocen parametrów laboratoryjnych podczas badań przesiewowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT >2xGGN, ○ bilirubina całkowita (TBL) >1,5xGGN (pacjenci z podwyższoną TBL związanego z Zespołem Gilberta kwalifikowani, jeśli TBL <2xGGN), ○ międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) >1,5 (pacjenci przyjmujący lek przeciwzakrzepowy dopuszczaniu z INR <3,5), • eGFR <30ml/min/1,73m² przy zastosowaniu MDRD, • obecność na liście oczekujących na aktywną transplantację wątroby lub przewidywany przeszczep wątroby podczas zaślepionego okresu leczenia w ramach badania, • historia alergii na wiele leków lub historia reakcji alergicznych na oligonukleotydy lub GalNAc, • rozpoznane aktywne zakażenie HIV LUB potwierdzone obecne lub przewlekłe zakażenie HCV lub HBV, • obecnie włączony w innym badaniu nad urządzeniem lub lekiem lub mniej niż 30 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) od zakończenia innego badania lub otrzymania innego badanego środka; • kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajść w ciążę w trakcie badania, • każdy stan (np. problem medyczny, nadużywanie alkoholu lub substancji), który w opinii badacza sprawiłby, że pacjent nie mógłby przyjąć odpowiedniej dawki lub który mógłby zakłócać zgodność badania, bezpieczeństwo pacjenta i / lub udział pacjenta w 6 -miesięczny okres leczenia badania. Obejmuje to znaczące aktywne i słabo kontrolowane (niestabilne) zaburzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, nerek lub zaburzenia psychiatryczne niezwiązane z porfirią, zidentyfikowane na podstawie kluczowych nieprawidłowości laboratoryjnych lub wywiadu medycznego; 	<p>filtration rate) ≥15 do <90 ml/min/1,73 m²]. Produkt leczniczy Givlaari nie był badany u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ani u pacjentów poddawanych dializoterapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci i młodzież <p>Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku od ≥12 do <18 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Givlaari u dzieci w wieku <12 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Sposób podawania [ChPL]</u> Wyłącznie do stosowania podskórnego.</p> <p>Produkt leczniczy dostarczany jest w postaci gotowego do użycia roztworu w jednorazowej fiolce.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wymaganą objętość produktu leczniczego Givlaari należy obliczyć na podstawie zalecanej dawki w zależności od masy ciała. • Maksymalna dopuszczalna objętość pojedynczego wstrzyknięcia wynosi 1,5 ml. Jeśli dawka jest większa niż 1 ml, będzie potrzebna więcej niż jedna fiolka. • Jeśli wymagana objętość dawki jest większa niż 1,5 ml, należy ją podawać w postaci kilku wstrzyknięć (z łączną dawką miesięczną podzieloną po równo pomiędzy strzykawki, przy czym każde wstrzyknięcie powinno zawierać mniej więcej taką samą objętość), aby zminimalizować potencjalny dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia z powodu dużej objętości podania. • Produkt leczniczy należy wstrzykiwać podskórnym w brzuch; inne możliwe miejsca wstrzyknięcia to udo i ramię. • W przypadku kolejnych wstrzyknięć lub dawek zaleca się zmianę, w sposób rotacyjny, miejsca wstrzyknięcia. • Produktu leczniczego nie należy podawać do tkanki bliznowatej ani w obszarach, które są zaczerwienione, zajęte stanem zapalnym lub obrzękiem. <p><u>Przeciwwskazania [ChPL]</u> Ciężka nadwrażliwość (np. anafilaksja) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p><u>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [ChPL]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z podtypami AHP innymi niż ostra porfiria przerywana (AIP) <p>Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z podtypami AHP innymi niż AIP [koproporfiria dziedziczna (HCP, ang. hereditary coproporphria), porfiria mieszana (VP, ang. variegated porphyria) oraz porfiria z niedoboru dehydratazy ALA (ADP, ang. ALA dehydratase-deficient porphyria)] są ograniczone. Należy to wziąć pod</p>	

LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ PORFIRIĘ WĄTROBOWĄ (AHP) GIWOSYRANEM (ICD-10: E80.2)

POPULACJA DOCELOWA	SZCZEGÓŁOWE WARUNKI STOSOWANIA	MONITOROWANIE SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA
<ul style="list-style-type: none"> • historia nawracającego zapalenia trzustki lub ostrego zapalenia trzustki z aktywnością choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, • planowana poważna operacja w ciągu pierwszych 6 miesięcy badania; • historia poważnej infekcji w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym, • wystąpienie nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed badaniem przesiewowym, z wyjątkiem raka podstawnomórkowego skóry, raka szyjki macicy in situ lub przewodowego raka piersi, który był skutecznie leczony. 	<p>uwagę podczas szacowania indywidualnego stosunku korzyści do ryzyka w wymienionych wyżej rzadkich podtypach AHP.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reakcja anafilaktyczna <p>W badaniach klinicznych anafilaksja wystąpiła u jednego pacjenta, u którego w wywiadzie stwierdzano astmę alergiczną i atopię. Należy monitorować pacjenta pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych anafilaksji. W razie wystąpienia anafilaksji podawanie tego produktu leczniczego należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią farmakoterapię.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wzrost aktywności aminotransferaz <p>U pacjentów leczonych givosyranem obserwowano wzrost aktywności aminotransferaz. Wzrost aktywności aminotransferaz występował najczęściej po upływie od 3 do 5 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym należy oznaczyć parametry czynnościowe wątroby. Oznaczenia te należy powtarzać co miesiąc przez pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie według wskazań klinicznych. Wstrzymanie lub odstawienie leczenia należy rozważyć w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego wzrostu aktywności aminotransferaz. W przypadku późniejszego zmniejszenia aktywności aminotransferaz można rozważyć wznowienie leczenia w dawce 1,25 mg/kg mc. po jego wstrzymaniu (patrz punkt 4.2).</p> <p>Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zmniejszonej dawki są ograniczone, zwłaszcza u pacjentów, u których wcześniej wystąpił wzrost aktywności aminotransferaz. Brak jest danych dotyczących stopniowego zwiększania dawki 1,25 mg/kg mc. do dawki 2,5 mg/kg mc. po przerwaniu podawania produktu z powodu wzrostu aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.8).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wpływ na czynność nerek <p>W trakcie leczenia givosyranem zgłaszano przypadki wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy i zmniejszenia eGFR. W badaniu kontrolowanym placebo mediana wzrostu stężenia kreatyniny w 3. miesiącu wynosiła 6,5 µmol/l (0,07 mg/dl) i wzrost ten ustępował lub ulegał stabilizacji do 6. miesiąca w trakcie dalszego leczenia givosyranem w dawce 2,5 mg/kg mc.</p> <p>U niektórych pacjentów z chorobą nerek w wywiadzie obserwowano progresję zaburzeń czynności nerek. W tych przypadkach wymagane jest dokładne kontrolowanie czynności nerek w trakcie leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Substancje pomocnicze <p>Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za wolny od sodu.</p>	

1. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol*. 2015 Mar;3(1):17-26. doi: 10.14218/JCTH.2014.00039. Epub 2015 Mar 15. PMID: 26357631; PMCID: PMC4542079.
2. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet*. 2010 Mar 13;375(9718):924-37. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61925-5. PMID: 20226990.
3. Siegesmund M, van Tuyl van Serooskerken AM, Poblete-Gutiérrez P, Frank J. The acute hepatic porphyrias: current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Oct;24(5):593-605. doi: 10.1016/j.bpg.2010.08.010. PMID: 20955962.
4. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, Desnick RJ. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med*. 2005 Mar 15;142(6):439-50. doi: 10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00010. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2005 Aug 16;143(4):316. PMID: 15767622.
5. Neeleman RA, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis RH, et al. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria [published correction appears in *J Inherit Metab Dis*. 2018 Jul 27;:]. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(5):809-817. doi:10.1007/s10545-018-0178-z
6. Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Stewart MF; British and Irish Porphyria Network. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Ann Clin Biochem*. 2013 May; 50(Pt 3):217-23. doi: 10.1177/0004563212474555. PMID: 23605132.
7. Albers JW, Fink JK. Porphyric neuropathy. *Muscle Nerve*. 2004 Oct;30(4):410-22. doi: 10.1002/mus.20137. PMID: 15372536.
8. Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood*. 2012 Nov 29;120(23):4496-504. doi: 10.1182/blood-2012-05-423186. Epub 2012 Jul 12. Erratum in: *Blood*. 2013 Oct 24;122(17):3090. PMID: 22791288; PMCID: PMC3512229.
9. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, Phillips JD, Naik H, Peter I, Baillargeon G, Bossi K, Gandolfo L, Light C, Bishop D, Desnick RJ. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med*. 2014 Dec;127(12):1233-41. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.036. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25016127; PMCID: PMC4563803.
10. Simon A, Pompilus F, Querbes W, Wei A, Strzok S, Penz C, Howe DL, Hungate JR, Kim JB, Agarwal S, Marquis P. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. *Patient*. 2018 Oct;11(5):527-537. doi: 10.1007/s40271-018-0319-3. PMID: 29915990; PMCID: PMC6132435.
11. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):862-872. doi: 10.1056/NEJMra1608634. PMID: 28854095.
12. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Sep;36(5):849-57. doi: 10.1007/s10545-012-9544-4. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23114748.
13. Kadish K, Smith K, Guillard R, The Porphyria Handbook. *Medical Aspects of Porphyrins*. vol. 14., Elsevier Science; 2003.
14. Neeleman RA, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis RH, Mijnhout GS, Wilson JHP, Friesema ECH, Langendonk JG. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. *J Inherit Metab Dis*. 2018 Sep;41(5):809-817. doi: 10.1007/s10545-018-0178-z. Epub 2018 Apr 19. Erratum in: *J Inherit Metab Dis*. 2018 Jul 27;: PMID: 29675607; PMCID: PMC6133185.
15. Porphyria Foundation, <https://porphyriafoundation.org/> [dostęp z dnia 8.01.2021]
16. Siegesmund M, van Tuyl van Serooskerken AM, Poblete-Gutiérrez P, Frank J. The acute hepatic porphyrias: current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Oct;24(5):593-605. doi: 10.1016/j.bpg.2010.08.010. PMID: 20955962.
17. Medycyna Praktyczna, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.7.7> [dostęp z dnia 8.01.2021]

-
18. Gouya L, Ventura P, Balwani M, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyrria with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020 May;71(5):1546-1558. doi: 10.1002/hep.30936. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31512765; PMCID: PMC7255459.
 19. Neeleman RA, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis RH, et al. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria [published correction appears in *J Inherit Metab Dis*. 2018 Jul 27;:]. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(5):809-817. doi:10.1007/s10545-018-0178-z
 20. Główny Urząd Statystyczny, Trwanie życia w 2019 r., Warszawa 2020
 21. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et al. for the Porphyrrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network, Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology*. 2017;66(4):1314-1322. doi:10.1002/hep.29313
 22. <https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/porphyrias/>
 23. EMA, Charakterystyka Produktu Leczniczego Human Hemin Orphan Europe [dostęp z dnia 5.01.2021]
 24. Orpha.net, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=95157 [dostęp z dnia 5.01.2021]
 25. Główny Urząd Statystyczny, Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. Stan w dniu 30 czerwca. Warszawa 2020
 26. EMA, Charakterystyka produktu leczniczego Givlaari, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_pl.pdf, [dostęp z dnia: 4.01.2021]
 27. EMA, Assessment Report Givlaari, EPAR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf, [dostęp z dnia: 4.01.2021]
 28. Kuter D., Keel S., Parker C. et al., Eighteen-Month Interim Analysis of Efficacy and Safety of Givosiran, an RNAi Therapeutic for Acute Hepatic Porphyrria, in the Envision Open Label Extension. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1): 13. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134564>
 29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
 30. <http://www.nice.org.uk/>
 31. <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
 32. HIQA. (2021). Health Information and Quality Authority. Pozyskano z: <https://www.hiqa.ie/>, dostęp z 18.01.2021
 33. AWMSG. (2021). All Wales Medicines Strategy Group. Pozyskano z: <https://awmsg.nhs.wales/>, dostęp z 18.01.2021
 34. <http://www.cadth.ca/>, <http://www.pcodr.ca>
 35. <http://www.health.gov.on.ca/en/>
 36. <http://www.has-sante.fr>
 37. <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
 38. <https://www.g-ba.de/>, <https://www.iqwig.de/>
 39. <http://www.health.gov.au>
 40. <https://www.tlv.se/>
 41. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/givlaari_15092020_avis_economique_3.pdf
 42. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6937/2020-10-15_AM-RL-XII_Givosiran_D-536_TrG.pdf
 43. Massachi S, Epstein J, Hurd J, Bonkovsky HL. Cost savings with hemin versus givosiran for the treatment of patients with acute intermittent porphyria (AIP). *J Med Econ*. 2020 Oct 27:1-9. doi: 10.1080/13696998.2020.1835306. Epub ahead of print. PMID: 33043761.
 44. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10035>
 45. <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/givosiran-givlaari/>

-
46. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/givlaari_24062020_summary_ct18608.pdf
47. <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/stofwisseling-en-hormoonhuishouding/gvs-beoordeling-givosiran-givlaari>