



IGNORANTIA NOCET

Givlaari[®] (giwosyran) w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Medison Pharma Sp. z o.o.

Warszawa, 20.08.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zmieniona 20 sierpnia 2025 roku w związku z uwagami zawartymi w Piśmie DIPOTM.423.1.1.2025. Pierwotnie analiza została zakończona 27 czerwca 2025 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
[REDAKTOWANE]	- Tworzenie strategii wyszukiwania - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Opis ograniczeń i dyskusji - Opracowywanie wyników i wniosków - Kontrola obliczeń
[REDAKTOWANE]	- Tworzenie strategii wyszukiwania - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Opracowywanie wyników i wniosków
[REDAKTOWANE]	- Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Dodatkowa ocena bezpieczeństwa - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Opracowywanie wyników i wniosków - Charakterystyka przeglądu systematycznego - Podsumowanie i dyskusja
[REDAKTOWANE]	Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Medison Pharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel analizy.....	17
2. Metodyka.....	18
3. Przegląd systematyczny	21
3.1. Źródła danych	21
3.2. Selekcja odnalezionych badań	22
3.3. Ocena jakości badań.....	22
3.4. Strategia wyszukiwania	22
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	24
3.6. Badania włączone	26
3.6.1. Opracowania wtórne	30
3.6.2. Badania pierwotne	30
3.6.3. Dodatkowe publikacje	43
3.7. Ekstrakcja danych	43
3.8. Ocena jakości informacji	44
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	48
4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa giwosyranu	51
4.1. Ocena skuteczności eksperymentalnej	52
4.1.1. Ataki porfirii	52

4.1.2. Stężenie ALA w moczu	64
4.1.3. Stężenie PBG w moczu.....	67
4.1.4. Stosowanie heminy	70
4.1.5. Objawy związane z porfirią.....	78
4.1.6. Jakość życia.....	80
4.2. Ocena bezpieczeństwa eksperymentalnego	85
4.2.1. Zgony.....	86
4.2.2. Ciężkie działania niepożądane	87
4.2.3. Działania niepożądane	87
4.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	90
4.2.5. Zdarzenia niepożądane.....	97
4.2.6. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	107
4.3. Ocena skuteczności – wyniki badania RWE.....	110
4.3.1. AAR	110
4.3.2. Odpowiedź biochemiczna	112
4.3.3. Sukces kliniczny.....	116
4.3.4. Zmęczenie	118
4.3.5. Jakość życia.....	120
4.4. Ocena bezpieczeństwa – wyniki badania RWE	123
4.4.1. Działania i zdarzenia niepożądane	123
4.5. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	124

4.5.1. EMA EPAR 2020.....	125
4.5.2. EMA RMP 2024	127
4.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	128
4.6.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	128
4.6.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	133
4.6.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w komunikacie FAERS.....	134
4.6.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC	134
5. Ograniczenia.....	136
6. Podsumowanie i wnioski końcowe	138
6.1. Podsumowanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa – badanie <i>ENVISION</i> ..	138
6.2. Podsumowanie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej	143
6.3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka i dodatkowa analiza bezpieczeństwa	144
6.4. Wnioski	145
7. Dyskusja	147
8. Załączniki	153
8.1. Dane z wywiadu jakościowego.....	153
8.2. Dane z publikacji <i>Guida 2024</i>	157
8.3. Dane z Raportu AOTMiT	159
8.4. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne.....	161
8.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	161

8.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	162
8.7. Charakterystyka badań włączonych	163
8.7.1. <i>ENVISION</i>	163
8.7.2. <i>Kubisch 2024</i>	171
8.8. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy	174
8.9. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	174
8.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	176
8.11. Skale oceny jakości badań.....	182
8.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	191
8.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	192
9. Spis tabel	194
10. Spis rysunków	199
11. Bibliografia.....	203

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAR	ang. <i>Annualized Attack Rate</i> – roczny wskaźnik ataków
ADA	ang. <i>anti-drug antibody</i> – przeciwciała przeciwekowe
ADP	ang. <i>aminolevulinic acid dehydratase (ALAD)-deficient porphyria</i> – porfiria z niedoboru dehydratazy kwasu aminolewulinowego
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AHP	ang. <i>acute hepatic porphyria</i> – ostra porfiria wątrobowa
AIP	ang. <i>acute intermittent porphyria</i> – ostra przerywana porfiria
ALA	ang. <i>aminolevulinic acid</i> – kwas aminolewulinowy
ALT	aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AUC	ang. <i>area under curve</i> – pole powierzchni pod krzywą
BFI-SF	wynik w skali oceny zmęczenia w skali SF-12
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik stosunku masy ciała do wzrostu
BPI SF	wynik w skali oceny bólu w skali SF-12
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CHMP	ang. <i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
Cr	Kreatynina
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – Wspólne Kryteria Terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych
DB	ang. <i>double blind</i> – podwójne zaślepienie
eCRF	ang. <i>electronic case report form</i> – elektroniczny rekord chorego
eGFR	ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-VAS	ang. <i>EuroQol Visual analogue scale</i> – europejski kwestionariusz oceny jakości życia, wizualna skala analogowa
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version</i> – europejski kwestionariusz oceny jakości życia, 5 wymiarów jakości życia
FAERS	ang. <i>FDA's Adverse Event Reporting System</i> – system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA

Skrót	Rozwinięcie
FAS	ang. <i>Fatigue Assessment Scale</i> – skala oceny zmęczenia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	górna granica normy
GGN	górna granica normy
GIW	Giwosyran
HBV	wirusowe zapalenie wątroby typu B
HCP	ang. <i>hereditary coproporphyria</i> – dziedziczna koproporfiria
HCV	wirusowe zapalenie wątroby typu C
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
INR	ang. <i>international normalized ratio</i> – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
Ipnet	ang. <i>International Porphyria Network</i> – Międzynarodowa Sieć Porfirii
IQR	ang. <i>Interquartile range</i> – rozstęp międzykwartyłowy
IS	istotność statystyczna
ISR	ang. <i>injection site reactions</i> – reakcje w miejscu wstrzyknięcia
LFR	ang. <i>liver function tests</i> – testy czynności wątroby
LSM	ang. <i>least-squares mean</i> – średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna różnica istotna klinicznie
MCS	ang. <i>mental component summary</i> – podsumowanie komponentu zdrowia psychicznego
MD	ang. <i>mean deviation</i> – średnie odchylenie
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – słownik terminów medycznych stosowanych podczas czynności regulacyjnych
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Skrót	Rozwinięcie
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NRS	wynik w skali oceny nudności
OBS	okres obserwacji
OLE	ang. <i>Open Label Extension</i> – badanie fazy przedłużonej, otwarte
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PBG	ang. <i>porphobilinogen</i> – porfobilinogen
PChN	przewlekła choroba nerek
PCS	ang. <i>physical component summary</i> – podsumowanie komponentu fizycznego
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PGI-C	ang. <i>patient global impression of change scale</i> – skala dotycząca ogólnego postrzegania przez chorego przebiegu choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PPEQ	ang. <i>Porphyria Patient Experience Questionnaire</i> – kwestionariusz dotyczący doświadczeń chorego związanych z porfirią
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PRO	wyniki raportowane przez chorego
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
PY	ang. <i>patient-years</i> – pacjentolata
qM	ang. <i>once monthly</i> – raz w miesiącu
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
rR	ang. <i>rate ratio</i> – współczynnik częstości
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-12	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny jakości życia
SF-36	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny jakości życia
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
VP	ang. <i>variegate porphyria</i> – porfiria mieszana
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Givlaari® (giwosyran) stosowanego w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*.

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

Przegląd systematyczny

Przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu zidentyfikowanie badań dotyczących bezpośredniego porównania giwosyranu względem najlepszego leczenia wspomagającego, jak również opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji oraz danych służących dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

W wyniku tego przeglądu zidentyfikowano:

- 1 przegląd systematyczny (*Patel 2023*);
- 1 randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie *ENVISION*, dotyczące porównania giwosyranu względem najlepszego leczenia wspomagającego. Badanie *ENVISION* składało się z dwóch faz, z łącznym okresem obserwacji wynoszącym 36 mies.
 - w fazie zaślepionej badania, trwającej 6 mies. chorzy leczeni byli giwosyranem, natomiast interwencję kontrolną stanowiło najlepsze leczenie wspomagające, w ramach którego chorzy mieli możliwość leczenia ataków zgodnie z lokalnym standardem opieki, który mógł obejmować dożylne podanie heminy w ramach terapii ratunkowej. Dodatkowo możliwe było stosowanie leków przeciwbólowych oraz leków stosowanych w leczeniu neuropatii.

- W fazie przedłużenia badania, trwającej 30 mies. wszyscy chorzy stosowali giwosyran w dawce 2,5 mg/kg m.c. lub 1,25 mg/kg m.c.
- badanie rzeczywistej praktyki klinicznej: 1 publikacja (*Kubisch 2024*);
- retrospektywną serię przypadków (publikacja *Guida 2024*)¹;
- dane umożliwiające przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa giwosyranu oraz ocenę stosunku korzyści do ryzyka, tj. *ChPL Givlaari®*, *EMA EPAR 2020*, *EMA RMP 2024*, *ADR 2025*, *FDA 2024*, *FDA 2024a*, *FDA 2024b*, *FDA 2025*, *WHO UMC 2025*.

Wyniki badania *ENVISION* przedstawiono w niniejszej analizie na podstawie publikacji pełnotekstowych:

- *Balwani 2020* (wyniki dla porównania w czasie 6 miesięcy, faza podwójnie zaślepiona);
- *Ventura 2022* (wyniki fazy przedłużonej, analiza śródkresowa, wyniki do 24. miesiąca);
- *Kuter 2023* (wyniki fazy przedłużonej, analiza końcowa, wyniki do 36. miesiąca),

oraz na podstawie abstraktu konferencyjnego *Thapar 2022* (wyniki fazy przedłużonej dla okresu obserwacji do 36 miesiąca).

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa – badanie *ENVISION*

Wyniki badania *ENVISION* dla porównania giwosyranu względem najlepszego leczenia wspomagającego w czasie 6 miesięcy wskazują na znamienną statystycznie przewagę analizowanej interwencji w odniesieniu do redukcji rocznego wskaźnika ataków u chorych zarówno z ostrą porfirią przerywaną (pierwszorzędowy punkt końcowy), jak i chorych z ostrą porfirią wątrobową (drugorzędowy punkt końcowy). Giwosyran wykazał wyższą skuteczność zarówno w zakresie redukcji wskaźnika ogółem (złożony punkt końcowy), jak i każdego

¹ Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy, ale przychylając się do prośby Agencji publikacja *Guida 2024* została uwzględniona w analizie klinicznej w Załączniku 8.2, jako uzupełniające źródło danych na temat skuteczności terapii giwosyranem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej [dane uzupełniające].

z elementów składowych, tj. hospitalizacji, pilnej opieki medycznej i stosowania heminy dożylnie w domu.

Korzystne efekty zdrowotne odnotowano w trakcie terapii giwosyranu również w odniesieniu do zmian stężenia kwasu aminolewulinowego oraz stężenia porfobilinogenu w moczu. W przypadku obydwu punktów końcowych wykazano znamienne statystycznie przewagę giwosyranu nad najlepszym leczeniem wspomagającym w czasie 6 miesięcy.

Na podstawie wyników badania *ENVISION* wykazano, że giwosyran jest istotnie statystycznie skuteczniejszy w porównaniu do terapii stosowanej w grupie kontrolnej w zakresie redukcji nasilenia bólu w czasie 6 miesięcy.

Ocena jakości życia w badaniu *ENVISION* wskazuje iż chorzy w grupie badanej uzyskali korzystniejszy wynik w porównaniu do grupy kontrolnej, co świadczy o poprawie ich jakości życia już w czasie 6 miesięcy leczenia.

W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa wyniki badania *ENVISION* wskazują, że w czasie 6 miesięcy nie odnotowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej a działania niepożądane raportowano u pojedynczych chorych leczonych giwosyranem oraz nie odnotowano takich zaburzeń u chorych z grupy kontrolnej.

Zasadniczo profil bezpieczeństwa giwosyranu można uznać za akceptowalny i w znacznej mierze porównywalny z obserwowanym w grupie kontrolnej.

Faza przedłużona badania *ENVISION*

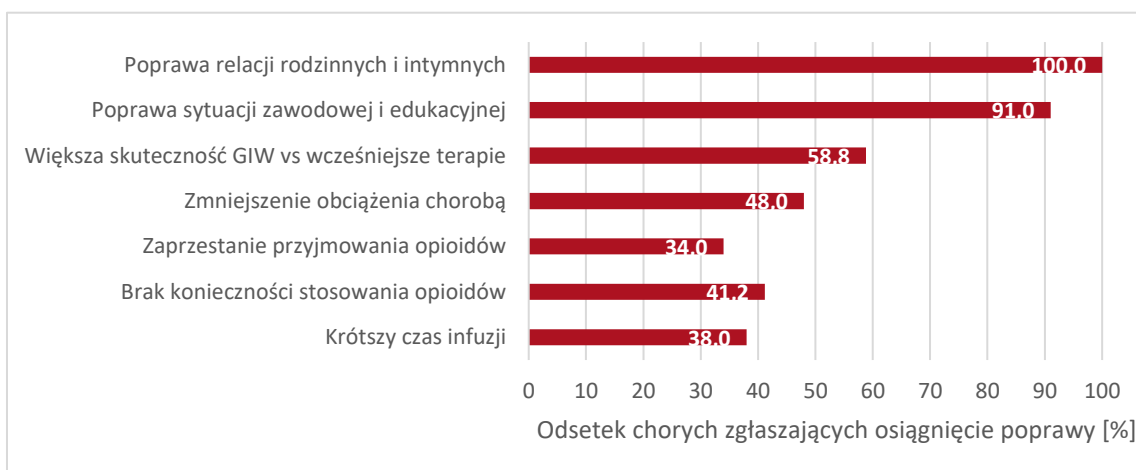
[Redacted text block]

W czasie długookresowej terapii GIW u chorych w czasie 24 miesięcy obserwowano poprawę jakości życia, niezależnie od tego, czy chorzy przyjmowali giwosyran od początku udziału w badaniu czy też dokonano u nich zmiany leczenia po pierwszych 6 miesiącach trwania badania.

Dane z wywiadu jakościowego

W publikacji *Naik 2024* przedstawiono wyniki wywiadów jakościowych z chorymi, którzy kontynuowali leczenie giwosyranem po ukończeniu etapu przedłużonego badania fazy 1/2 i badania fazy 3 *ENVISION*. Wyniki publikacji *Naik 2024* wskazują na znaczną poprawę stanu zdrowia chorych w wyniku leczenia giwosyranem. Chorzy zgłaszali poprawę relacji rodzinnych i intymnych oraz poprawę sytuacji zawodowej i edukacyjnej. Wśród chorych stosujących opioidy przed terapią giwosyranem aż 58,8% chorych zgłosiło zaprzestanie przyjmowania opioidów. Chorzy stosujący giwosyran wskazali iż w porównaniu z poprzednimi metodami leczenia terapia ta była bardziej skuteczna.

Poniżej przedstawiono odsetki chorych zgłaszających osiągnięcie korzyści z leczenia GIW przy długoterminowym stosowaniu.



Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej

Celem badania *Kubisch 2024* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania giwosyranu u chorych z ostrą i przewlekłą porfirią, odpowiadających niewystarczająco na

obecne terapie. Po 6 miesiącach terapii u wszystkich chorych stężenie kwasu aminolewulinowego osiągnęło poziom docelowy. Klinicznie u 75% chorych objawy przewlekłej i ostrej porfirii uległy poprawie. Całkowity roczny współczynnik napadów obniżył się z wartości 2,9 do wartości 0,45. W badaniu widoczny był związek między sukcesem klinicznym a krótszym okresem przejściowym między diagnozą a leczeniem giwosyranem.

Wszystkie wskaźniki jakości życia u chorych uległy poprawie po podaniu giwosyranu, a efekt ten utrzymywał się podczas trwającego leczenia. Istotnej poprawie uległo zdrowie psychiczne (poprawa o 38%) i ból (poprawa o 38%) i łatwość życia codziennego (30%).

W zakresie oceny bezpieczeństwa nie odnotowano żadnych zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych przypisanych leczeniu giwosyranem.

Wyniki uzyskane w badaniu *Guida 2024* również były spójne z wynikami uzyskanymi z badania *ENVISION*. Od rozpoczęcia leczenia GIW każdy chory uczestniczący w badaniu był wolny od ostrego napadu porfirii. Podczas leczenia parametry funkcji wątroby wszystkich chorych pozostawały w normie. Wykazano także poprawę jakości życia chorych i wyników dotyczących oceny bólu i zmęczenia.

Dostępne wyniki z praktyki klinicznej w Polsce uzyskane u chorych leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.128.FM. są zbliżone do rezultatów uzyskanych w badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Givlaari®.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka i dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Europejska Agencja Leków oceniła ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Givlaari® jako pozytywny. Na podstawie przedstawionych w niniejszej analizie danych można wnioskować o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka także w przypadku długookresowej terapii giwosyranem, co w przypadku chorób rzadkich o charakterze przewlekłym ma szczególnie istotne znaczenie kliniczne.

Zgodnie z *ChPL Givlaari®* oraz dokumentem *FDA 2024* najczęściej zgłaszane u chorych leczonych giwosyranem zaburzenia to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nudności, zmęczenie, zaburzenia wątrobowe oraz zaburzenia nerek. W bazach, w których gromadzone są zgłoszenia dotyczące bezpieczeństwa do najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych giwosyranem należały zaburzenia w wynikach badań

diagnostycznych, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, wady wrodzone oraz choroby rodzinne i genetyczne.

Do 30 czerwca 2025 roku w bazie FAERS zgłoszono dla giwosyranu łącznie 1 138 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 850 ciężkich zdarzeń.

Wnioski

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa giwosyranu wykazała jego przewagę nad najlepszym leczeniem wspomagającym w czasie 6 miesięcy, z dalszą poprawą lub stabilnością efektów długoterminowych. Profil bezpieczeństwa jest akceptowalny, a lek dobrze tolerowany przez chorych. Wyniki badań *Kubisch 2024*, *Guida 2024* i *ENVISION* potwierdzają skuteczność w zapobieganiu ostrym atakom porfirii i zmniejszaniu obciążenia chorobą. Chorzy zgłaszali poprawę objawów, tolerancję i komfort stosowania.

Ostra porfiria wątrobowa powoduje ciężkie ataki i przewlekłe objawy, wpływając negatywnie na jakość życia i funkcjonowanie społeczne. Brak alternatywnych metod leczenia tej choroby zwiększa obciążenie systemu opieki zdrowotnej i ryzyko powikłań, a także wpływa na zatrudnienie i samowystarczalność finansową chorych. Giwosyran odpowiada na potrzebę dostępu chorych do skutecznej terapii, modyfikując przebieg choroby i będąc terapią długoterminową.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest kontynuowanie finansowania giwosyranu w ramach Programu lekowego B.128.FM. Jest to aktualnie jedyna skuteczna metoda leczenia chorych z populacji docelowej, która jak wykazano w niniejszym opracowaniu jest opcją terapeutyczną o bardzo wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Givlaari® (giwosyran, GIW) stosowanego w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.5.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze

źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Ovid),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa giwosyranu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków² (ADRReports), FDA, URPLWMIpB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch z czterech analityków (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem kolejnego analityka (■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.6.2.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996], natomiast badania jednoramienne – w skali instytutu ekonomiki zdrowia (IHE) [IHE 2016].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2024].

W załączniku 8.11 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (giwosyran). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase i Medline zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw

– słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i Medline zastosowano dodatkowo deskryptor [embase OR medline]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWMiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, dla giwosyranu w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 8.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 8.6.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Givlaari® populację docelową dla giwosyranu stanowią chorzy dorośli oraz młodzież od 12 lat z ostrą porfirią wątrobową (AHP). Populacja docelowa jest zgodna z populacją zdefiniowaną wskazaniem rejestracyjnym dla giwosyranu (Givlaari®). Charakterystyka populacji docelowej jest szczegółowo doprecyzowana zapisami Programu lekowego.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy poniżej 12 r.ż, chorzy rasy azjatyckiej
Interwencja	Givlaari® (giwosyran) w postaci roztworu do wstrzykiwań Dawkowanie zgodnie z <i>ChPL Givlaari®</i> : zalecana dawka GIW wynosi 2,5 mg/kg mc. raz na miesiąc we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkę ustala się w oparciu o faktyczną masę ciała. Dawkę dla chorego (w mg) i objętość (w ml) należy obliczyć w następujący sposób: Masa ciała chorego [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 GIVLAARI®, jaką należy wstrzyknąć [ml].	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Nie ma konieczności modyfikacji dawki u chorych w wieku od ≥ 12 do < 18 lat.	
Komparatory	BSC W ramach BSC w praktyce klinicznej stosowane jest: - leczenie objawowe (wspomagające), w tym m.in. stosowanie opioidów, środków przeciwwymiotnych i hamujących nudności, środków przeciwzapalnych i przeciwbólowych w leczeniu łagodnego bólu, leczenie nadciśnienia tętniczego oraz tachykardii, leczenie powikłań neurologicznych: polineuropatii, porażenia; - terapia ratunkowa w przypadku ostrych ataków, która polega przede wszystkim na stosowaniu dożylnych wlewów heminy. Dodatkowo, możliwe jest zastosowanie terapii polegającej na ładowaniu węglowodanami oraz zastosowanie glukozy podanej dożylnie.	Nie zgodny z założonym.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji chorych na AHP, tj.: - odpowiedź na leczenie (m.in. roczny wskaźnik ataków porfirii, liczba dni stosowania heminy, stężenie ALA i PBG w moczu); - objawy związane z porfirią (w tym ocena nasilenia bólu w skali BPI-SF, ocena nasilenia zmęczenia w skali BFI-SF, ocena nasilenia nudności); - jakość życia chorych (np. ocena w skali SF-12 i wg kwestionariusza EQ-VAS); - profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).	Nie zgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opracowania poglądowe, opisy/serie przypadków, badania I lub II fazy, badania eskalacji dawki
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ³).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: do analizy abstrakty konferencyjne będą włączane, jeśli będą zawierać dodatkowe dane lub dane dla dłuższego okresu obserwacji względem	Nie zgodne z założonymi.

³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	włączonych publikacji pełnotekstowych do badań randomizowanych	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 325 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 25 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 18 publikacji;

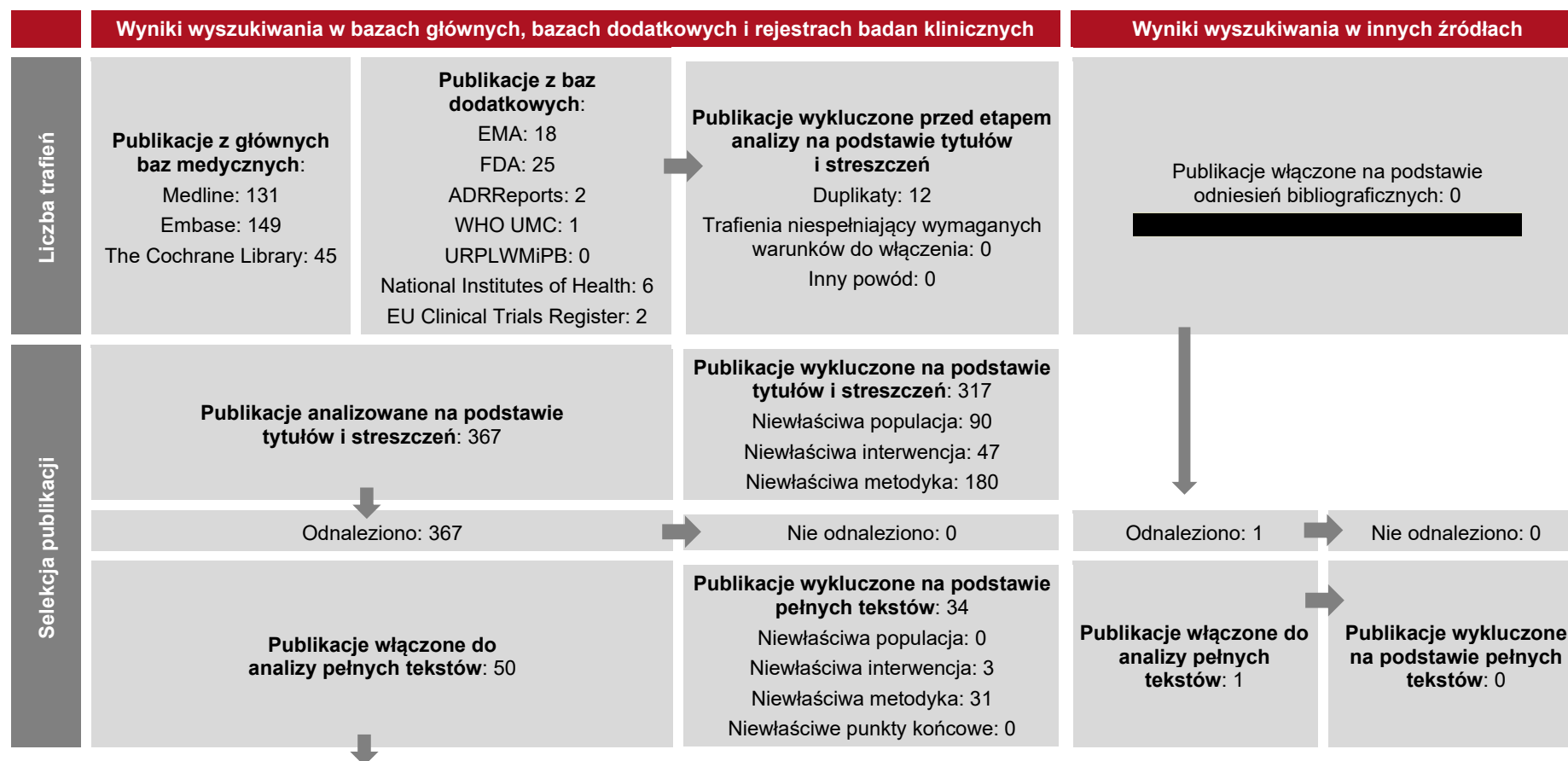
- stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji dla testowanego zapytania;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 17 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁴ (Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 8.10.

⁴ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



	Wyniki wyszukiwania w bazach głównych, bazach dodatkowych i rejestrach badań klinicznych	Wyniki wyszukiwania w innych źródłach
Badania włączone	Publikacje włączone do analizy: <u>Łącznie: 17*</u> • Badania wtórne (1 publikacja): <i>Patel 2023</i>; • Badania pierwotne (6 publikacji): badanie <i>ENVISION</i>: 4 publikacje (<i>Balwani 2020, Ventura 2022, Kuter 2023, Thapar 2022_ab</i>), badanie RWE: 1 publikacja (<i>Kubisch 2024</i>); 1 retrospektywna seria przypadków (publikacja <i>Guida 2024</i>)⁵; Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (7 publikacje): <i>ChPL Givlaari®</i>, <i>ADR 2025, FDA 2024, FDA 2024a, FDA 2024b, FDA 2025, WHO UMC 2025</i>; Ocena stosunku korzyści do ryzyka (2 publikacje): <i>EMA EPAR 2020, EMA RMP 2024</i>;	

*dodatkowo w Załączniku 8.1 przedstawiono dane z publikacji *Naik 2024*, niespełniającej kryteriów włączenia do niniejszej analizy ale zawierającej wyniki wywiadów jakościowych z chorymi, którzy kontynuowali leczenie GIW po ukończeniu badania OLE fazy 1/2 i badania fazy 3 *ENVISION* [dane uzupełniające]. W Załączniku 8.3 przedstawiono natomiast wnioski z *Raportu z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego dla leku Givlaari®*

⁵ Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy, ale przychylając się do prośby Agencji publikacja *Guida 2024* została uwzględniona w analizie klinicznej w Załączniku 8.2, jako uzupełniające źródło danych na temat skuteczności terapii givosyranem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej [dane uzupełniające].

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Publikacja *Patel 2023* miała na celu analizę skuteczności i profilu działań niepożądanych GIW, a także ocenę, czy korzyści przewyższają ryzyko w leczeniu ostrej porfirii przerywanej. Wszystkie badania w tym przeglądzie wykazały, że GIW skutecznie zmniejsza częstość ostrych ataków AIP i, co ważniejsze, hamuje nawracające ataki porfirii. Wykazano także, że GIW zmniejsza stężenie PBG i ALA w moczu.

Szczegółowe wnioski z odnalezionego przeglądu systematycznego oraz jego pełna ocena krytyczna przedstawiona jest w rozdziałach 8.8 oraz 8.9.

3.6.2. Badania pierwotne

Badanie ENVISION

Zidentyfikowano jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie pierwotne *ENVISION*, dotyczące porównania GIW względem BSC.

Badanie *ENVISION* składało się z dwóch faz, z łącznym okresem obserwacji wynoszącym 36 mies.

- 1) W fazie zaślepienia badania (DB, ang. *double blind*), trwającej 6 mies. chorzy leczeni byli GIW, natomiast interwencję kontrolną stanowiło BSC. W ramach BSC chorzy mieli możliwość leczenia ataków zgodnie z lokalnym standardem opieki, który mógł obejmować dożylną podanie heminy w ramach terapii ratunkowej. Dodatkowo możliwe było stosowanie leków przeciwbólowych oraz leków stosowanych w leczeniu neuropatii.
- 2) W fazie przedłużenia badania (OLE, ang. *open-label extension*), trwającej 30 mies. wszyscy chorzy stosowali GIW w dawce 2,5 mg/kg m.c. lub 1,25 mg/kg m.c. Po wprowadzeniu 1. poprawki do protokołu możliwa była zmiana dawkowania na 1,25 mg/kg m.c. u chorych z podwyższoną aktywnością transaminaz. Gdy kontrola choroby była niewystarczająca dawka mogła ulec zwiększeniu do 2,5 mg/kg m.c. w 13 mies.

fazy przedłużonej badania. Po wdrożeniu 2. poprawki do protokołu, u wszystkich chorych pozostających na niższej dawce, u których nie wystąpiło klinicznie istotne podwyższenie aktywności transaminaz, dawka GIW została zwiększona do 2,5 mg/kg m.c.

Populację w badaniu stanowili chorzy w wieku ≥ 12 lat z rozpoznaną AHP. Chorzy kwalifikowani byli do badania zasadniczo na podstawie takich samych kryteriów dotyczących udokumentowanej AHP, stanu klinicznego chorego, badań biochemicznych oraz ataków porfirii jak w Programie Lekowym B.128.FM.

Średni wiek chorych na AHP w badaniu oszacowano na 40,1 lata w grupie przyjmującej GIW oraz 37,4 lata w grupie leczonej BSC. Wśród chorych znacząco przeważały kobiety (stanowiły odpowiednio 89,6% w grupie przyjmującej GIW oraz 89,1% w grupie leczonej BSC). Większość chorych nie przyjmowała wcześniej profilaktycznie heminy, a średni czas od rozpoznania choroby wyniósł 11,1 lat w grupie leczonej GIW oraz 8,3 lata w grupie leczonej BSC.

Dodatkowo w Załączniku 8.1 przedstawiono dane z publikacji *Naik 2024*, niespełniającej kryteriów włączenia do niniejszej analizy, ale zawierającej wyniki wywiadów jakościowych z chorymi, którzy kontynuowali leczenie GIW po ukończeniu OLE (badanie fazy przedłużonej, otwarte) fazy 1/2 i badania fazy 3 *ENVISION* [Naik 2024].

Badanie RWE – publikacja *Kubisch 2024*

Do analizy włączono badanie *Kubisch 2024* stanowiące obserwacyjne, jednoramienne badanie rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania włączono 28 chorych dorosłych z rozpoznaniem AHP i towarzyszącymi objawami wywołanymi przez porfirię, leczonych GIW w latach 2018-2024 w Centrum leczenia Porfirii w Chemnitz (Niemcy), akredytowanym przez Międzynarodową Sieć Porfirii (Ipnet). Chorych z objawami podzielono na cztery odrębne grupy zgodnie z terminami zdefiniowanymi przez Ipnet.

Średnia (zakres) czasu trwania leczenia GIW wynosiła średnio 30 (3; 67) mies. Dawka początkowa GIW wynosiła 2,5 mg/kg beztłuszczowej masy ciała u 25 chorych, a u pozostałych u 3 chorych, którzy obawiali się działań niepożądanych wywołanych przez lek, stopniowo zwiększono dawkowanie (dawka początkowa 1,25 mg/kg).

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 8.7.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
ENVISION	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	Faza podwójnie zaślepienia trwająca 6 mies. (faza DB); Faza przedłużenia badania trwająca 30 mies. (faza OLE)	Chorzy w wieku ≥ 12 lat, z rozpoznaną AHP	Chorzy na AHP: Grupa badana: N= 48 Grupa kontrolna: N= 46 Chorzy na AIP: Grupa badana: N= 46 Grupa kontrolna: N=43	<u>Faza DB:</u> GIW w dawce 2,5 mg/kg m.c. co miesiąc, podawany podskórnie <u>Faza OLE:</u> GIW w dawce 2,5 mg/kg m.c. oraz 1,25 mg/kg m.c. co miesiąc, podskórnie do 12 mies. badania	BSC
						Uwagi: W trakcie badania dozwolone było stosowanie heminy w leczeniu ostrych lub trwających ataków porfirii. Leki przeciwbólowe, w tym opioidy lub leki inne niż opioidy, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), acetyaminofen lub leki na neuropatię (np. leki przeciwdepresyjne i leki przeciwnapadowe), były dozwolone w celu zarządzania porfirią i w przypadku ataków porfirii, w oparciu o ocenę kliniczną chorego	
Kubisch 2024	Obserwacyjne, jednoramienne, rzeczywistej praktyki klinicznej; Klasyfikacja AOTMiT: n/o (w klasyfikacji nie	IHE : 15/18 pkt	Dane zbierano po 3., 6. i 12. mies. leczenia oraz w czasie ostatniej oceny	Chorzy w wieku ≥ 18 r.ż, z rozpoznaną AHP i z objawami wywołanymi przez porfirię.	Grupa badana: N= 28	GIW w dawce 2,5 mg/kg m.c. co miesiąc, podawany podskórnie u 3 chorych, którzy obawiali się działań niepożądanych wywołanych przez lek uzgodniono podejście polegające na stopniowym zwiększaniu dawkowania (dawka początkowa 1,25 mg/kg).	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	uwzględniono badania obserwacyjnego, jednoramiennego)					Leczenie wspomagające: każdy ostry atak porfirii, który wystąpił w czasie leczenia był leczony zgodnie z lokalnymi standardami opieki.	

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 8.7. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

W fazie OLE badania *ENVISION* wszystkie punkty końcowe miały charakter eksploracyjny, chyba że zaznaczono inaczej [Kuter 2023].

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR)	ENVISION	Roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR) jest złożonym punktem końcowym. Jego składowe stanowią: ataki porfirii wymagające hospitalizacji, pilnej wizyty u lekarza lub podania chorym heminy dożylnie w domu. W badaniu <i>ENVISION</i> roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR) oceniany u chorych na ostrą przerywaną porfirię (AIP) podczas 6-miesięcznego okresu leczenia GIW w porównaniu z BSC stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. AAR oceniany u wszystkich chorych na AHP leczonych GIW w porównaniu z BSC stanowił w badaniu <i>ENVISION</i> drugorzędowy punkt końcowy. Historyczny roczny wskaźnik ataków obliczono jako liczbę ataków skutkujących hospitalizacją, wizytą w placówce opieki zdrowotnej lub stosowaniem heminy w domu w czasie 6 miesięcy przed randomizacją [<i>ENVISION</i> (Balwani 2020)]. W przypadku chorych, którzy otrzymywali profilaktykę heminą przed rozpoczęciem badania, wskaźnik ataków uznano za wysoki, jeśli historyczny wskaźnik ataków w ujęciu rocznym wynosił ≥ 7 i niski, jeśli wskaźnik napadów < 7 (wskaźnik ataków ≥ 12 i < 12, odpowiednio, dla chorych, którzy nie otrzymywali wcześniejszej profilaktyki heminą) [<i>ENVISION</i> (Balwani 2020)].	Obniżenie rocznego wskaźnika ataków porfirii świadczy o skuteczności leczenia.	Zgodnie z opinią CHMP AAR jest istotnym klinicznie punktem końcowym. [Raport AOTMiT 2020] Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku w rozpatrywanej jednostce chorobowej.
	Kubisch 2024	Za udokumentowane ataki uznawano ataki występujące przed zastosowaniem GIW, zdefiniowane jako istotne podwyższenie stężenia ALA i PBG w moczu ($>10 \times$ GGN) oraz objawy porfirii, takie jak ból, neuropatia autonomiczna i objawy psychiczne wymagające pomocy medycznej i terapii (leczenie opioidami, glukozą i/lub hemem).		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Roczny wskaźnik ataków AAR obliczono, dzieląc liczbę ataków przez czas wyrażony w miesiącach [od rozpoznania do podania GIW (historycznie) lub przez czas przyjmowania GIW po 6 miesiącach], pomnożony przez 12. Atak przełomowy definiowano przez typowe cechy kliniczne zgodnie z terminami Ipnet podczas jednoczesnego miesięcznego leczenia GIW (2,5 mg/kg masy ciała). Giwosyran silnie obniża poziom ALAS1 i wątrobową syntezę prekursorów porfiryny. Dlatego PBG, jako kluczowe kryterium biochemiczne Ipnet, nie mogło być użyte do zdefiniowania tak zwanych ataków przełomowych.		
Sukces kliniczny	Kubisch 2024	Określany przez lekarzy sukces kliniczny opierał się na uzyskaniu odpowiedzi biochemicznej ($<2 \times$ GGN), tolerancji GIW i ocenie objawów porfirii i był przedstawiony w skali od 1. do 5. (odpowiednio 1 = słaby, 2 = niezadowolający, 3 = zadowolający, 4 = dobry i 5 = bardzo dobry). Na koniec badania przeprowadzano wywiady kontrolne z chorymi, w których oceniano ich postrzeganie sukcesu klinicznego, wyrażone w skali od 1. do 5. (odpowiednio 1 = słabe, 2 = niezadowolające, 3 = zadowolające, 4 = dobre i 5 = bardzo dobre).	Im wyższa częstość występowania sukcesu klinicznego tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku w rozpatrywanej jednostce chorobowej, ale punkt ten łączy ocenę odpowiedzi na leczenie, ocenę bezpieczeństwa i wpływu na objawy choroby. Dlatego też powinien być rozpatrywany jako punkt istotny klinicznie.
Stężenie ALA i PBG w moczu	ENVISION	W badaniu ENVISION ocena stężenia ALA w moczu po 3 i 6 miesiącach leczenia GIW vs BSC oraz ocena PBG w moczu po 6 miesiącach leczenia GIW vs BSC u chorych na AIP stanowiła drugorzędowy punkt końcowy . ALA i PBG są odpowiedzialne za występowanie ostrych ataków porfirii oraz przewlekłych objawów AHP, zatem mają wpływ na pierwszorzędowy punkt końcowy, w postaci rocznego wskaźnika ataków porfirii [EMA EPAR 2020].	Obniżenie stężenia ALA i PBG w moczu świadczy o skuteczności leczenia.	Stężenie ALA i PBG jest kluczowe dla patofizjologii AHP [Agarwal 2020]. Chorzy na AIP, u których występują ciągłe ataki, mają znacznie podwyższone stężenia ALA i PBG przez cały czas [Agarwal 2020]. Zgodnie z opinią CHMP stężenie ALA i PBG w moczu uważa się za
	Kubisch 2024	Analiza biochemiczna moczowego ALA była wyrażona jako stężenia bezwzględne, w odniesieniu do kreatyniny (Cr) lub jako „krotność redukcji” w stosunku do poziomu wyjściowego.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Odpowiedź biochemiczna na GIW została arbitralnie zdefiniowana jako $<2 \times \text{GGN}$ dla Cr, gdzie $\text{GGN} = 2,66 \mu\text{mol}/\text{mmol Cr}$, $2 \times \text{GGN} = 5,32 \mu\text{mol}/\text{mmol Cr}$, $4 \times \text{GGN} = 10,64 \mu\text{mol}/\text{mmol Cr}$ Analiza biochemiczna moczowego PBG była wyrażona jako poziomy bezwzględny, w odniesieniu do Cr lub jako „krotność redukcji” w stosunku do poziomu wyjściowego. Odpowiedź biochemiczna na GIW została arbitralnie zdefiniowana jako $<2 \times \text{GGN}$ dla PBG, gdzie $\text{GGN} = 1,01 \mu\text{mol}/\text{mmol Cr}$, $2 \times \text{GGN} = 2,02 \mu\text{mol}/\text{mmol Cr}$, $4 \times \text{GGN} = 4,04 \mu\text{mol}/\text{mmol Cr}$.		odpowiedni drugorzędowy punkt końcowy, mający wpływ na AAR oraz odzwierciedlający skuteczność leczenia AHP [EMA EPAR 2020]. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku w rozpatrywanej jednostce chorobowej.
Roczna liczba dni stosowania heminy	ENVISION	W badaniu ENVISION roczna liczba dni stosowania heminy u chorych na AIP leczonych GIW vs BSC stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.	Zmniejszenie rocznej ilości dni stosowania heminy świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	Zmniejszenie zapotrzebowania na infuzje heminy jest istotne z perspektywy chorego, z uwagi na znaczne obciążenie wlewami i ryzyko rozwoju komplikacji oraz innych chorób [Raport AOTMiT 2020, EMA EPAR 2020]. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku w rozpatrywanej jednostce chorobowej.
Wynik sumarycznego komponenty fizycznej w skali SF-12	ENVISION	Kwestionariusz SF-12 jest krótszą wersją kwestionariusza SF-36 i zawiera 12 pytań dotyczących zdrowia i samopoczucia chorego. Zawiera 12 domen: 2 dotyczące funkcjonowania fizycznego, 2 pozycje dotyczące roli fizycznej, 1 pozycja dotycząca bólu ciała, 1 pozycja dotycząca ogólnego stanu zdrowia, 1 pozycja dotycząca aktywności, 1 pozycja dotycząca funkcjonowania społecznego, 2 pozycje dotyczące roli emocjonalnej oraz 2 pozycje dotyczące zdrowia psychicznego. Najbardziej	Zwiększenie wyniku w skali SF-12 świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	Zgodnie z danymi dotyczącymi innych chorób przewlekłych za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 2-5 punktów [ENVISION (Balwani 2020)].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		użytecznymi miarami SF-12 są dwie jego komponenty: komponenta fizyczna oraz psychiczna [Busija 2011]. W badaniu <i>ENVISION</i> zmiana w wyniku sumarycznego komponentu fizycznego w skali SF-12 w stosunku do wartości wyjściowej u chorych z AIP leczonych GIW vs BSC stanowiła drugorzędowy punkt końcowy . Wyniki skali SF-12 zawierają się w zakresie od 0 (najgorsze funkcjonowanie) do 100 (najlepsze funkcjonowanie) [<i>ENVISION</i> (Balwani 2020)].		
Wynik kwestionariusza EQ-5D ⁶	<i>ENVISION</i>	W ramach punktów raportowanych przez chorych raportowano z publikacji <i>Kuter 2023</i> zmianę wyniku EQ-5D względem wartości początkowych. Wynik mieści się w zakresie od 0 (najgorszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia) do 100 pkt. (najlepszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia).	Wyższe wyniki wskazują na lepszy stan zdrowia	Szacunki dotyczące klinicznie istotnej różnicy wynoszą ≥ 7 do 8 punktów dla skali EQ-VAS, w oparciu o opublikowane dane dotyczące innych chorób przewlekłych [Kuter 2023].
	<i>Kubisch 2024</i>	Do pomiaru stanu zdrowia wykorzystano standaryzowany instrument EQ-5D-5L grupy EuroQol, stosowany do opisywania i wartościowania stanu zdrowia w wielu obszarach chorobowych. Kwestionariusz EQ-5D-5L składa się ze skali wizualno-analogowej EQ (EQ VAS), która ocenia ogólny stan zdrowia od 0. (najgorszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia) do 100. pkt (najlepszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia). oraz systemu opisowego oceniającego pięć poziomów nasilenia w pięciu wymiarach zdrowia (mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, uczucie bólu/dyskomfortu i lęk/depresja).		
Wynik w skali oceny bólu (BPI-SF)	<i>ENVISION</i>	Ocena dziennego najgorszego bólu u chorych na AIP po 6 miesiącach leczenia stanowiła w badaniu <i>ENVISION</i> drugorzędowy punkt końcowy . Do oceny dziennego najgorszego bólu użyto numerycznej skali ocen BPI-SF o zakresie od 0 do 10, przy czym wyższy	Im niższy wynik w skali oceny bólu, tym skuteczniejsze leczenie.	Skala BPI-SF wykazuje trafność konstrukcyjną, użyteczność i wykonalność w zastosowaniu do oceny

⁶ europejski kwestionariusz oceny jakości życia, 5 wymiarów jakości życia

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		wynik wskazywał na cięższe objawy [EMA EPAR 2020, ENVISION (Balwani 2020)]. W przypadku punktów końcowych rejestrujących najgorsze dzienne wyniki w zakresie bólu, zmęczenia i nudności obliczano obszar pod krzywą zmian podczas 6-miesięcznego okresu interwencji na podstawie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w średnich tygodniowych wynikach [ENVISION (Balwani 2020)]. BPI-SF składa się z pozycji do: pomiaru odczuwania przez chorego nasilenia bólu, oceny stopnia ingerencji bólu w codzienne funkcjonowanie, diagramów ciała, na których chorzy wskazują lokalizację bólu, przyrząd do rejestrowania leków przeciwbólowych oraz wizualną skalę analogową do oceny stopnia złagodzenia bólu w czasie ostatnich 24 godzin [Dana 2020].		zarówno intensywności bólu, jak i interferencji bólu [Dana 2020]. W opinii CHMP wyniki raportowane przez chorego (PRO), w tym za pomocą BPI-SF są uważane za istotne, ze względu na przewlekły charakter AHP, objawiający się bólem i niską jakością życia, nawet pomiędzy atakami [Raport AOTMiT 2020, EMA EPAR 2020]. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku w rozpatrywanej jednostce chorobowej
Ocena zmęczenia	ENVISION	Ocena dziennego najgorszego zmęczenia u chorych na AIP po 6 miesiącach leczenia stanowiła w badaniu ENVISION drugorzędowy punkt końcowy. Do oceny dziennego najgorszego zmęczenia użyto numerycznej skali ocen BFI-SF o zakresie od 0 do 10. Ocena 10 oznaczała najgorszy poziom zmęczenia odczuwany w czasie ostatnich 24 godzin [EMA EPAR 2020, ENVISION (Balwani 2020)]. W przypadku punktów końcowych rejestrujących najgorsze dzienne wyniki w zakresie bólu, zmęczenia i nudności obliczano obszar pod krzywą zmian podczas 6-miesięcznego okresu interwencji na podstawie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w średnich tygodniowych wynikach [ENVISION (Balwani 2020)].	Im niższy wynik w skali oceny zmęczenia, tym skuteczniejsze leczenie.	W opinii CHMP wyniki raportowane przez chorego (PRO), w tym wynik w skali oceny zmęczenia są uważane za istotne, ze względu na przewlekły charakter AHP, objawiający się bólem i niską jakością życia, nawet pomiędzy atakami [Raport AOTMiT 2020, EMA EPAR 2020]. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku w rozpatrywanej jednostce chorobowej.
	Kubisch 2024	Poziom zmęczenia oceniano za pomocą skali FAS (skala oceny zmęczenia), 10-elementowej skali samooceny oceniającej objawy przewlekłego zmęczenia opracowanej		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		na potrzeby badań klinicznych. Oceniano zmęczenie według stopnia nasilenia jako „brak” <21 pkt, „łagodne–umiarkowane” >22–34 pkt i „ciężkie” >35 pkt.		
Wynik w skali oceny nudności (NRS)	ENVISION	Ocena dziennych najgorszych nudności u chorych na AIP po 6 miesiącach leczenia stanowiła w badaniu <i>ENVISION</i> drugorzędowy punkt końcowy. Do oceny dziennych najgorszych nudności użyto numerycznej skali ocen NRS o zakresie od 0 do 10. Ocena 10 oznaczała najgorszy poziom nudności odczuwany w czasie ostatnich 24 godzin [EMA EPAR 2020, ENVISION (Balwani 2020)]. W przypadku punktów końcowych rejestrujących najgorsze dzienne wyniki w zakresie bólu, zmęczenia i nudności obliczano obszar pod krzywą zmian podczas 6-miesięcznego okresu interwencji na podstawie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w średnich tygodniowych wynikach [ENVISION (Balwani 2020)].	Im niższy wynik w skali oceny nudności, tym skuteczniejsze leczenie.	
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	ENVISION	Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu płytek krwi/ANC⁷, tym	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

⁷ bezwzględna liczba neutrofili

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		• związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>): • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne.	większe bezpieczeństwo stosowanej terapii. Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii. Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii. Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.	

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej oraz oceny stosunku korzyści do ryzyka zidentyfikowane na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 3 publikacje EMA [ChPL Givlaari®, EMA EPAR 2020, EMA RMP 2024];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2025];
- 4 publikacje FDA [FDA 2024, FDA 2024a, FDA 2024b, FDA 2025];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2025].

Dane na temat oceny stosunku korzyści do ryzyka przedstawiono w rozdziale 4.3 a omówienie dodatkowej oceny bezpieczeństwa znajdują się w rozdziale 4.6

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano rekordów dotyczących badań zakończonych, nieopublikowanych dla giwosyranu stosowanego w populacji docelowej.

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 3 analityków (██████████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Givlaari] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 8.12);
- nie ekstrahowano eksploracyjnych punktów końcowych (np. oceny w skali PGI-C, stosowania opioidów, oceny w skali PPEQ, i in.) z fazy randomizowanej badania *ENVISION*;
- nie ekstrahowano danych z analiz *post-hoc* z fazy randomizowanej badania *ENVISION* i jego otwartego przedłużenia oraz z publikacji *Kubisch 2024*;

- z publikacji *Kuter 2023* nie ekstrahowano punktów końcowych dotyczących stosowania opioidów (w tym danych dotyczących ataków wymagających zastosowania opioidów) i dotyczących występowania ADA,
- w przypadku, kiedy autorzy publikacji przedstawiali dla danego punktu końcowego wynik w postaci średnich (95%CI) oraz median (IQR) ekstrahowano wyłącznie wynik dla średnich z 95%CI;
- dla punktów końcowych, dla których autorzy publikacji przedstawili wyniki analizy statystycznej dla porównania GIW względem grupy kontrolnej ekstrahowano zaprezentowane dane i nie przeprowadzano obliczeń własnych;
- nie ekstrahowano wyników bezpieczeństwa przedstawionych w postaci zmiennych ciągłych;
- wyniki badania *ENVISION* przedstawiono dla okresu podwójnie zaślepionego badania, który wynosił 6 miesięcy, następnie dla 24 miesięcy – dane śródkresowe oraz dla pełnego czasu trwania całego badania, tj. dla 36 miesięcy. Odstąpiono od ekstrakcji wyników dla dodatkowych pośrednich okresów obserwacji (dane dla okresów pośrednich są widoczne na krzywych obrazujących zmianę analizowanego efektu zdrowotnego w czasie, co jest wystarczające do przedstawienia wiarygodnego wniosku nt. skuteczności analizowanej interwencji);
- nie odczytywano wyników przedstawionych wyłącznie na wykresach/rysunkach, zwłaszcza w przypadku niewystarczającej jakości prezentacji danych – dane przedstawiono w analizie w postaci rysunków;
- zgodnie z Protokołem do badania *ENVISION* analiza statystyczna wyników bezpieczeństwa nie była planowana. Wskazano wyłącznie na analizę opisową. Na potrzeby niniejszego opracowania dokonano oszacowania parametrów OR i RD, ale uwzględniając zapisy Protokołu nie oceniano istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami.

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędów systematycznych opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 8.11.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniu *ENVISION* ryzyko błędów systematycznych

wynikających z selekcji, związanych ze znajomością interwencji, oceną punktów końcowych, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Nie stwierdzono innych rodzajów błędów.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanego badania ENVISION wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: Tak, Prawdopodobnie tak, Nie, Prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	CL303
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	Tak Chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej PLC lub GIW w dawce 2,5 mg/kg mc. w stosunku 1:1, stratyfikację przeprowadzono względem podtypu AHP, wcześniejszego stosowania heminy oraz rocznego wskaźnika ataków w czasie ostatnich 12 miesięcy za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	Tak Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	Nie Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupami w charakterystyce chorych włączonych do badania.
Ocena RoB		Niskie ryzyko
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	Nie Badacze oraz chorzy byli zaślepieni względem terapii w czasie głównego, 6-miesięcznego okresu badania. Kontynuację badania prowadzono metodą otwartej próby.
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	Nie Badacze oraz chorzy byli zaślepieni względem terapii w czasie głównego, 6-miesięcznego okresu badania. Kontynuację badania prowadzono metodą otwartej próby. Dostęp do informacji dotyczących przypisania do leczenia posiadał Niezależny Komitet Monitorujący Dane oraz niezależna grupa biostatystyczna.
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: Tak, Prawdopodobnie tak, Nie, Prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	CL303
2.4	Jeśli w 2.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT Tak lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Tak Analizę przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1. dawkę leku lub BSC.
2.7	Jeśli w 2.6 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	Prawdopodobnie tak Analizę przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1. dawkę leku lub BSC.
3.2	Jeśli w 3.1 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	n/d
3.3	Jeśli w 3.2 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d
3.4	Jeśli w 3.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	Nie Nie zidentyfikowano nieprawidłowości dot. metodyki pomiarów punktów końcowych
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	Nie Nie zidentyfikowano różnic w prowadzeniu pomiarów pomiędzy grupami.
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	Prawdopodobnie nie Badanie podwójnie zaślepienie. Dostęp do informacji dotyczących przypisania do leczenia posiadał Niezależny Komitet Monitorujący Dane oraz niezależna grupa biostatystyczna.
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: Tak, Prawdopodobnie tak, Nie, Prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	CL303
	Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezasłепionych danych końcowych?	Tak Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych zdefiniowanych w protokole badania zostały opublikowane. Podano informację o utracie chorych z badania.
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	Nie Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	Nie Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie.
Ocena RoB		Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Niskie ryzyko

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nieprzestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych.

Ogólna ocena RoB

- niskie ryzyko → niskie we wszystkich analizowanych domenach
- umiarkowane ryzyko → umiarkowane przynajmniej w jednej z ocenianych domen
- wysokie ryzyko → wysokie przynajmniej w jednej domenie lub umiarkowane w wielu domenach, co znacząco obniża poziom ufności badania

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Wyniki wyekstrahowane z publikacji włączonych do analizy przedstawiono zgodnie ze sposobem ich prezentacji w materiale źródłowym. W przypadku, kiedy autorzy publikacji przeprowadzili analizę statystyczną, nie dokonywano obliczeń własnych. Drugorzędowe punkty końcowe zostały poddane analizie statystycznej zgodnie z zaplanowanym porządkiem hierarchicznym. Tym samym analiza statystyczna nie była przeprowadzana dla punktów końcowych, które nie spełniały kryteriów porządku hierarchicznego.

W ramach oceny bezpieczeństwa GIW względem BSC w czasie 6 miesięcy (faza DB badania *ENVISION*) przedstawiono dane dotyczące częstości występowania poszczególnych punktów końcowych w każdej z grup. Zgodnie z protokołem do badania *ENVISION* **analiza statystyczna wyników bezpieczeństwa nie była planowana**, dlatego w ramach niniejszej analizy odstępiono od przeprowadzania pełnej analizy statystycznej, natomiast w celach poglądowych wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 365 oszacowano parametr względny iloraz szans (OR) i parametr bezwzględny RD (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR).

Do porównań parametrów ciągłych (np. stężenie ALA w moczu) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności, IQR lub SE.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

W przypadku wnioskowania o istotności statystycznej różnic na podstawie obliczeń własnych, wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa giwosyranu

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa giwosyranu w populacji docelowej przeprowadzono na podstawie wyników wysokiej jakości badania randomizowanego *ENVISION*.

Analiza porównawcza GIW względem BSC została przeprowadzona dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy (faza zaślepienia badania *ENVISION*).

Zgodnie z protokołem badania, po zakończeniu fazy zaślepienia badania wszyscy chorzy zostali poddani terapii GIW (chorzy z grupy GIW kontynuowali leczenie GIW a chorzy z grupy kontrolnej zaprzestawali przyjmowania GIW i rozpoczynali terapię GIW).

Wyniki dla długookresowej kontynuacji terapii GIW przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego do 24 miesięcy fazy OLE (analiza śródokresowa) oraz dla pełnego okresu obserwacji, tj. do 36 miesięcy fazy OLE (analiza końcowa).

Skuteczność i wyniki zgłaszane przez chorych analizowano zgodnie z przydziałem leczenia (grupa GIW/GIW, BSC/GIW i GIW ogółem:

- Grupa GIW/GIW obejmowała chorych, którzy otrzymywali GIW od początku okresu podwójnie ślepej próby i podczas fazy OLE.
- Grupa BSC/GIW obejmowała chorych, którzy otrzymywali BSC podczas okresu podwójnie ślepej próby i GIW podczas fazy OLE (miesiące 7.–36.).

Z kolei grupa GIW ogółem obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymywali GIW podczas okresu podwójnie ślepej próby lub fazy OLE.

Chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę GIW, zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa [Kuter 2023].

Wyniki analiz dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w poniższych rozdziałach.

4.1. Ocena skuteczności eksperymentalnej

Skuteczność giwosyranu została oceniona na podstawie badania *ENVISION* względem następujących punktów końcowych:

- ataki porfirii, w tym roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR) wraz z analizą w podgrupach, częstość występowania AAR w czasie trwania badania, brak ataków porfirii;
- stężenie ALA w moczu;
- stężenie PBG w moczu;
- stosowanie heminy, w tym czas stosowania heminy w ciągu roku oraz brak stosowania heminy;
- objawy związane z porfirią, w tym ocena nasilenia bólu w skali BPI-SF, ocena nasilenia zmęczenia w skali BFI-SF, ocena nasilenia nudności;
- jakość życia chorych (w skali SF-12 i wg kwestionariusza EQ-VAS).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1.1. Ataki porfirii

4.1.1.1. Roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR)

Złożony roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR) był pierwszorzędowym punktem końcowym analizowanym w badaniu *ENVISION* w populacji chorych na AIP. Definiowany był jako atak skutkujący koniecznością hospitalizacji chorego, wymagający pilnej konsultacji medycznej lub dożylnego podania heminy w warunkach domowych.

Wyniki badania *ENVISION* uzyskane w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy wskazują na znamienne statystycznie niższy wskaźnik częstości występowania AAR ogółem u chorych na AIP leczonych GIW. Częstość odnotowywania ataków wśród chorych poddanych terapii GIW był o 74% niższy w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Wykazano również znacznie niższą częstość występowania hospitalizacji, konieczności pilnej konsultacji medycznej i dożylnego podania heminy.

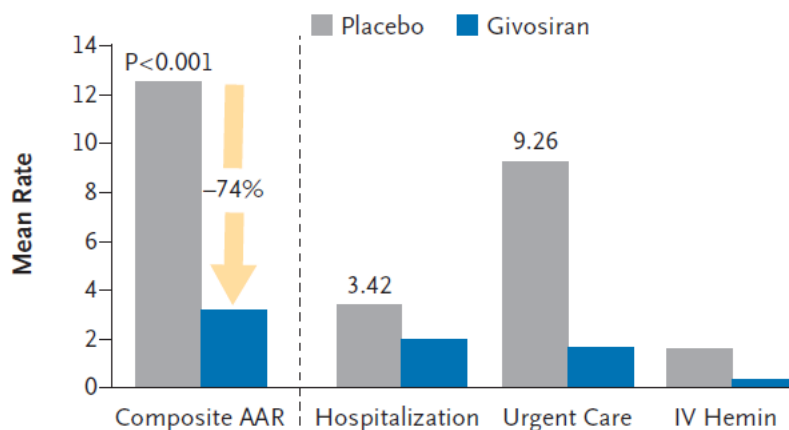
W ramach drugorzędowych punktów końcowych dokonano również oceny AAR u chorych na AHP. Uzyskane wyniki również wskazują na istotną statystycznie niższą częstość AAR u chorych z grupy GIW w porównaniu z grupą kontrolną. Wskaźnik uzyskany u chorych z grupy GIW był o 73% niższy w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej.

Zgodnie z opinią CHMP roczny wskaźnik ataków porfirii jest istotnym klinicznie punktem końcowym.

Dane przedstawiono na rysunku oraz w poniższej tabeli.

Rysunek 2.

Roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR) w populacji chorych na AIP – wynik ogółem oraz dane dla poszczególnych składowych wskaźnika (hospitalizacje, pilna opieka medyczna, zastosowanie heminy i.v.)



Źródło: ENVISION (Balwani 2020)

Tabela 6.

Roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR) u chorych na AIP i AHP w czasie 6 miesięcy

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	GIW		BSC		rR (95%CI)*	IS
			Średnia (95%CI)	N	Średnia (95%CI)	N		
AAR u chorych na AIP								
ENVISION (Balwani 2020)	Roczny wskaźnik częstości występowania ataków porfirii	6 mies.	3,2 (2,3; 4,6)	46	12,5 (9,4; 16,8)	43	0,26 (0,16; 0,41)**	TAK p<0,001
AAR u chorych na AHP								
ENVISION (Balwani 2020)	Roczny wskaźnik częstości występowania ataków porfirii	6 mies.	3,4 (2,4; 4,7)	48	12,3 (9,2; 16,3)	46	0,27 (0,17; 0,43)**	TAK p<0,001

*rR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości

** wartość przedstawiona przez autorów publikacji

Po zakończeniu 6. miesięcznego okresu podwójnie zaślepionego badania ENVISION rozpoczęto fazę OLE, która trwała 30 miesięcy. Uzyskane dane wskazują, że długookresowa

terapia GIW była związana z uzyskiwaniem przez chorych trwale utrzymującej się redukcji wskaźnika AAR.

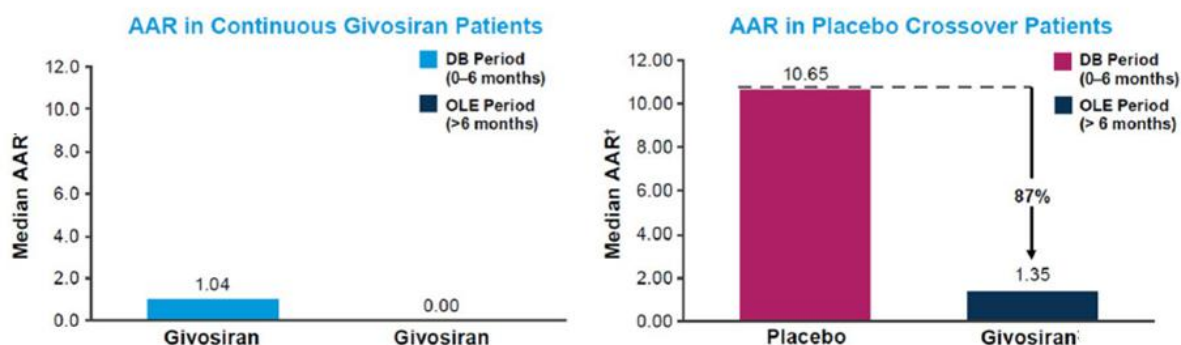
Poniżej przedstawiono i dokonano omówienia wyników śródkresowych, tj. z okresu 24 miesięcy fazy OLE oraz wyników po 30 miesiącach a więc po zakończeniu badania, które trwało łącznie z fazą DB 36 miesięcy.

Długotrwałe leczenie GIW wiązało się z kontynuacją redukcji AAR. Dane śródkresowe uzyskane dla okresu OLE wynoszącego 24 miesiące wskazują na wysoką skuteczność GIW zarówno u chorych, którzy po okresie DB badania *ENVISION* kontynuowali terapię GIW, jak i u tych, u których dokonano zmiany terapii z BSC na GIW. W obydwu grupach poddanych terapii GIW wskaźniki rocznej częstości ataków porfirii uległy redukcji w stosunku do wskaźników odnotowanych po 6 miesiącach okresu DB. W grupie GIW/GIW mediana AAR uległa redukcji do 0 a analogiczny wynik w grupie BSC/GIW był niższy o 87%.

Mediany uzyskanych wskaźników przedstawiono na poniższym rysunku.

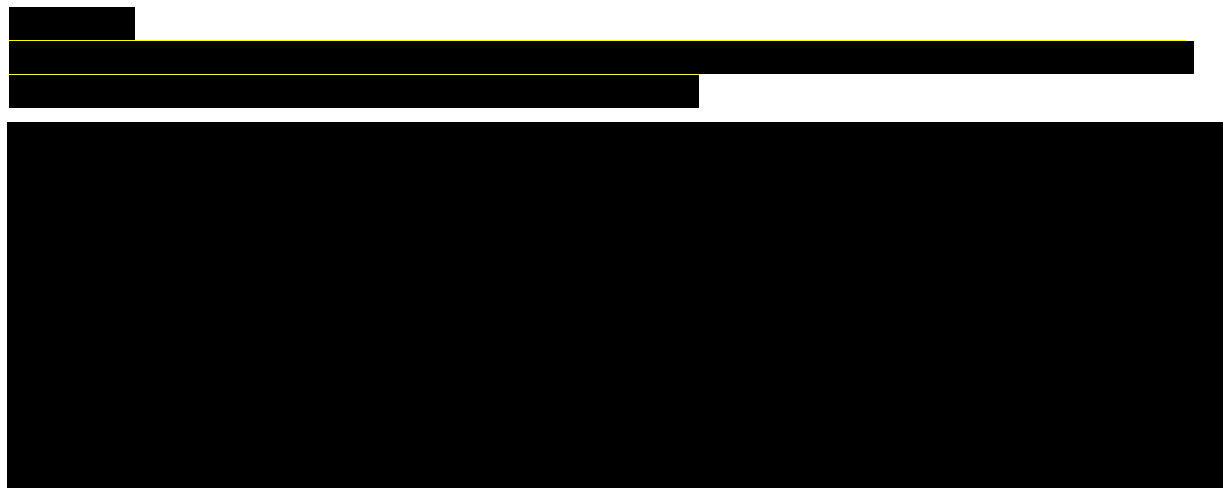
Rysunek 3.

Roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR) – wynik ogółem po 6 mies. (faza DB) oraz w czasie 24 miesięcy (faza OLE) u chorych kontynuujących leczenie GIW (GIW/GIW) oraz chorych, u których dokonano zmiany terapii z BSC na GIW (BSC/GIW)



* w grupie BSC/GIW 29 chorych przyjmowało GIW w dawce 2,5 mg/kg a 17 chorych w dawce 1,25 mg/kg

Źródło: *ENVISION* (Ventura 2022)



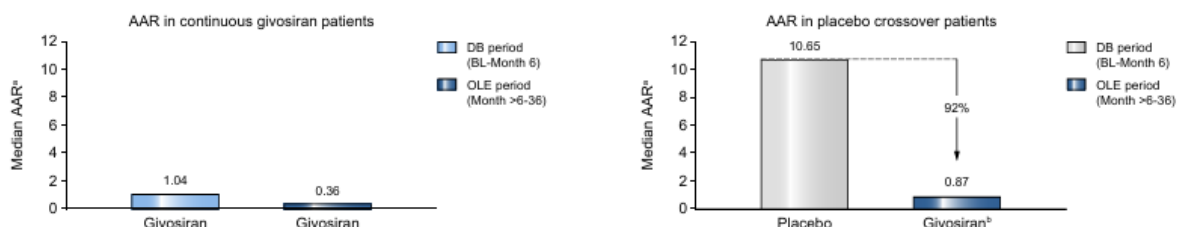
W publikacji *Kuter 2023* wskazano, iż mediana AAR w grupie chorych kontynuujących leczenie GIW wyniosła 0,36 w czasie 36 miesięcy w porównaniu do wartości 1,04 uzyskanej po pierwszych 6 miesiącach terapii. Wśród chorych, u których po 6. miesiącach dokonano zmiany leczenia z BSC na GIW również uzyskano redukcję wartości wskaźnika AAR, który wyniósł 0,87 w czasie 36 miesięcy (tzn. gdy chorzy zmienili terapię BSC na GIW) w porównaniu z 10,65 w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia badania (gdy u chorych stosowano jedynie BSC).

Dodatkowo, chorzy z tej grupy doświadczyli szybkich i trwałych redukcji średniej liczby ataków na chorego w kolejnych 3-miesięcznych przedziałach czasowych. U wszystkich chorych leczonych GIW, tj. zarówno w okresie podwójnego zaślepienia, jak i w OLE w grupie otrzymującej ciągle GIW oraz w OLE w grupie BSC/GIW, mediana AAR wynosiła 0,4.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 4.

Roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR) – wynik ogółem po 6 mies. (faza DB) oraz w czasie 36 miesięcy (faza OLE) u chorych kontynuujących leczenie GIW (GIW/GIW) oraz chorych, u których dokonano zmiany terapii z BSC na GIW (BSC/GIW)



a – Analiza opisowa; b – BSC/GIW w dawce 2,5 mg/kg (N=29) lub 1,25 mg/kg (N=17)
Źródło: badanie *ENVISION* (*Kuter 2023*)



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

4.1.1.2. Roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR) – analiza w podgrupach

Zgodnie z protokołem do badania *ENVISION* przeprowadzono analizę w podgrupach dla AAR w czasie 6 miesięcy.

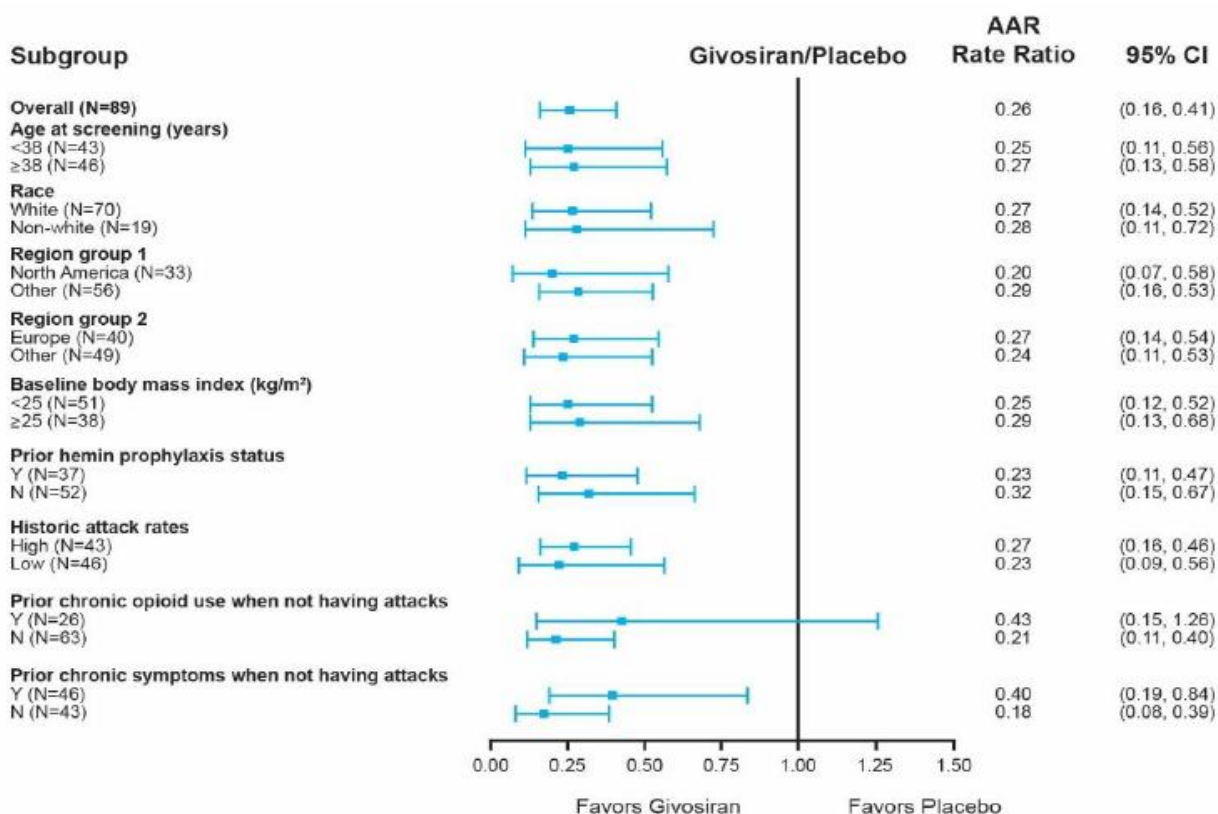
Podgrupy wyróżniono między innymi ze względu na wiek, rasę, regiony geograficzne, wskaźnik BMI, uprzednie stosowanie profilaktyki z zastosowaniem heminy, wskaźnik ataków porfirii w wywiadzie, uprzednie przewlekłe stosowanie opioidów w okresach poza atakami oraz uprzednie przewlekłe objawy choroby w okresach poza atakami.

We wszystkich podgrupach wykazano przewagę GIW nad grupą kontrolną. Skuteczność GIW we wszystkich podgrupach z wyjątkiem chorych stosujących uprzednio opioidy była znamienne statystycznie wyższa w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 5.

Roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR) w populacji chorych na AIP – analiza w podgrupach



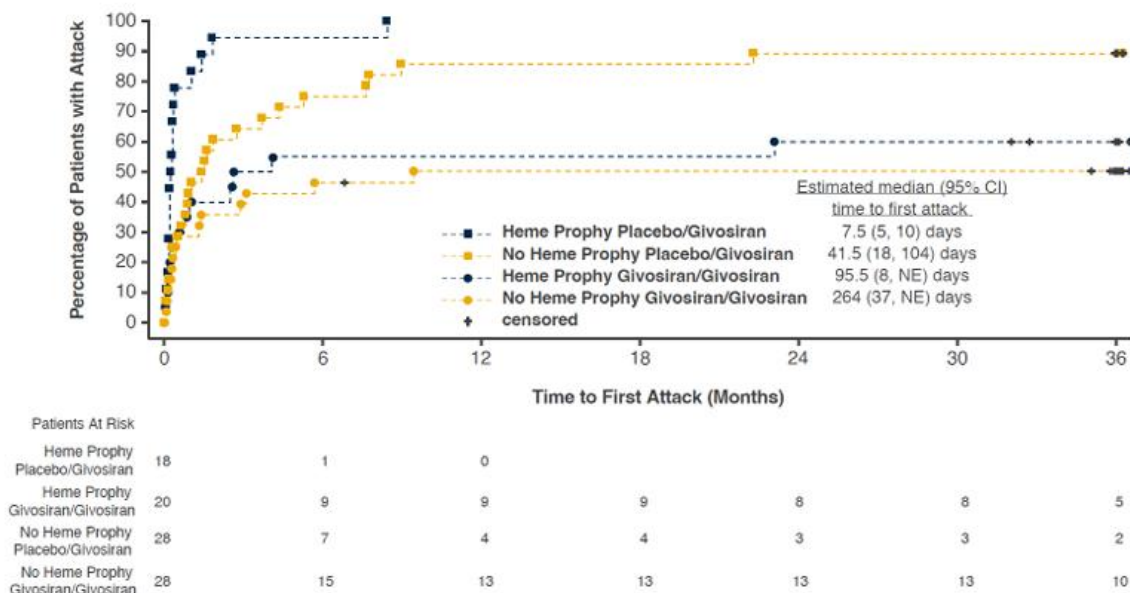
*rR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości

Źródło: *ENVISION* (Balwani 2020)

Na poniższym rysunku przedstawiono analizę w podgrupach dla mediany czasu do wystąpienia pierwszego ataku porfirii. Najkrótszą medianę odnotowano w grupie BSC/GIW bez profilaktyki heminą – 7,5 dnia, a najdłuższą w grupie GIW/GIW bez profilaktyki heminą – 264 dni.

Rysunek 6.

Mediana czasu do pierwszego ataku porfirii – analiza w podgrupach



1 mies. to 28 dni

Źródło: badanie ENVISION (Kuter 2023)

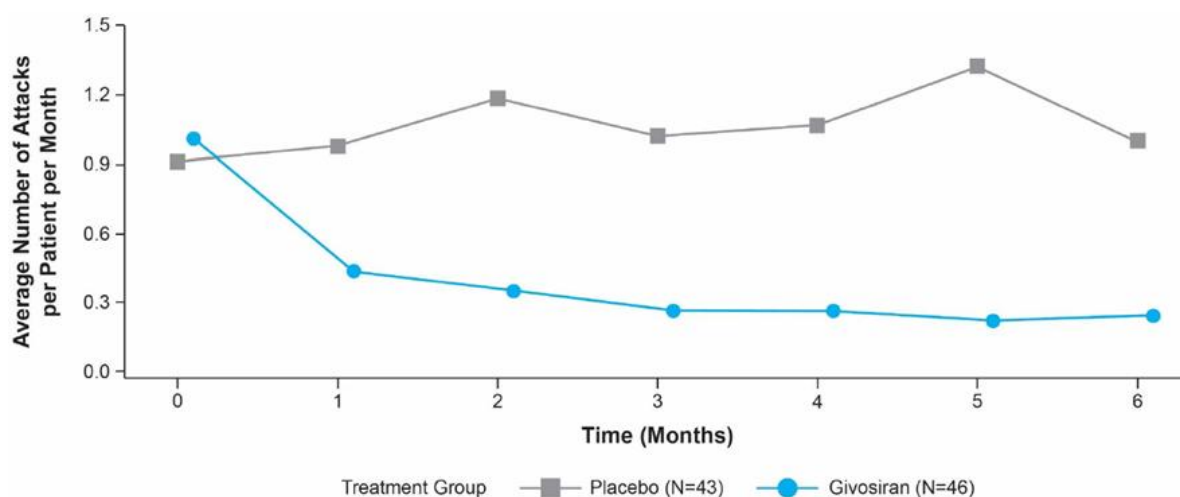
4.1.1.3. Częstość występowania AAR w czasie

Autorzy publikacji *Balwani 2020* przedstawili dane dotyczące AAR również w postaci krzywej obrazującej częstość występowania ataków w kolejnych miesiącach podwójnie zaślepionej fazy badania ENVISION.

Zaprezentowane na poniższym rysunku wyniki wskazują, że u chorych poddanych terapii GIW częstość AAR w 1. miesiącu uległa znaczącej redukcji w porównaniu z wartością początkową a następnie niski wskaźnik ARR utrzymywał się na stałym poziomie.

Rysunek 7.

Średnia liczba ataków porfirii na chorego w populacji chorych na AIP w kolejnych miesiącach (okres obserwacji 0-6 mies.)



Źródło: ENVISION (Balwani 2020)

U chorych, u których po 6 miesiącach dokonano zmiany leczenia z BSC na GIW nastąpiła szybka i również trwała redukcja częstości AAR, która utrzymywała się do końca ich udziału w badaniu.

Wyniki przedstawiono na rysunku poniżej.



4.1.1.4. Brak ataków porfirii

Wyniki badania *ENVISION* wskazują na znamiennej statystycznie przewagę skuteczności GIW w zakresie wyższego odsetka chorych, u których nie odnotowano ataków porfirii w czasie 6 mies. Wartość parametru NNT świadczy o dużej sile analizowanej interwencji

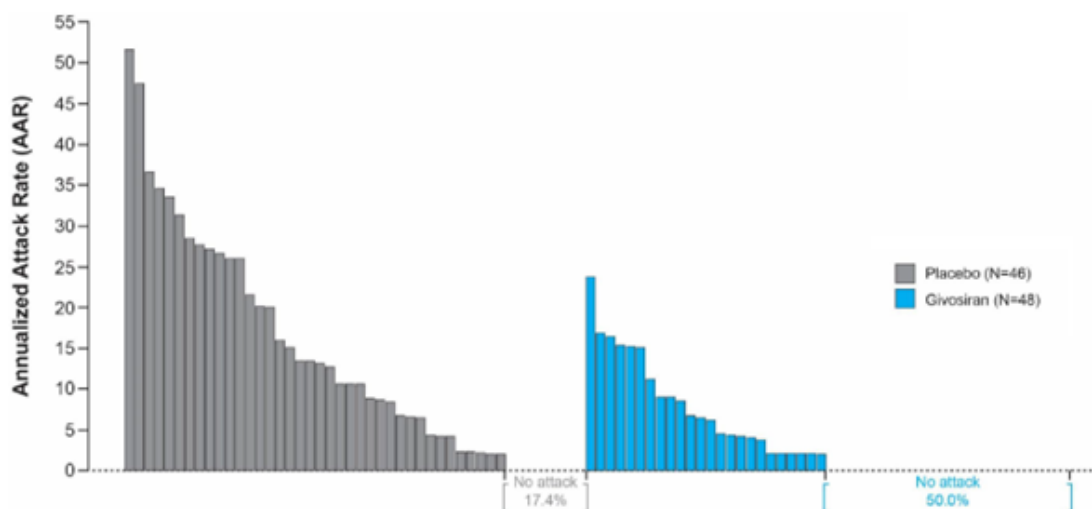
Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku.

Tabela 10.
Brak ataków porfirii u chorych na AHP

Badanie (publikacja)	OBS	GIW		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Brak ataków porfirii u chorych na AHP w czasie 6 mies.									
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	24 (50,0)	48	8 (17,4)	46	4,75 (1,84; 12,27)	0,33 (0,15; 0,50)	4 (2; 7)	TAK

Rysunek 9.

Częstość występowania braku ataków porfirii (AAR) u poszczególnych chorych na AHP w czasie 6 mies.



Źródło: ENVISION (Balwani 2020)

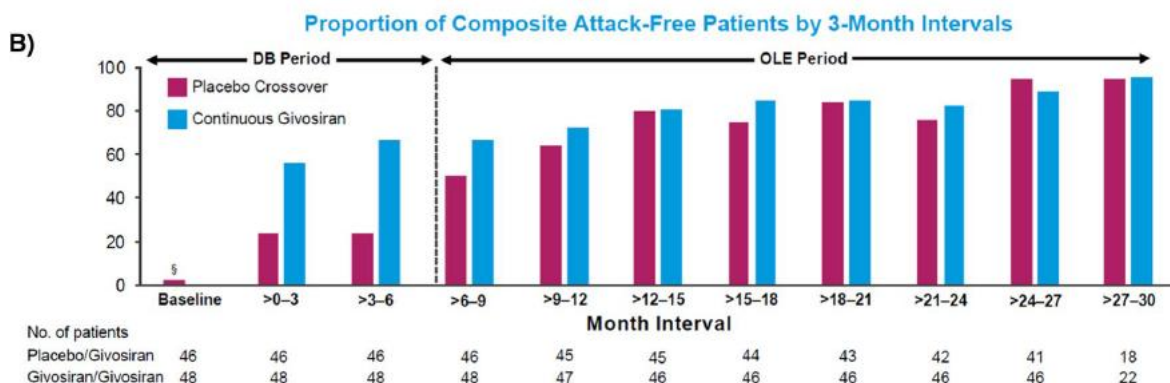
Wyniki uzyskane w fazie OLE badania ENVISION wskazują, że u chorych kontynuujących leczenie GIW odsetki chorych bez ataków porfirii wraz z czasem trwania leczenia ulegały zwiększeniu.

W przypadku chorych, u których dokonano zmiany leczenia z BSC na GIW obserwowano szybki przyrost liczby chorych bez ataków porfirii. W okresie od 27. do 30. tygodnia trwania badania odsetki chorych w obydwu grupach były zbliżone. W grupie GIW/GIW odsetek chorych wzrósł do 83% w czasie od 3. do 6. miesiąca a w grupie chorych BSC/GIW do 76% w czasie od 21. do 24. miesiąca.

Wyniki zaprezentowano na poniższym rysunku.

Rysunek 10.

Brak ataków porfirii (AAR) w czasie 24 miesięcy OLE – wyniki w czasie co 3 miesiące



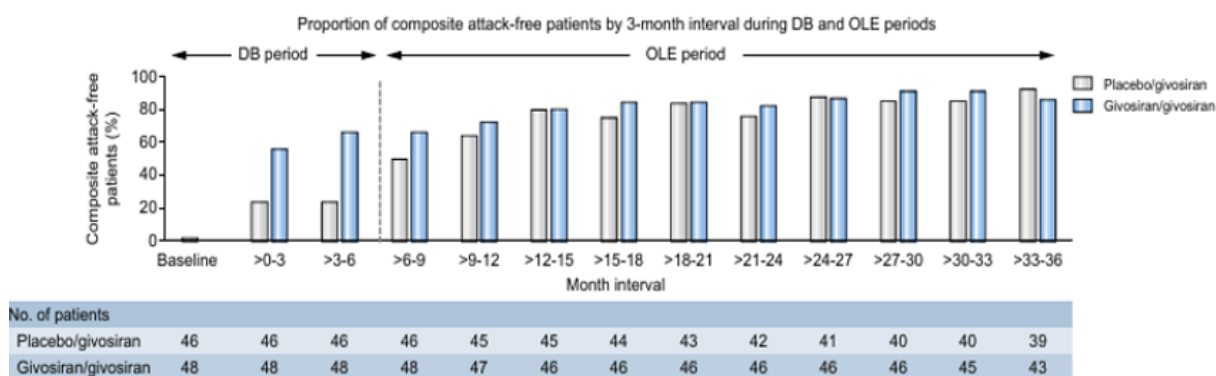
Źródło: ENVISION (Ventura 2022)

Uzyskane w badaniu ENVISION wyniki wskazują, że wraz z czasem leczenia chorych GIW, odsetki chorych wolnych od ataków porfirii (złożony punkt końcowy) w kolejnych 3-miesięcznych okresach obserwacji wzrastały do 36 miesiąca. W grupie otrzymującej w sposób ciągły GIW 67% chorych nie miało ataków w miesiącach >3. do 6., a 86% nie miało ataków w miesiącach >33. do 36. W grupie BSC/GIW 24% chorych nie miało ataków w miesiącach >3. do 6., a 92% nie miało ataków w miesiącach >33. do 36.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano na rysunku poniżej.

Rysunek 11.

Brak AAR w czasie DB i do 36 miesięcy OLE – wyniki dla trzymiesięcznych okresów badania



Do ataków złożonych zalicza się ataki porfirii wymagające hospitalizacji, pilnej wizyty u lekarza lub dożylnego podania heminy w domu;
Wartość początkowa (ang. *baseline*) dotyczy wyniku na 6 miesięcy przed randomizacją; 1 miesiąc = 28 dni

Źródło: badanie ENVISION (Kuter 2023)

Zgodnie z danymi przedstawionymi w abstrakcie konferencyjnym *Thapar 2022*, odsetki chorych bez ataków porfirii w okresie od 33. do 36. miesiąca wynosiły w grupie GIW/GIW 86% a w grupie BSC/GIW 92% [ENVISION (Thapar 2022_ab)].

Dane przedstawiono na poniższym rysunku.



4.1.2. Stężenie ALA w moczu

Analiza danych z badania *ENVISION* wykazała znamiennej statystycznie wyższą skuteczność GIW w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie redukcji stężenia ALA w moczu u chorych na AIP w czasie 3 i 6 mies.

W publikacji *Balwani 2020* wskazano ponadto, że mediana redukcji stężenia ALA w moczu w czasie 6 mies. w stosunku do wartości początkowej wyniosła 86%. Należy podkreślić, iż korzystny efekt zdrowotny uzyskany już w pierwszym miesiącu leczenia utrzymywał się w kolejnych miesiącach na stałym poziomie.

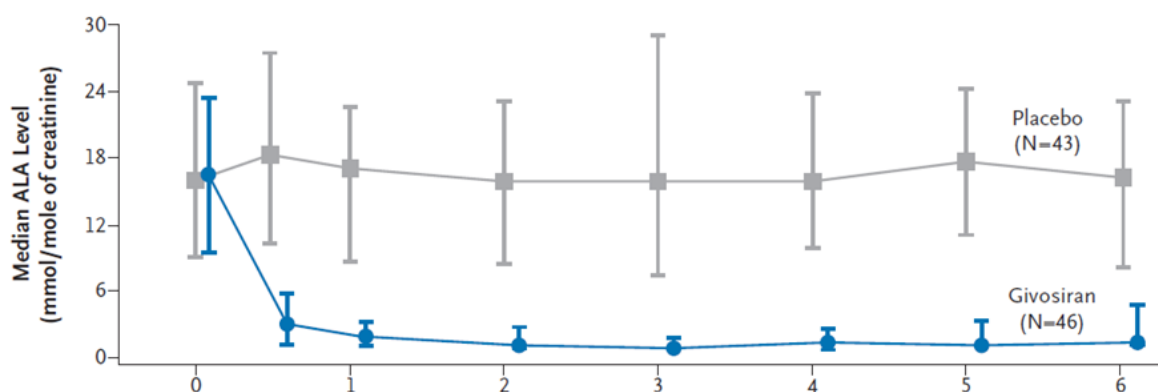
Uzyskany przez chorych leczonych GIW efekt zdrowotny jest również istotny klinicznie.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli oraz na rysunku.

Tabela 11.
Stężenie ALA w moczu u chorych na AIP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	GIW		BSC		LSMD (SE)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
ALA w moczu [mmol/mol Cr]								
ENVISION (Balwani 2020)	Stężenie ALA w moczu ⁸	3 mies.	1,8 (1,4)	46	20,0 (1,5)	43	-18,2 (2,0)	TAK p<0,001
		6 mies.	4,0 (2,4)	46	23,2 (2,5)	43	-19,1 (3,5)	TAK p<0,001

Rysunek 13.
Stężenie ALA w moczu w kolejnych miesiącach fazy zaślepiionej badania ENVISION u chorych na AIP w czasie 6 mies.



Źródło: ENVISION (Balwani 2020)

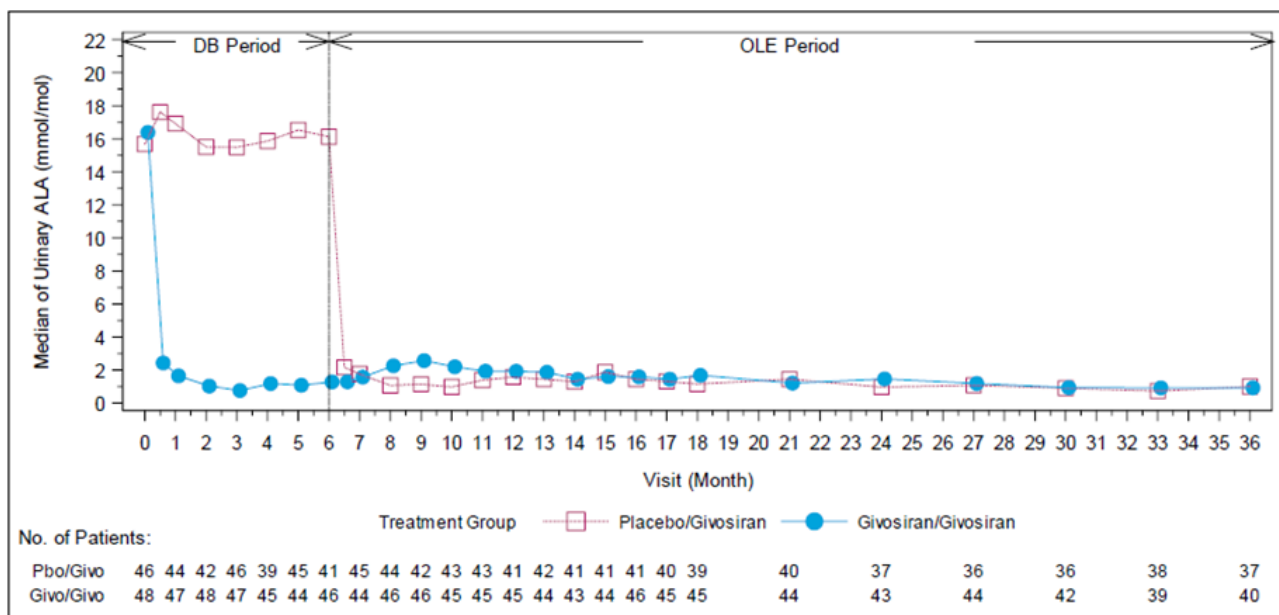
⁸ w publikacji Balwani 2020 przedstawiono również wyniki dla różnicy median, która po 3 miesiącach wyniosła -14,6 (IQR: -18,0; 9,6), p<0,001 a po 6 miesiącach: -12,8 (IQR: -16,1; -7,8), p<0,001

Zgodnie z danymi przedstawionymi w *ENVISION* (Thapar 2022_ab) stężenia ALA w moczu zostały w trakcie trwania badania obniżone do poziomów zbliżonych do normy.

Dane zaprezentowano na poniższym rysunku.

Rysunek 14.

Stężenie ALA w moczu w czasie trwania badania (faza DB: 0-6 mies. oraz faza OLE: do 36 mies.)



Dane z fazy OLE dla dawki 1,25 mg/kg i 2,5 mg/kg podano łącznie. Zakres referencyjny dla ALA (GGN, 1,47 mmol/mol Cr)

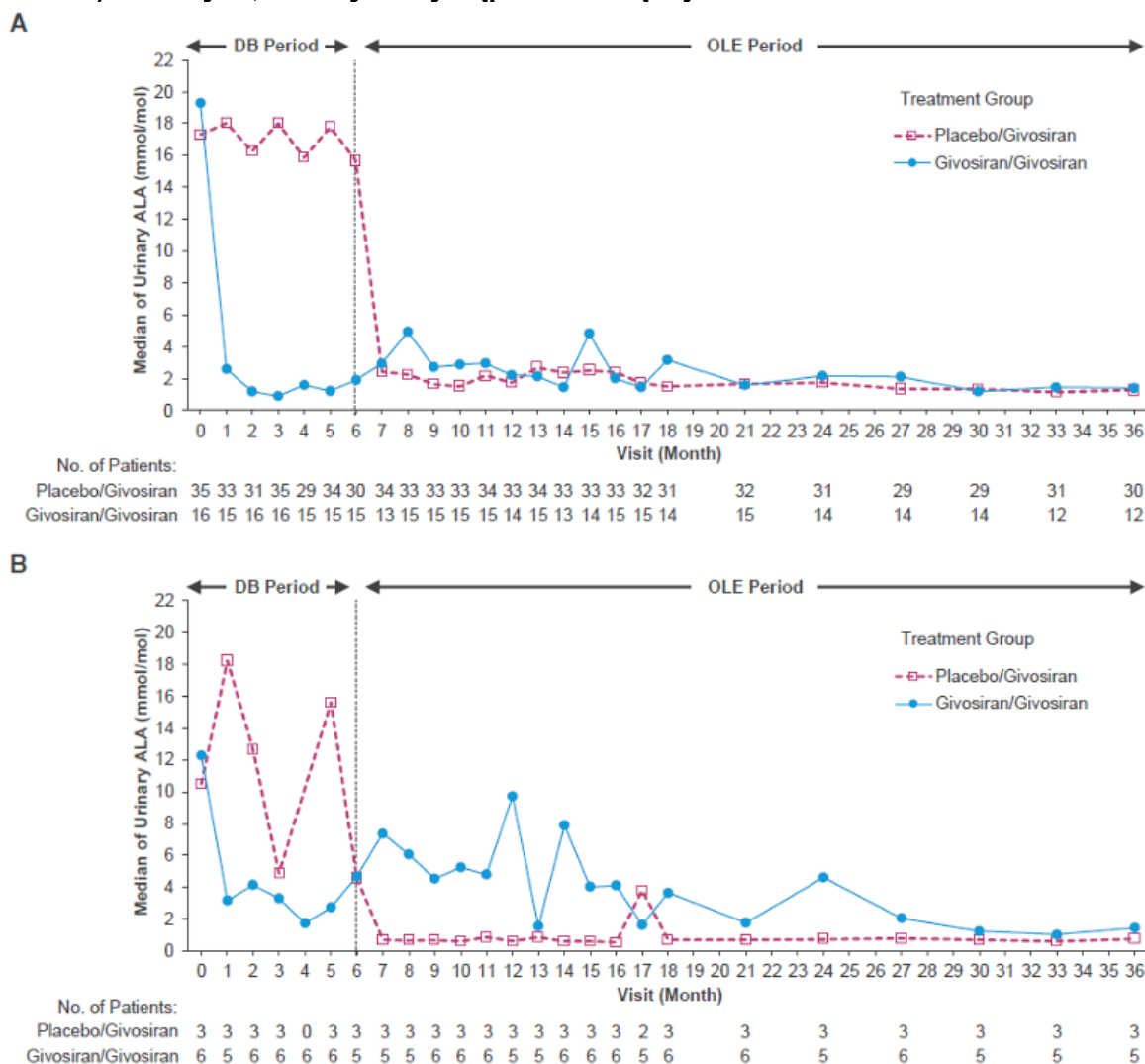
Źródło: badanie *ENVISION* (Kuter 2023)

Spójne z populacją ogółem wyniki dot. obniżenia stężenia ALA w moczu wykazano także w podgrupach chorych, u których wystąpił 1 lub więcej ataków w czasie badania. U tych chorych leczenie GIW wiązało się z szybką i utrzymującą się redukcją, tj. stałym spadkiem stężenia ALA w moczu, podobnie jak w całej populacji. Na wykresie B wyniki ulegają wahaniom w poszczególnych punktach okresu obserwacji, ale w ostatnich miesiącach widoczna jest stabilizacja.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 15.

Stężenie ALA w moczu w czasie trwania badania (faza DB: 0-6 mies. oraz faza OLE: do 36 mies.) u chorych, u których wystąpił 1 lub więcej ataków



Schemat A – chorzy, u których wystąpił ≥ 1 atak w miesiącach >3. do 6. Schemat B – chorzy, u których wystąpił ≥ 1 atak w miesiącach >33. do 36. Dane z fazy OLE dla dawki 1,25 mg/kg i 2,5 mg/kg podano łącznie. Zakres referencyjny dla ALA (GGN, 1,47 mmol/mol Cr)

Źródło: ENVISION (Kuter 2023)

4.1.3. Stężenie PBG w moczu

Analiza danych z badania ENVISION wykazała znamioną statystycznie wyższą skuteczność GIW w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie redukcji stężenia PBG w moczu u chorych na AIP w 6 mies.

W publikacji Balwani 2020 wskazano ponadto, że mediana redukcji stężenia PBG w moczu w czasie 6 mies. w stosunku do wartości początkowej wyniosła 91%. Należy podkreślić,

iż korzystny efekt zdrowotny uzyskany już w pierwszym miesiącu leczenia utrzymywał się w kolejnych miesiącach na stałym poziomie.

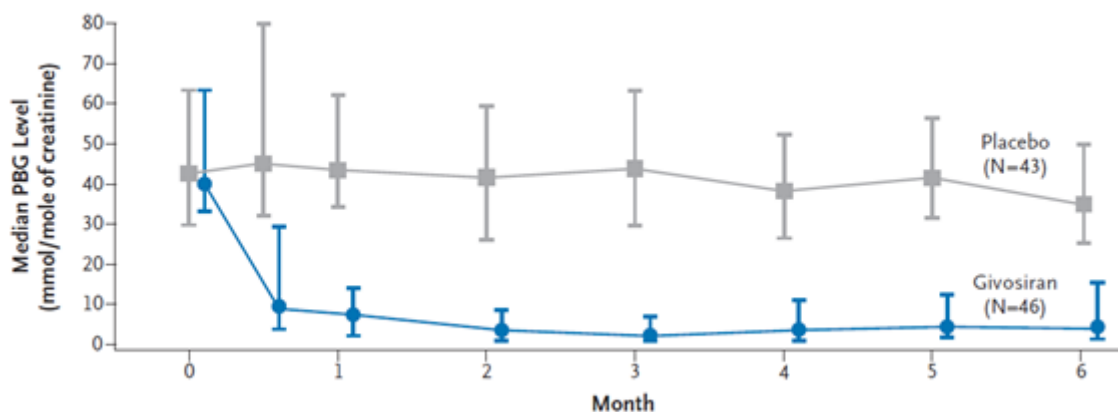
Uzyskany przez chorych leczonych GIW efekt zdrowotny jest również istotny klinicznie.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli oraz na rysunku.

Tabela 12.
Stężenie PBG w moczu u chorych na AIP

	Punkt końcowy	OBS	GIW		BSC		LSMD (SE)	IS
Badanie (publikacja)			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
PBG w moczu [mmol/mol Cr]								
ENVISION (Balwani 2020)	Stężenie PBG w moczu ⁹	6 mies.	12,9 (4,6)	46	49,1 (5,0)	43	-36,2 (6,8)	TAK p<0,001

Rysunek 16.
Stężenie PBG w moczu w kolejnych miesiącach fazy zaślepionej badania *ENVISION* u chorych na AIP w czasie 6 mies.



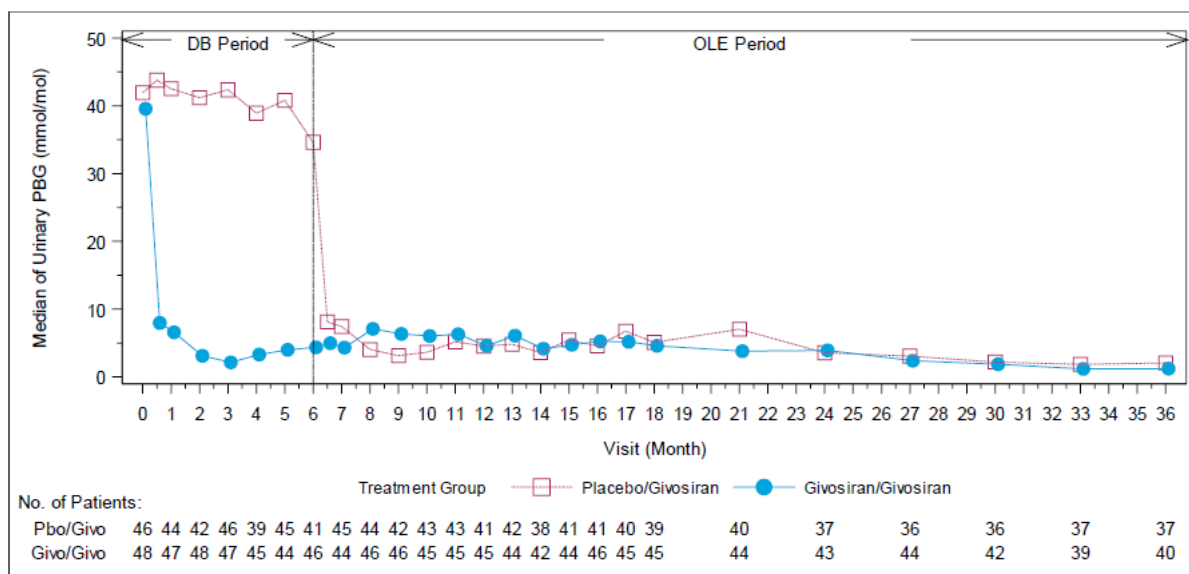
Źródło: *ENVISION (Balwani 2020)*

⁹ w publikacji *Balwani 2020* przedstawiono również wyniki dla różnicy median, która po 6 miesiącach wyniosła -27,5 (IQR: -34,0; -21,0), p<0,001

Dane zaprezentowano na rysunku poniżej.

Rysunek 17.

Stężenie PBG w moczu w czasie trwania badania (faza DB: 0-6 mies. oraz faza OLE: do 36 mies.)



Dane z fazy OLE dla dawki 1,25 mg/kg i 2,5 mg/kg podano łącznie. Zakres referencyjny dla PBG (GGN, 0,14 mmol/mol Cr)

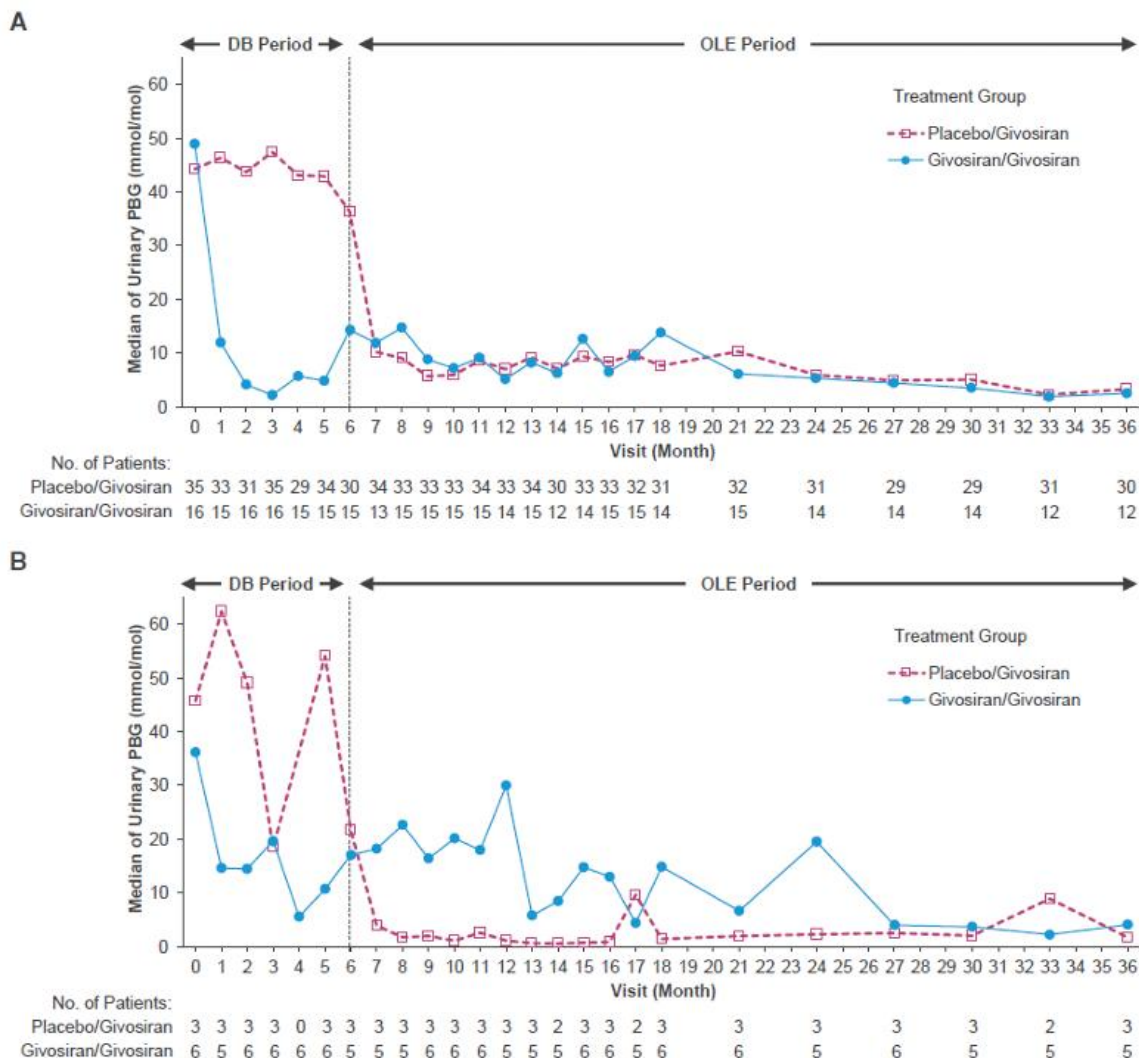
Źródło: ENVISION (Kuter 2023)

Spójne z populacją ogółem dot. obniżenia stężenia PBG w moczu wykazano także w podgrupach chorych, u których wystąpił 1 lub więcej ataków w czasie badania. U tych chorych leczenie GIW wiązało się z szybką i utrzymującą się redukcją stężenia PBG w moczu, podobnie jak w całej populacji. Na wykresie B wyniki ulegają wahaniom w poszczególnych punktach okresu obserwacji, ale w ostatnich miesiącach widoczna jest stabilizacja.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 18.

Stężenie PBG w moczu w czasie trwania badania (faza DB: 0-6 mies. oraz faza OLE: do 36 mies.) u chorych, u których wystąpił 1 lub więcej ataków



Schemat A – chorzy, u których wystąpił ≥ 1 atak w miesiącach >3. do 6. Schemat B – chorzy, u których wystąpił ≥ 1 atak w miesiącach >33. do 36. Dane z fazy OLE dla dawki 1,25 mg/kg i 2,5 mg/kg podano łącznie. Zakres referencyjny dla PBG (GGN, 0,14 mmol/mol Cr)

Źródło: ENVISION (Kuter 2023)

4.1.4. Stosowanie heminy

4.1.4.1. Czas stosowania heminy w ciągu roku

Wyniki analizy danych pochodzących z badania ENVISION wskazują na znamienne statystycznie przewagę GIW nad BSC w zakresie liczby dni stosowania heminy w ciągu roku.

W czasie 6 miesięcy liczba dni stosowania heminy u chorych poddanych terapii z zastosowaniem GIW była o 77% niższa w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$).

Szczegółowe zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli oraz na rysunku.

Tabela 13.

Czas stosowania heminy w ciągu roku u chorych na AIP w czasie 6 miesięcy

	Punkt końcowy	OBS	GIW		BSC		rR (95%CI)*	IS
Badanie (publikacja)			Średnia (95%CI)	N	Średnia (95%CI)	N		
Czas stosowania heminy u chorych na AIP								
ENVISION (Balwani 2020)	Liczba dni stosowania heminy w ciągu roku	6 mies.	6,8 (4,2; 10,9)	46	29,7 (18,4; 47,9)	43	0,23 (0,11; 0,45)**	TAK p<0,001

*rR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości

**wartość przedstawiona przez autorów publikacji

Autorzy publikacji *Ventura 2022* wskazali, że od początku badania *ENVISION* do daty odcięcia danych, tj. po okresie DB i OLE, mediana liczby dni stosowania heminy u chorych leczonych GIW ogółem wyniosła 0,44 dni/rok.

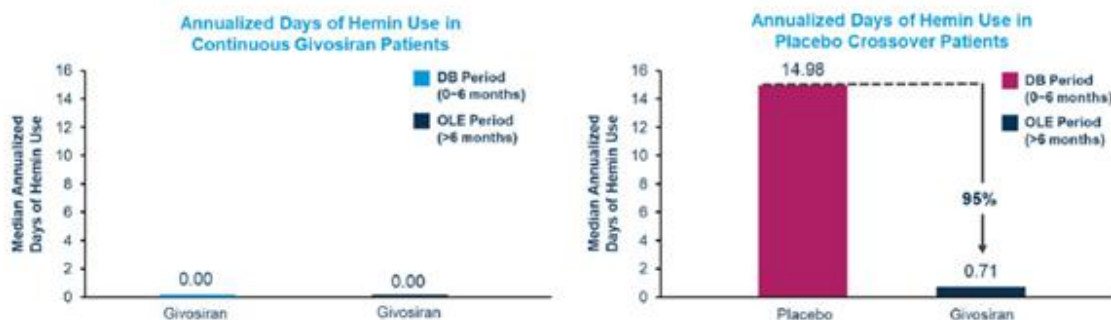
Wyniki dla czasu stosowania heminy w ciągu roku przedstawiono również dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące, po pierwszych 6 miesiącach trwania fazy zaślepionej badania *ENVISION*.

Uzyskane dane wskazują, utrzymywanie się wysokiej skuteczności GIW u chorych kontynuujących leczenie GIW przez kolejne 24 miesiące oraz na redukcję czasu stosowania heminy w ciągu roku o 95% u chorych, u których dokonano zmiany leczenia z BSC na GIW.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 19.

Czas stosowania heminy w ciągu roku w czasie 24 miesięcy OLE u chorych kontynuujących leczenie GIW oraz chorych, u których dokonano zmiany terapii z BSC na GIW



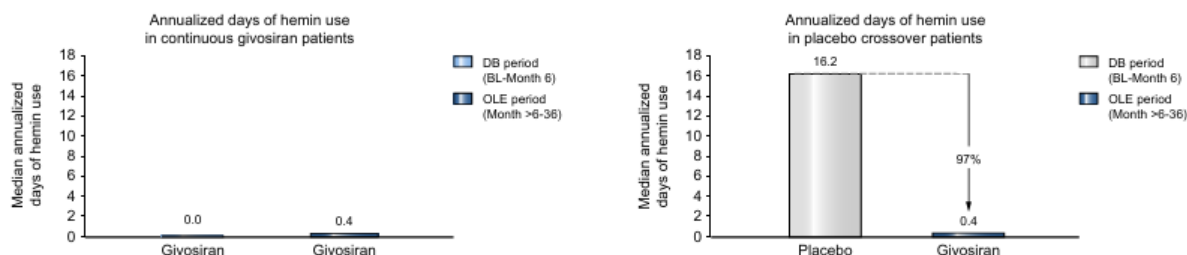
Źródło: ENVISION (Ventura 2022)

W publikacji Kuter 2023 wyniki dla czasu stosowania heminy w ciągu roku przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy. Uzyskane dane wskazują, utrzymywanie się wysokiej skuteczności GIW u chorych kontynuujących leczenie GIW w tym zakresie. Ciągłe leczenie GIW wiązało się z trwałym zmniejszeniem stosowania heminy. Od okresu DB do okresu OLE mediana rocznego stosowania heminy pozostała niska w grupie GIW/GIW (od 0 do 0,4) i zmniejszyła się o 97% w grupie BSC/GIW (od 16,2 do 0,4).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 20.

Czas stosowania heminy w ciągu roku (faza DB: 0-6 mies. oraz faza OLE: do 36 mies.) u chorych kontynuujących leczenie GIW oraz chorych, u których dokonano zmiany terapii z BSC na GIW



Źródło: ENVISION (Kuter 2023)



[REDACTED]

[REDACTED]

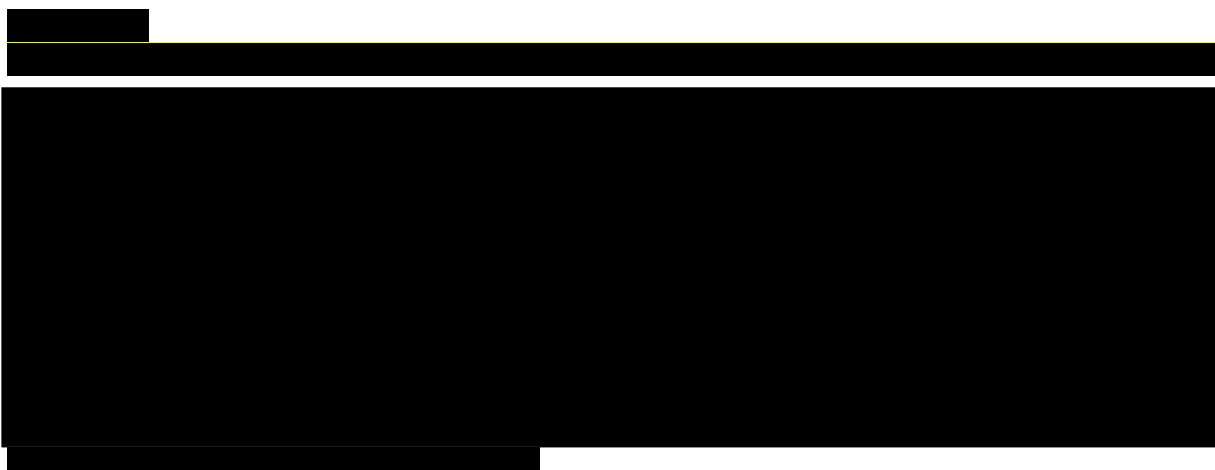
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



4.1.4.2. Brak stosowania heminy

Wyniki badania *ENVISION* wskazują na znamiennej statystycznie przewagę skuteczności GIW w zakresie wyższego odsetka chorych, u których nie odnotowano stosowania heminy w czasie 6 mies. Wartość parametru NNT świadczy o dużej sile analizowanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku.

Tabela 16.
Brak stosowania heminy u chorych na AIP

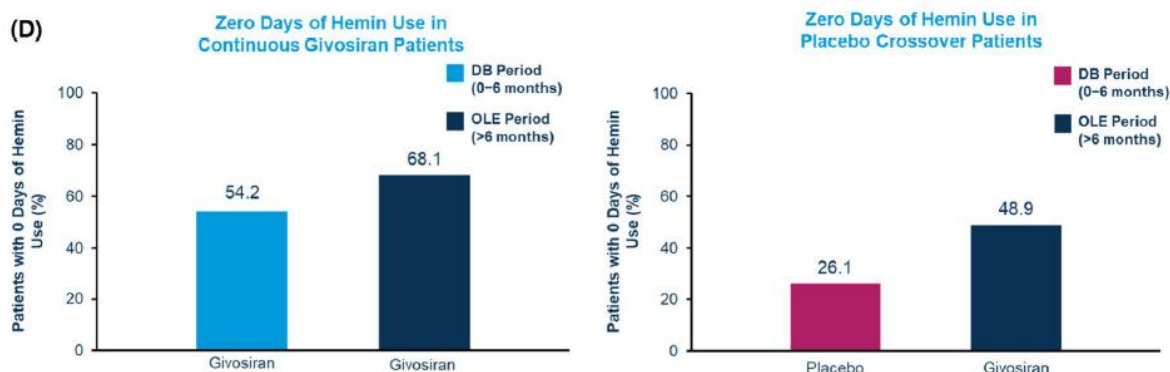
Badanie (publikacja)	OBS	GIW		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Brak stosowania heminy u chorych na AIP w czasie 6 mies.									
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	25 (54,3)	46	10 (23,3)	43	3,93 (1,57; 9,81)	0,31 (0,12; 0,50)	4 (2; 9)	TAK

Wyniki badania *ENVISION* uzyskane w okresie OLE wskazują jednoznacznie na wzrost odsetków chorych, u których nie było konieczne zastosowanie heminy zarówno u chorych, którzy kontynuowali leczenie GIW oraz u chorych, u których po pierwszych 6 miesiącach dokonano zmiany leczenia z BSC na GIW.

Dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 21.

Brak stosowania heminy w czasie 24 miesięcy OLE u chorych kontynuujących leczenie GIW oraz chorych, u których dokonano zmiany terapii z BSC na GIW



Źródło: ENVISION (Ventura 2022)

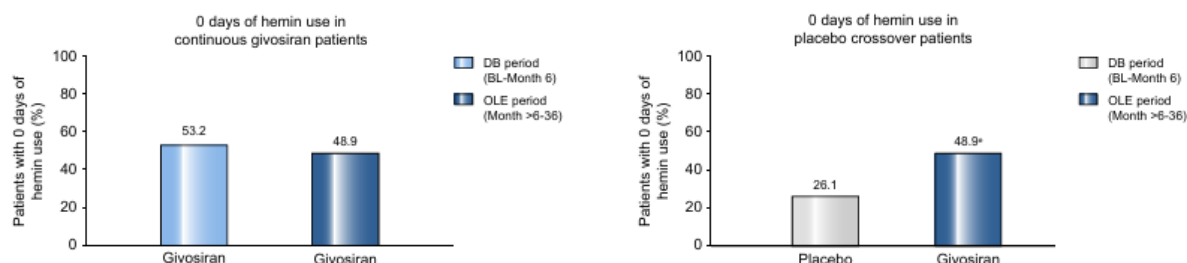
Wyniki badania ENVISION uzyskane w okresie OLE do 36 mies. z publikacji Kuter 2023 wskazują na niewielki spadek odsetka chorych, którzy kontynuowali leczenie GIW w OLE, i u których nie było konieczne zastosowanie heminy u chorych oraz znaczący wzrost odsetka chorych w podgrupie chorych, u których po pierwszych 6 miesiącach dokonano zmiany leczenia z BSC na GIW.

Odsetek chorych z 0. dniami stosowania heminy podczas fazy OLE wynosił ok. 49% w obu analizowanych grupach.

Dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 22.

Brak stosowania heminy w czasie u chorych kontynuujących leczenie GIW oraz chorych, u których dokonano zmiany terapii z BSC na GIW (faza DB: 0-6 mies. oraz faza OLE: do 36 mies.)



* z wyłączeniem 1 chorego z okresem obserwacji krótszym niż 85 dni

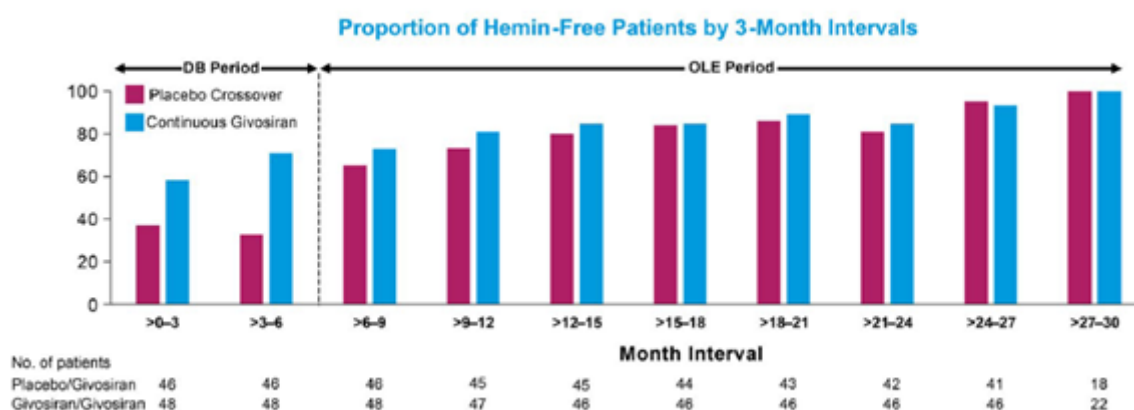
Źródło: badanie ENVISION (Kuter 2023)

Odsetki chorych w okresie podwójnie zaślepiionym badania *ENVISION* (do 6 mies.) wskazują na przewagę GIW nad grupą kontrolną. Po tym okresie wśród chorych kontynuujących leczenie GIW odsetki chorych, u których odnotowano brak konieczności leczenia heminą sukcesywnie wzrastały w czasie. W przypadku chorych przyjmujących BSC po zakończeniu fazy zaślepionej badania odsetki te znacznie wzrosły. W publikacji *Ventura 2022* wskazano, że odsetek chorych leczonych GIW ogółem, u których nie zastosowano heminy w czasie do 27 miesiąca w fazie OLE wyniósł $\geq 93\%$. Uwzględniając wyłącznie grupę BSC/GIW, odsetek ten wyniósł 49% (w porównaniu do 26% w czasie DB).

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Rysunek 23.

Brak stosowania heminy w czasie 24 miesięcy OLE – wyniki w czasie co 3 miesiące



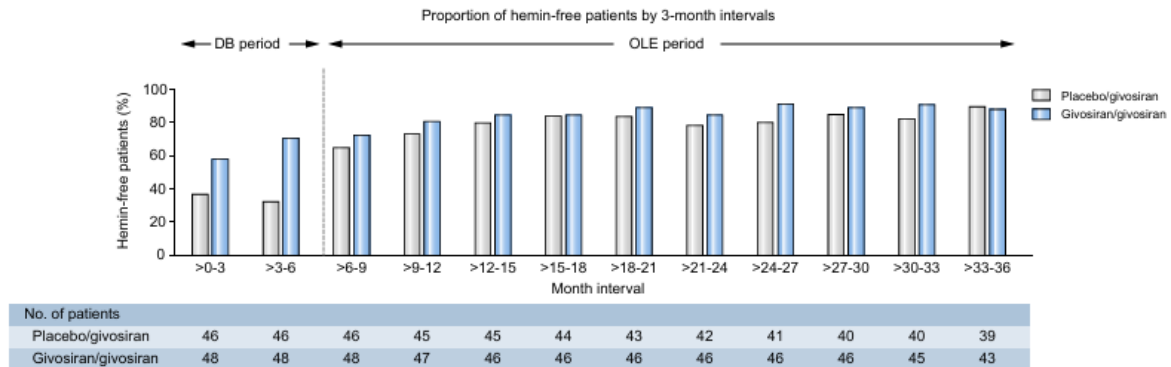
Źródło: *ENVISION* (Ventura 2022)

Spójne ze śródkresową analizą wyniki wykazano także w długookresowej analizie (miesiące od >30 do 33 i >33 do 36.). Odsetek chorych wśród których nie odnotowano stosowania heminy w trzymiesięcznym okresie wzrósł od końca okresu DB (miesiące >3. do 6.) do końca OLE (miesiące >33. do 36.) zarówno w grupie GIW/GIW (od 71% do 88%), jak i w grupie BSC/GIW (od 33% do 90%).

Dane przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 24.

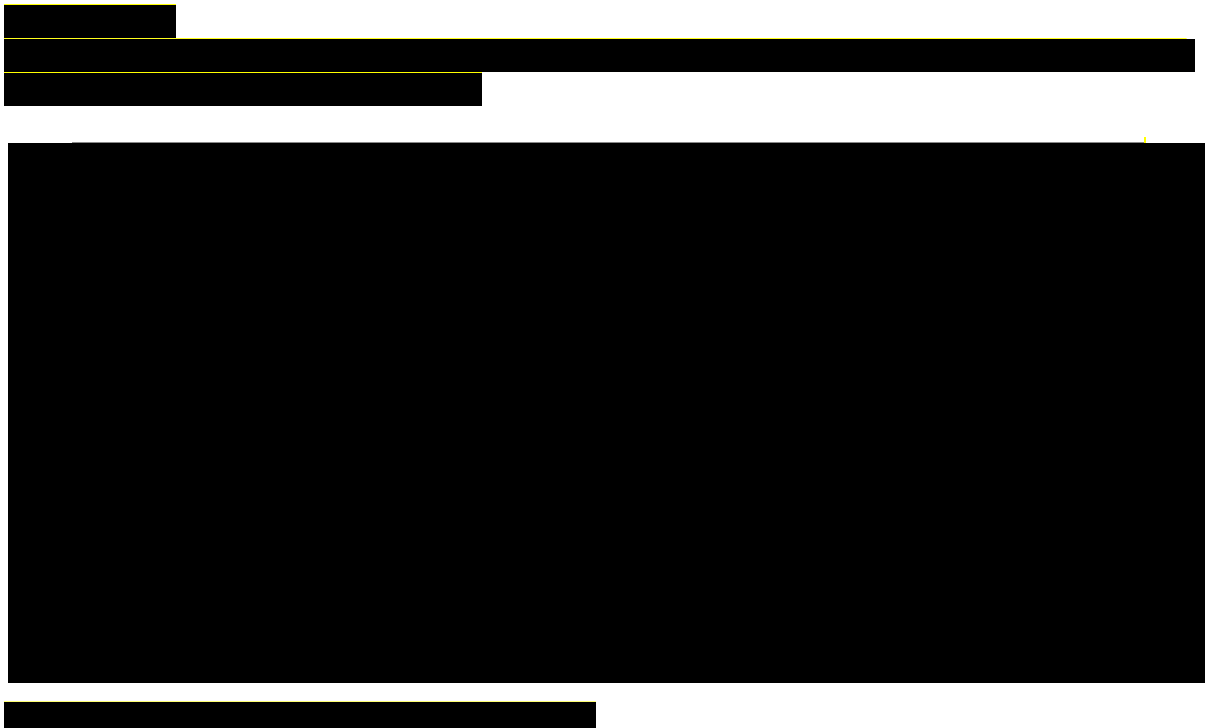
Brak stosowania heminy w czasie 36 miesięcy OLE – wyniki dla trzymiesięcznych okresów badania



Źródło: ENVISION (Kuter 2023)

Analizując według 3-miesięcznych odstępów czasu, odsetki chorych zarówno w grupie GIW/GIW, jak i BSC/GIW którzy nie stosowali heminy po okresie DB ulegał dalszej poprawie osiągając odpowiednio w tych grupach wartość 88% i 90% w okresie od 33. do 36. miesięcy. [ENVISION (Thapar 2022_ab)].

Dane przedstawiono na poniższym rysunku.



4.1.5. Objawy związane z porfirią

4.1.5.1. Ocena nasilenia bólu w skali BPI-SF

W badaniu *ENVISION* dokonano oceny najgorszego wyniku oceny bólu w skali BPI-SF. Uzyskane wyniki wskazują, iż stosowanie GIW istotnie statystycznie skuteczniej wpływało na zmniejszenie nasilenia bólu u chorych na AIP w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku.

Tabela 17.

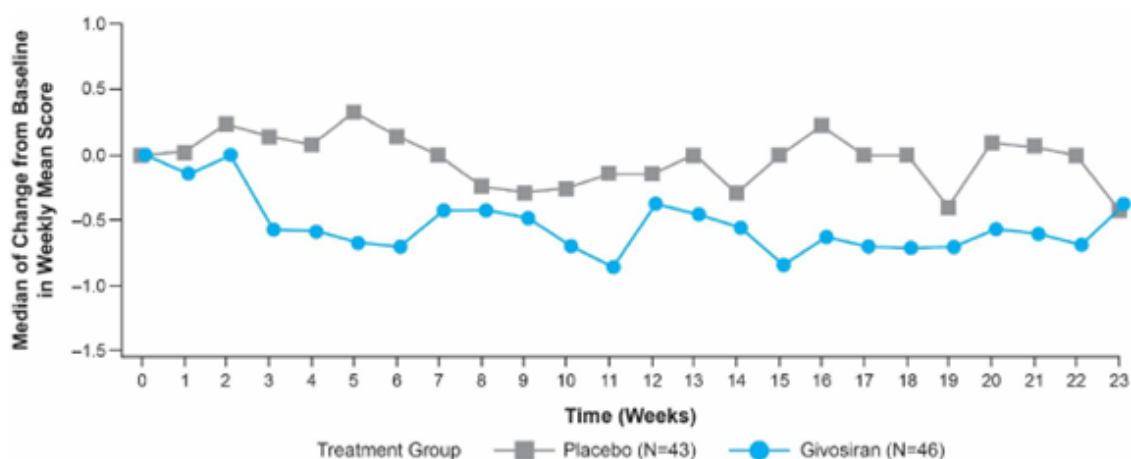
Najgorszy dobowy wynik w skali oceny bólu (BPI-SF) u chorych na AIP

	Punkt końcowy	OBS	GIW		BSC		MD (IQR)	IS
Badanie (publikacja)			Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Najgorszy dobowy wynik w skali oceny bólu (BPI-SF)								
ENVISION (Balwani 2020)	Najgorszy dobowy wynik w skali oceny bólu (BPI-SF) – mediana średniej zmiany względem wartości początkowej	6 mies.	-0,5 (-1,3; 0,1)	46	0,2 (-1,0; 0,5)	43	-0,4 (-1,0; 0,1)*	TAK p=0,049

*w związku z brakiem rozkładu normalnego obliczono z wykorzystaniem metody Hodges-Lehmann'a

Rysunek 26.

Najgorszy dobowy wynik nasilenia bólu w skali BPI-SF w populacji chorych na AIP w kolejnych miesiącach (okres obserwacji 0-6 mies.)



Źródło: *ENVISION* (Balwani 2020)

Analiza śródkresowa wyników badania *ENVISION* przedstawiona w publikacji *Ventura 2022* wskazuje, że po okresie DB u chorych kontynuujących leczenie GIW w okresie OLE do 12 miesiąca mediana najgorszego dobowego wyniku nasilenia bólu w skali BPI-SF uległa dalszej poprawie i wyniosła -0,77 w grupie GIW/GIW oraz -0,54 w grupie BSC/GIW.

4.1.5.2. Ocena nasilenia zmęczenia w skali BFI-SF

W badaniu *ENVISION* przeprowadzono ocenę najgorszego wyniku oceny zmęczenia w skali BPI-SF. Analiza statystyczna nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Najgorszy dobowy wynik w skali oceny zmęczenia (BFI-SF) u chorych na AIP

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	GIW		BSC		LSMD (SE)	IS
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Najgorszy dobowy wynik w skali oceny zmęczenia (BFI-SF)								
ENVISION (Balwani 2020)	Najgorszy dobowy wynik w skali oceny zmęczenia (BFI-SF) – średnia zmiana względem wartości początkowej	6 mies.	-0,5 (0,2)	46	-0,2 (0,2)	43	-0,3 (0,3)	NIE

Zgodnie z informacją przedstawioną w badaniu *ENVISION* (publikacja *Ventura 2022*), po 6 miesiącach fazy DB nie obserwowano zmian w ocenie nasilenia zmęczenia w skali BFI-SF.

4.1.5.3. Ocena nasilenia nudności

W badaniu *ENVISION* przeprowadzono ocenę najgorszego wyniku w skali oceny nasilenia nudności. Ze względu na fakt, iż niniejszy punkt końcowy nie spełniał zdefiniowanych a priori kryteriów testowania hierarchicznego, nie przeprowadzono analizy statystycznej uzyskanych wyników. Autorzy publikacji *Balwani 2020* wskazali jednak na brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.

Najgorszy dobowy wynik w skali oceny nasilenia nudności u chorych na AIP

	Punkt końcowy	OBS	GIW		BSC		LSMD (SE)	IS
Badanie (publikacja)			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Najgorszy dobowy wynik w skali oceny nasilenia nudności								
ENVISION (Balwani 2020)	Najgorszy dobowy wynik w skali oceny nasilenia nudności – średnia zmiana względem wartości początkowej	6 mies.	0,1 (0,1)	46	-0,2 (0,2)	43	0,2 (0,2)	Nie testowano

Zgodnie z informacją przedstawioną w badaniu *ENVISION* (publikacja *Ventura 2022*), po 6 miesiącach fazy DB nie obserwowano zmian oceny nasilenia nudności.

4.1.6. Jakość życia

4.1.6.1. Ocena jakości życia w skali SF-12

W badaniu *ENVISION* oceniono komponentę fizyczną jakości życia w skali SF-12. Ze względu na fakt, iż niniejszy punkt końcowy nie spełniał zdefiniowanych *a priori* kryteriów testowania hierarchicznego, nie przeprowadzono analizy statystycznej uzyskanych wyników. Należy jednak podkreślić, iż chorzy w grupie GIW uzyskali korzystniejszy wynik w porównaniu do grupy kontrolnej, co świadczy o poprawie ich jakości życia już w czasie 6 miesięcy leczenia. Dane dla innych chorób przewlekłych wskazują, że poprawa wyników w zakresie od 2 do 5 punktów jest zmianą istotną klinicznie.

Wyniki uzyskane w pozostałych domenach skali SF-12 również wskazują na korzyść kliniczną związaną ze stosowaniem GIW. Szczególnie korzystny efekt uzyskano w domenie oceny bólu fizycznego, funkcjonowania społecznego oraz ograniczeń ról społecznych w związku z zaburzeniami fizycznymi.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku.

Tabela 20.

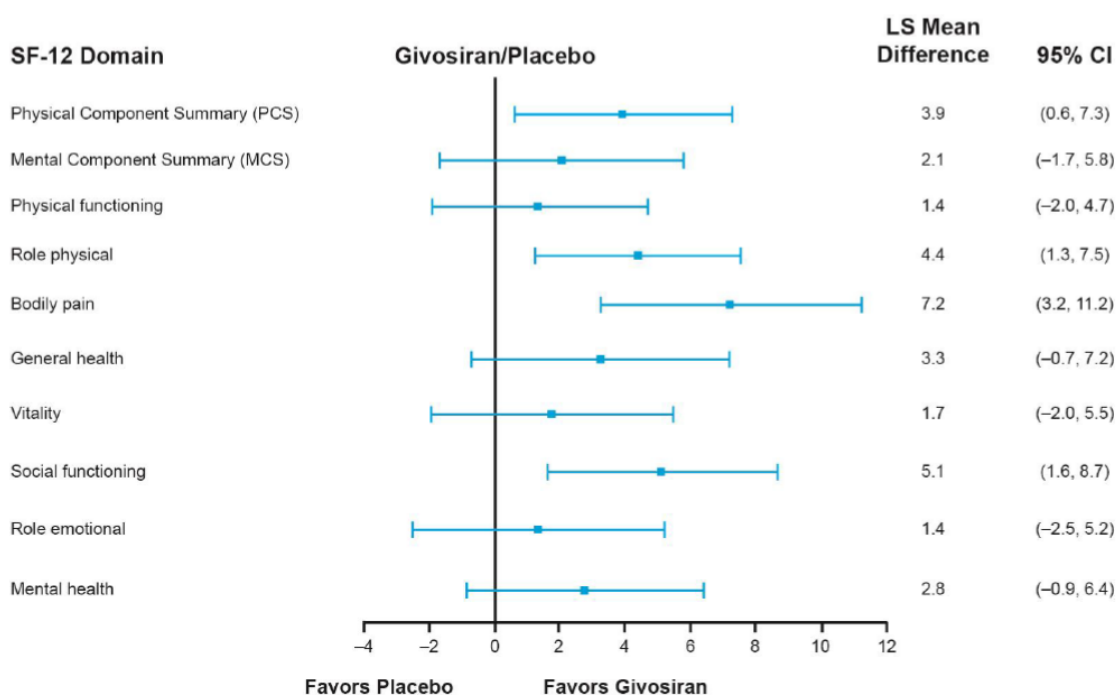
Ocena jakości życia w skali SF-12 (PCS) u chorych na AIP

	Punkt końcowy	OBS	GIW		BSC		LSMD (SE)	IS
Badanie (publikacja)			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Ocena jakości życia w skali SF-12 (PCS)								
ENVISION (Balwani 2020)	Ocena jakości życia w skali SF-12 (PCS) – średnia zmiana względem wartości początkowej	6 mies.	5,4 (1,2)	46	1,4 (1,2)	43	3,9 (1,7)	Nie testowano

Rysunek 27.

Ocena jakości życia w poszczególnych domenach skali SF-12 w populacji chorych na AIP (okres obserwacji 0-6 mies.)

AIP, acute intermittent porphyria; CI, confidence interval; LS, least square.



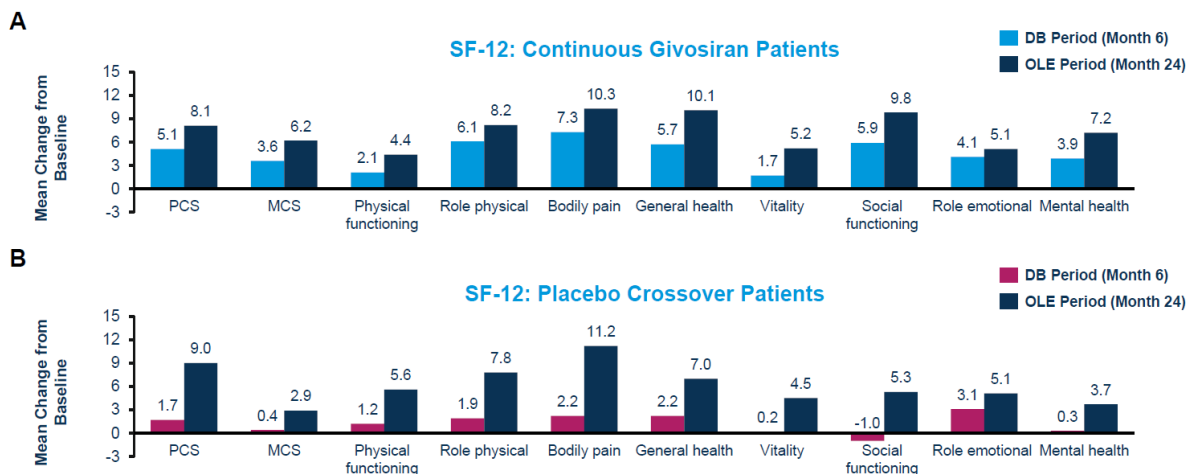
Źródło: ENVISION (Balwani 2020)

Dane pochodzące z publikacji Ventura 2022 wskazują, że w trakcie długookresowej terapii GIW u chorych w czasie 24 miesięcy obserwowano poprawę jakości życia w zakresie PCS, MCS oraz ocen w ramach poszczególnych domen skali SF-12, niezależnie od tego, czy chorzy przyjmowali GIW od początku udziału w badaniu czy też dokonano u nich zmiany leczenia z BSC na GIW po pierwszych 6 miesiącach trwania badania.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 28.

Ocena jakości życia w poszczególnych domenach skali SF-12 w fazie zaślepionej badania *ENVISION* oraz w czasie 24 miesięcy fazy OLE



Źródło: *ENVISION* (Ventura 2022)

Poprawę w ocenie jakości życia wg SF-12 PCS i MCS uzyskaną przy stosowaniu GIW należy uznać za istotną klinicznie. U chorych z innymi chorobami przewlekłymi wartość MCID zawiera się w przedziale od 2 do 5 punktów.

Tabela i rysunek poniżej przedstawiają dane szczegółowe.

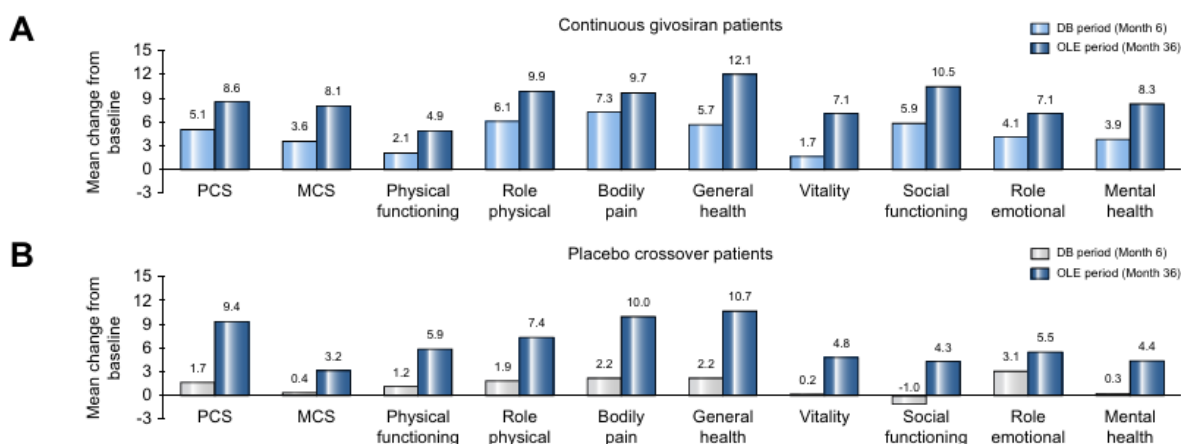
Tabela 21.

Średnia zmiana wyniku SF-12 od wartości początkowej

Badanie	Punkt końcowy	OBS	GIW/GIW	BSC/GIW
			N=48	N=46
<i>ENVISION</i> (Kuter 2023)	Zmiana ogólnego wyniku PCS względem wartości początkowej, średnia (SD)	6 mies.	5,1 (b/d)	1,7 (b/d)
		36 mies.	8,6 (b/d)	9,4 (b/d)
	Zmiana ogólnego wyniku MCS względem wartości początkowej, średnia (SD)	6 mies.	3,6 (b/d)	0,4 (b/d)
		36 mies.	8,1 (b/d)	3,2 (b/d)

Rysunek 29.

Średnia zmiana jakości życia w poszczególnych domenach skali SF-12 względem wartości początkowych w fazie DB badania *ENVISION* oraz w czasie 36 miesięcy fazy OLE*



*schemat A – grupa GIW/GIW, schemat B – grupa BSC/GIW; wyższe wyniki oznaczają poprawę. Wyniki w PCS zawierają się w zakresie od 0. pkt (najgorsze funkcjonowanie) do 100. pkt. (najlepsze funkcjonowanie), przy czym zmiana od 2. do 5. punktów oznacza klinicznie istotną różnicę, zgodnie z opublikowanymi danymi dotyczącymi innych chorób przewlekłych
 Źródło: badanie *ENVISION* (Kuter 2023)

Wnioski te są spójne z tymi, jakie sformułowano na podstawie danych śródkresowych przedstawionych w publikacji *Ventura 2022*.

Zmiany średnich ocen jakości życia w skali SF-12 PCS w trakcie trwania badania *ENVISION* przedstawiono na poniższym rysunku.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.1.6.2. Ocena jakości życia wg kwestionariusza EQ-VAS

W badaniu *ENVISION* ciągłą poprawę u chorych leczonych GIW obserwowano również w średnich wynikach dla elementu skali analogowo-wizualnej kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia EQ-5D (EQ-VAS). Średni wzrost wyniku w stosunku od wartości wyjściowych w miesiącu 36. wyniósł odpowiednio 18,9 punktów w grupie otrzymującej GIW/GIW oraz 9,9 w grupie BSC/GIW.

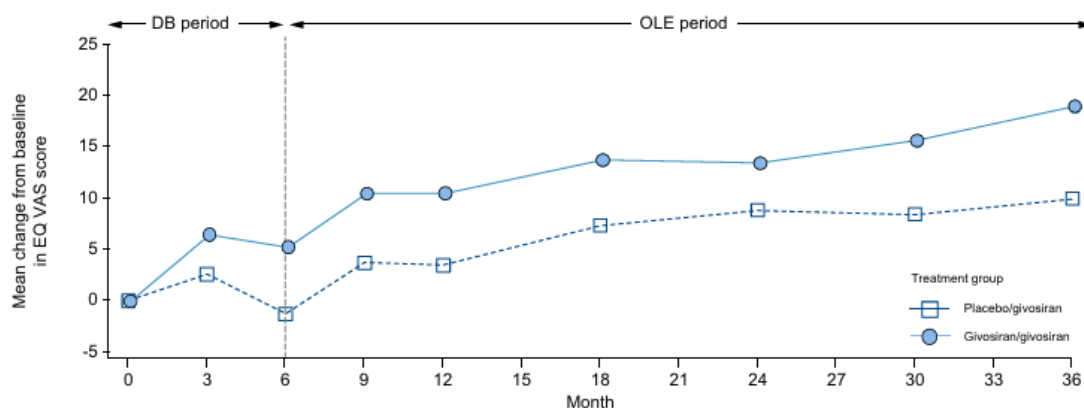
Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 22.
Średnia zmiana wyniku EQ-VAS od wartości początkowej

Badanie	Punkt końcowy	OBS	GIW/GIW	BSC/GIW
			N=48	N=46
<i>ENVISION</i> (Kuter 2023)	Zmiana wyniku EQ-VAS względem wartości początkowej, średnia (SD)	6 mies.	5,2 (b/d)	-1,3 (b/d)
		36 mies.	18,9 (b/d)	9,9 (b/d)

Rysunek 31.

Średnia zmiana wyniku EQ-VAS względem wartości początkowej (faza DB: 0-6 mies. oraz faza OLE: do 36 mies.)*



No. of patients									
Placebo/givosiran	46	45	46	44	42	41	39	36	36
Givosiran/givosiran	48	47	48	46	45	44	43	39	40

* w oparciu o opublikowane dane dotyczące innych chorób przewlekłych, istotna klinicznie różnica to zmiana o ≥ 7 do 8 punktów dla EQ-VAS,
Źródło: ENVISION (Kuter 2023)

4.2. Ocena bezpieczeństwa eksperymentalnego

Analizę bezpieczeństwa givosyranu w porównaniu z BSC w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania ENVISION. Wyniki przedstawiono na podstawie:

- 1) publikacji *Balwani 2020* dla fazy zaślepionej badania, trwającej 6 miesięcy, w której porównano bezpieczeństwo GIW względem BSC;
- 2) publikacji *Ventura 2022*, na podstawie której zaprezentowano wyniki analizy śródkresowej do 24 miesięcy z fazy OLE badania ENVISION (dotyczy chorych leczonych GIW w fazie DB, kontynuujących terapię GIW w fazie OLE oraz chorych przyporzędowanych do grupy BSC w fazie DB, u których rozpoczęto terapię GIW w fazie OLE)¹⁰;
- 3) publikacji *Kuter 2023*, na podstawie której zaprezentowano wyniki analizy końcowej do 36 miesięcy obserwacji z fazy OLE badania ENVISION (dotyczy chorych leczonych GIW w fazie DB, kontynuujących terapię GIW w fazie OLE oraz chorych

¹⁰ wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w publikacji *Ventura 2022* dla okresu od przyjęcia pierwszej dawki GIW do 24 czerwca 2020

przyporządkowanych do grupy BSC w fazie DB, u których rozpoczęto terapię GIW w fazie OLE);

Zgodnie z Protokołem do badania *ENVISION* analiza statystyczna wyników bezpieczeństwa nie była planowana. Wskazano wyłącznie na analizę opisową. Na potrzeby niniejszego opracowania dokonano oszacowania parametrów OR i RD, ale biorąc pod uwagę powyższe, odstąpiono od oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Wyniki bezpieczeństwa obejmujące fazę OLE zostały przeprowadzone zgodnie z ich prezentacją przez autorów włączonych do analizy publikacji.

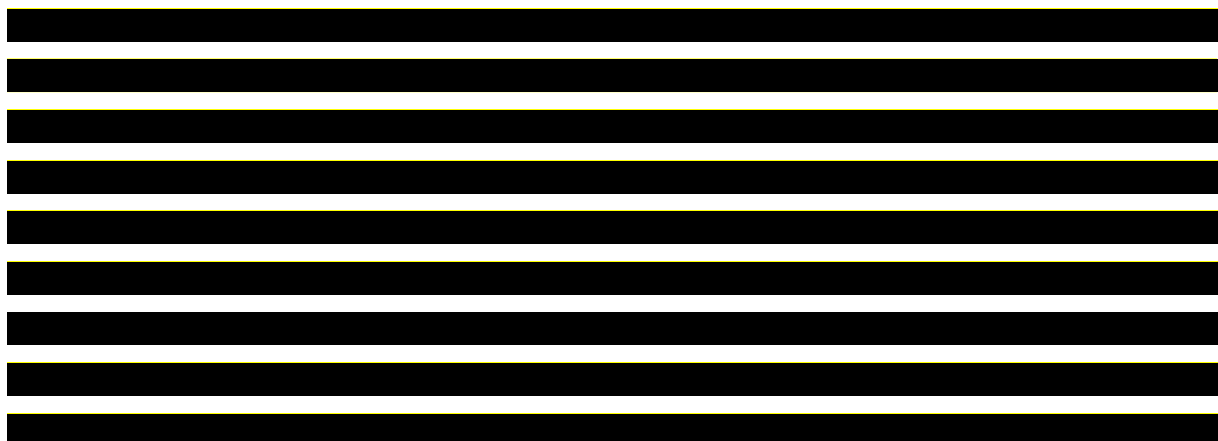
Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.2.1. Zgony

Wyniki badania *ENVISION* wskazują, że w czasie 6 miesięcy nie odnotowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej. Zgonów związanych z leczeniem nie odnotowano również w czasie do 24 miesięcy fazy OLE.



Zestawienia danych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 23.

Częstość występowania zgonów w czasie 6 miesięcy (faza DB) badania ENVISION

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GIW		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
Zgon								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Zgony ogółem	0 (0,0)	48	0 (0,0)	46	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)

Tabela 24.

Częstość występowania zgonów w fazie OLE badania ENVISION (okres leczenia GIW do 24 i do 36 mies.)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW/GIW		BSC/GIW		GIW (ogółem)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zgon								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Zgony ogółem	0 (0,0)	48	0 (0,0)	46	0 (0,0)	94
ENVISION (Kuter 2023)	do 36 mies.		1 (2,1)*	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94

*w wyniku rozwarstwienia aorty; uznany przez badacza za niezwiązany z leczeniem GIW

4.2.2. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane obejmowały m.in. zwiększone stężenie homocysteiny we krwi (2 chorych). Pozostałe zdarzenia wystąpiły u pojedynczych chorych i obejmowały podwyższone stężenie aminotransferaz, niedrożność żyły siatkówki, reakcję w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie trzustki, pogorszenie przewlekłej niewydolności nerek, zatorowość płucną, zakrzepowe zapalenie prawej żyły biodrowej i pogorszenie wyników testów wątrobowych.

4.2.3. Działania niepożądane

W czasie pierwszych 6 miesięcy trwania badania działania niepożądane raportowano u pojedynczych chorych leczonych GIW oraz nie odnotowano takich zaburzeń u chorych z grupy kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 6 miesięcy (faza DB) badania ENVISION

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GIW		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
Działania niepożądane ogółem								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Działania niepożądane ogółem	2 (4,2)	48	0 (0,0)	46	7,24 (0,45; 117,6)	0,04 (-0,03; 0,11)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Przewlekła choroba nerek	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	7,09 (0,14; 357,5)	0,02 (-0,04; 0,08)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Zaburzenia funkcji wątroby	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	7,09 (0,14; 357,5)	0,02 (-0,04; 0,08)

Zgodnie z danymi przedstawionymi w abstrakcie konferencyjnym *Thapar 2022*, działaniami niepożądanymi, które odnotowywano wśród chorych leczonych GIW do 36 miesiąca najczęściej były reakcje w miejscu iniekcji, nudności i zmęczenie.

Wskazane powyżej zaburzenia zostały zdefiniowane jako związane z leczeniem, jednak warto podkreślić, że analogiczne zaburzenia są również charakterystycznymi objawami występującymi w przebiegu AHP.

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Date	Description	Financial Data		
		Revenue	Expenses	Profit
2023-01-01	Initial Investment	100000	0	100000
2023-01-15	Revenue from Sales	15000	5000	10000
2023-01-30	Revenue from Services	20000	8000	12000
2023-02-15	Revenue from Products	18000	6000	12000
2023-02-28	Revenue from Subscriptions	12000	4000	8000
2023-03-15	Revenue from Consulting	25000	10000	15000
2023-03-31	Revenue from Training	10000	3000	7000
2023-04-15	Revenue from Workshops	8000	2000	6000
2023-04-30	Revenue from Seminars	12000	4000	8000
2023-05-15	Revenue from Courses	15000	5000	10000
2023-05-31	Revenue from Events	10000	3000	7000
2023-06-15	Revenue from Webinars	8000	2000	6000
2023-06-30	Revenue from Podcasts	5000	1000	4000
2023-07-15	Revenue from E-books	3000	500	2500
2023-07-31	Revenue from Merchandise	2000	400	1600
2023-08-15	Revenue from Sponsorships	1500	300	1200
2023-08-31	Revenue from Partnerships	1000	200	800
2023-09-15	Revenue from Affiliate Marketing	500	100	400
2023-09-30	Revenue from Referrals	200	50	150
2023-10-15	Revenue from Social Media	100	20	80
2023-10-31	Revenue from Email Marketing	50	10	40
2023-11-15	Revenue from Direct Sales	20	5	15
2023-11-30	Revenue from Other Sources	10	2	8
2023-12-15	Revenue from Miscellaneous	5	1	4
2023-12-31	Revenue from Unlabeled	2	0	2
2023-12-31	Total Revenue	200000	70000	130000

*po 1 chorym: zwiększone stężenie homocysteiny we krwi i reakcja w miejscu wstrzyknięcia; zwiększone stężenie homocysteiny we krwi i zapalenie trzustki; nadwrażliwość na lek; nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały w czasie 6 miesięcy z ponad 2-krotnie wyższą częstością u chorych leczonych GIW w porównaniu z grupą kontrolną.

Wyższa częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie badanej wynika bezpośrednio z ponad 2-krotnie wyższej częstości występowania u chorych leczonych GIW zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych w postaci wzrostu ALT do nie więcej niż 3xGGN. Większość poszczególnych zaburzeń analizowanych w ramach tej kategorii zdarzeń raportowana była u pojedynczych chorych zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 6 miesięcy (faza DB)
badania ENVISION

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Ogółem	10 (20,8)	48	4 (8,7)	46	2,76 (0,80; 9,55)	0,12 (-0,02; 0,26)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Zakażenie związane z urządzeniem	1 (2,1)	48	2 (4,3)	46	0,47 (0,04; 5,35)	-0,02 (-0,09; 0,05)
		Zapalenie żołądka i jelit	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	7,09 (0,14; 357,50)	0,02 (-0,04; 0,08)
		Zakażenie dróg moczowych – Escherichia	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	0,13 (0,00; 6,54)	-0,02 (-0,08; 0,04)
		Posocznica	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	0,13 (0,00; 6,54)	-0,02 (-0,08; 0,04)
		Szok septyczny	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	0,13 (0,00; 6,54)	-0,02 (-0,08; 0,04)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Hipoglikemia	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	7,09 (0,14; 357,50)	0,02 (-0,04; 0,08)
Zaburzenia psychiczne								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Duży epizod depresyjny	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	7,09 (0,14; 357,50)	0,02 (-0,04; 0,08)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Astma	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	7,09 (0,14; 357,50)	0,02 (-0,04; 0,08)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Złamanie kości krzyżowej	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	0,13 (0,00; 6,54)	-0,02 (-0,08; 0,04)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Przewlekła choroba nerek	2 (4,2)	48	0 (0,0)	46	7,24 (0,45; 117,6)	0,04 (-0,03; 0,11)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Gorączka	1 (2,1)	48	1 (2,2)	46	0,96 (0,06; 15,77)	-0,00 (-0,06; 0,06)
		Leczenie bólu	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	7,09 (0,14; 357,50)	0,02 (-0,04; 0,08)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych								

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Zaburzenia wątrobowe	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	7,09 (0,14; 357,50)	0,02 (-0,04; 0,08)
		Wzrost ALT>GGN do ≤3xGGN	19 (39,6)	48	9 (19,6)	46	2,69 (1,06; 6,83)	0,20 (0,02; 0,38)
		Wzrost ALT>3xGGN do ≤5xGGN*	5 (10,4)	48	1 (2,2)	46	5,23 (0,59; 46,63)	0,08 (-0,01; 0,18)
		Wzrost ALT>5xGGN do ≤10xGGN**	2 (4,2)	48	0 (0,0)	46	7,24 (0,45; 117,6)	0,04 (-0,03; 0,11)
		Wzrost ALT>10xGGN	0 (0,0)	48	0 (0,0)	46	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)
		ALT lub AST >3xGGN ze współistniejącą bilirubiną >2xGGN	0 (0,0)	48	0 (0,0)	46	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)

*wzrost stężenia ALT >3xGGN odnotowano 3-5 miesięcy po rozpoczęciu badania. Wszystkie przypadki zostały rozpoznane jako zaburzenia wątroby z wyjątkiem jednego w grupie GIW, który dotyczył chorego z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby. Badacz wskazał, że podwyższone stężenie ALT był porównywalny z uprzednio uzyskanymi pomiarami

**U jednego z chorych w grupie GIW, który miał ALT >9,9XGGN zdarzenie zakwalifikowano jako ciężkie zdarzenie niepożądane i zakończono u niego stosowanie GIW (zgodnie z protokołem badania ENVISION). Po 6 miesiącach uzyskano ALT w granicach normy.

U jednego z chorych w grupie GIW, u którego ALT wyniósł >5,4XGGN czasowo zaprzestano stosowania GIW (zgodnie z protokołem badania ENVISION) i po uzyskaniu normalizacji parametru wznowiono leczenie z zastosowaniem niższej dawki leku, tj. 1,25 mg/kg. Wznowienie terapii nie spowodowało ponownego podwyższenia ALT.

U pozostałych 3 chorych leczonych GIW, u których ALT wynosił >3XGGN po uzyskaniu normalizacji ALT kontynuowano leczenie z zastosowaniem dawki 2,5 mg/kg.

Wzrosty stężeń aminotransferaz były obserwowane z podobną częstością i nasileniem u chorych z i bez podwyższonych ich stężeń na początku udziału w badaniu.

W czasie do 24 miesięcy leczenia z zastosowaniem GIW ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 30% chorych. W publikacji *Ventura 2022* wskazano, że jedynymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, które w czasie do 24 miesiąca trwania fazy OLE badania ENVISION odnotowano u więcej niż 1 chorego (tj. u 2 chorych) były wzrost stężenia homocysteiny we krwi, przewlekła choroba nerek, uszkodzenie urządzenia, gorączka oraz zakażenie dróg moczowych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w fazie OLE badania ENVISION (okres leczenia GIW do 24 mies.)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW/GIW		BSC/GIW		GIW (ogółem)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane (AE)								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Ogółem	15 (31,3)*	48	13 (28,3)	46	28 (29,8)	94
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Zakażenie dróg moczowych	1 (2,1)	48	1 (2,2)	46	2 (2,1)	94
		Zakażenie nerek	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
		Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
		Bakteria z cewnika	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Zakażenie Clostridium difficile	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
		Zakażenie związane z urządzeniem	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Zapalenie błony śluzowej żołądka	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
		Zapalenie żołądka i jelit	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Helicobacter gastritis	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Grypa	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Zapalenie węzłów chłonnych	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Obstrukcyjne zapalenie trzustki	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
		Zapalenie trzustki	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
		Odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Infekcja wirusowa	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW/GIW		BSC/GIW		GIW (ogółem)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
		Wstrząs septyczny	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Inwazyjny rak piersi	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
		Inwazyjny rak przewodowy piersi	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
		Nowotwór okrężnicy	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
Zaburzenia układu immunologicznego								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Obrzęk	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Hipoglikemia	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
Zaburzenia psychiczne								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Atak paniki	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
		Duża depresja	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Uzależnienie od leków	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Zespół odstawienia leków	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
Zaburzenia układu nerwowego								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Drżenie	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
		Migrena z aurą	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Leczenie bólu	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
Zaburzenia naczyniowe								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Zakrzepica zatoki żyłnej mózgu	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Zapalenie żył	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
		Zatorowość płucna	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Okluzja żyły podobojczykowej	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Zakrzepica żyły podobojczykowej	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW/GIW		BSC/GIW		GIW (ogółem)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Astma	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
Zaburzenia żołądka i jelit								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Nudności	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
		Wymioty	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
		Wrzód dwunastnicy	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Ból brzucha	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Przepuklina rozworu przełykowego	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Kamica żółciowa	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Szczękościsk	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
Zaburzenia nerek i dróg moczowych								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Przewlekła choroba nerek	2 (4,2)	48	0 (0,0)	46	2 (2,1)	94
		Nefropatia	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Histerektomia z salpingo-ooforektomią	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Reakcja w miejscu iniekcji	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
		Wynacznienie w miejscu iniekcji	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
		Astenia	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
		Gorączka	1 (2,1)	48	1 (2,2)	46	2 (2,1)	94
		Ból głowy	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW/GIW		BSC/GIW		GIW (ogółem)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Podwyższone stężenie homocysteiny we krwi	0 (0,0)	48	2 (4,3)**	46	2 (2,1)	94
		Zaburzenia równowagi elektrolitowej	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	1 (1,1)	94
		Wzrost transaminaz	0 (0)	48	1 (2,2)	46	1 (1,1)	94
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Uszkodzenie urządzenia	1 (2,1)	48	1 (2,2)	46	2 (2,1)	94

*spośród wszystkich przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych 3 zaburzenia traktowane były jako ciężkie działania niepożądane: przewlekła choroba nerek, zaburzenia funkcji wątroby w wynikach badań diagnostycznych oraz wzrost stężenia transaminaz

**2 chorych w 1 ośrodku badawczym doświadczyło wzrostu stężenia homocysteiny we krwi (zaklasyfikowane jako ciężkie zdarzenie niepożądane). Zaburzenie zostało zidentyfikowane na podstawie wyników badań laboratoryjnych, które nie były zdefiniowane w protokole badania. Wzrost stężenia homocysteiny został uznany za zdarzenie istotne klinicznie i możliwe związane z GIW w opinii badacza

Profil bezpieczeństwa GIW w okresie obserwacji do 36 miesięcy nie odbiegał od tego, jaki obserwowano do 24 miesiąca leczenia. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna (ogółem u ok. 39% chorych).

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w fazie OLE badania ENVISION (okres leczenia GIW do 36 mies.)

Badanie	Punkt końcowy	n (%)		
		GIW/GIW	BSC/GIW	GIW (ogółem)
		N=48; PY=126,0	N=46; PY=93,7	N=94; PY=219,6
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem				
ENVISION (Kuter 2023)	SAE ogółem	20 (41,7)	17 (37,0)	37 (39,4)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
ENVISION (Kuter 2023)	Zapalenie płuc spowodowane COVID-19	1 (2,1)	1 (2,2)	2 (2,1)
Zaburzenia naczyniowe				
	Zatorowość płucna	3 (6,3)	1 (2,2)	4 (4,3)

Badanie	Punkt końcowy	n (%)		
		GIW/GIW	BSC/GIW	GIW (ogółem)
		N=48; PY=126,0	N=46; PY=93,7	N=94; PY=219,6
<i>ENVISION</i> (Kuter 2023)	Zakażenie dróg moczowych	1 (2,1)	1 (2,2)	2 (2,1)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
<i>ENVISION</i> (Kuter 2023)	Przewlekła choroba nerek	2 (4,2)	0 (0,0)	2 (2,1)
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych				
<i>ENVISION</i> (Kuter 2023)	Podwyższone stężenie homocysteiny we krwi	0 (0,0)	2 (4,3)	2 (2,1)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
<i>ENVISION</i> (Kuter 2023)	Uszkodzenie urządzenia	1 (2,1)	1 (2,2)	2 (2,1)

4.2.5. Zdarzenia niepożądane

Wyniki analizy częstości występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 6 miesięcy wskazują na porównywalną częstość ich występowania w grupie GIW i w grupie kontrolnej. Wniosek ten dotyczy zarówno zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i zdarzeń o ciężkim nasileniu.

Wyraźnie częściej w grupie GIW w porównaniu z grupą BSC raportowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nudności, zaburzenia wątrobowe, zaburzenia nerek oraz przewlekłą chorobę nerek. Z kolei rzadziej wśród chorych leczonych GIW w porównaniu z grupą kontrolną obserwowano gorączkę, ból pleców, niestrawność i niedoczulicę.

Pomimo występowania różnic w częstości występowania wybranych rodzajów zaburzeń należy wskazać, że zasadniczo profil bezpieczeństwa GIW można uznać za akceptowalny i w znacznej mierze porównywalny z obserwowanym w grupie kontrolnej.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 30.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 6 miesięcy (faza DB) badania ENVISION

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
Zdarzenia niepożądane (AE)								
	6 mies.	Ogółem	43 (89,6)	48	37 (80,4)	46	2,09 (0,64; 6,80)	0,09 (-0,05; 0,24)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
ENVISION (Balwani 2020)		AE o ciężkim nasileniu ogółem	8 (16,7)	48	5 (10,9)	46	1,64 (0,49; 5,44)	0,06 (-0,08; 0,20)
		AE prowadzące do zakończenia leczenia	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	7,09 (0,14; 357,50)	0,02 (-0,04; 0,08)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Zakażenie układu moczowego	3 (6,3)	48	6 (13,0)	46	0,44 (0,10; 1,89)	-0,07 (-0,19; 0,05)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Hiponatremia	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	0,13 (0,00; 6,54)	-0,02 (-0,08; 0,04)
Zaburzenia układu nerwowego								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Niedoczulica	0 (0,0)	48	4 (8,7)	46	0,12 (0,02; 0,89)	0,11 (0,01; 1,93)
Zaburzenia żołądka i jelit								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Nudności	13 (27,1)	48	5 (10,9)	46	3,05 (0,99; 9,39)	0,16 (0,01; 0,32)
		Niestrawność	0 (0,0)	48	4 (8,7)	46	0,12 (0,02; 0,89)	0,11 (0,01; 1,93)
		Wymioty	2 (4,2)	48	5 (10,9)	46	0,36 (0,07; 1,94)	-0,07 (-0,17; 0,04)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Zaburzenia wątrobowe	6 (12,5)	48	1 (2,2)	46	6,43 (0,74; 55,65)	0,10 (0,00; 0,21)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Wysypka	3 (6,3)	48	0 (0,0)	46	7,40 (0,75; 72,95)	0,06 (-0,02; 0,14)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Ból pleców	1 (2,1)	48	4 (8,7)	46	0,22 (0,02; 2,08)	-0,07 (-0,16; 0,02)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Zaburzenia związane z nerkami*	7 (14,6)	48	3 (6,5)	46	2,31 (0,63; 8,53)	0,08 (-0,04; 0,20)
		Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	5 (10,4)	48	1 (2,2)	46	3,91 (0,76; 20,29)	0,08 (-0,01; 0,18)
		Przewlekła choroba nerek	5 (10,4)	48	0 (0,0)	46	7,74 (1,29; 46,47)	0,10 (0,01; 0,20)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
		Nefropatia	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	0,13 (0,00; 6,54)	-0,02 (-0,08; 0,04)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia**	12 (25,0)	48	0 (0,0)	46	9,22 (2,76; 30,77)	0,25 (0,12; 0,38)
		Zmęczenie	5 (10,4)	48	2 (4,3)	46	2,56 (0,47; 13,90)	0,06 (-0,04; 0,17)
		Gorączka	1 (2,1)	48	6 (13,0)	46	0,14 (0,02; 1,23)	-0,11 (-0,21; -0,00)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Podwyższony ALT	4 (8,3)	48	1 (2,2)	46	4,09 (0,44; 38,06)	0,06 (-0,03; 0,15)
		Podwyższony AST	3 (6,3)	48	1 (2,2)	46	3,00 (0,30; 29,94)	0,04 (-0,04; 0,12)
		Podwyższone stężenie bilirubiny	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	0,13 (0,00; 6,54)	-0,02 (-0,08; 0,04)
		Podwyższone stężenie gammaglutamyl transferazy	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	7,09 (0,14; 357,50)	0,02 (-0,04; 0,08)
		Podwyższone stężenie enzymów wątrobowych	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	7,09 (0,14; 357,50)	0,02 (-0,04; 0,08)
		Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	7,09 (0,14; 357,50)	0,02 (-0,04; 0,08)
		Obniżony eGFR	3 (6,3)	48	0 (0,0)	46	7,40 (0,75; 72,95)	0,06 (-0,02; 0,14)
		Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	2 (4,2)	48	1 (2,2)	46	1,96 (0,17; 22,34)	0,02 (-0,05; 0,09)
		Podwyższone stężenie sodu we krwi	0 (0,0)	48	1 (2,2)	46	0,13 (0,00; 6,54)	-0,02 (-0,08; 0,04)
		Podwyższone stężenie mocznika we krwi	1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	7,09 (0,14; 357,50)	0,02 (-0,04; 0,08)

*u 5 chorych w grupie GIW odnotowano wystąpienie lub pogorszenie przewlekłej choroby nerek a u 1 chorego z grupy kontrolnej odnotowano wystąpienie nefropatii – wszystkie te przypadki były związane ze wzrostem stężenia kreatyniny i obniżeniem eGFR

**reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły w przypadku podania 7% z 279 dawek GIW, wszystkie wystąpiły w nasileniu łagodnym do umiarkowanego i w żadnym przypadku nie prowadziły do zakończenia terapii

Zdarzenia niepożądane ogółem w czasie do 24 miesięcy odnotowano ogółem u ok. 96% chorych poddanych terapii GIW. Zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim stwierdzono u ok. 29% chorych.

Zdarzeniami niepożądanymi, które wśród chorych leczonych GIW ogółem raportowano najczęściej, tj. z częstością powyżej 30% były reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz nudności.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w fazie OLE badania ENVISION (okres leczenia GIW do 24 mies.)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW/GIW		BSC/GIW		GIW (ogółem)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane (AE)								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Ogółem	47 (97,9)	48	43 (93,5)	46	90 (95,7)	94
		AE o ciężkim nasileniu ogółem	13 (27,1)	48	14 (30,4)	46	27 (28,7)	94
		AE prowadzące do zakończenia leczenia	1 (2,1)	48	2 (4,3)	46	3 (3,2)	94
		AE prowadzące do zakończenia udziału w badaniu	1 (2,1)	48	2 (4,3)	46	3 (3,2)	94
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Zapalenie nosogardzieli	11 (22,9)	48	11 (23,9)	46	22 (23,4)	94
		Zakażenie dróg moczowych	9 (18,8)	48	8 (17,4)	46	17 (18,1)	94
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	6 (12,5)	48	10 (21,7)	46	16 (17,0)	94
		Grypa	5 (10,4)	48	5 (10,9)	46	10 (10,6)	94
Zaburzenia żołądka i jelit								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Nudności	21 (43,8)	48	11 (23,9)	46	32 (34,0)	94
		Wymioty	7 (14,6)	48	8 (17,4)	46	15 (16,0)	94
		Biegunka	7 (14,6)	48	7 (15,2)	46	14 (14,9)	94
		Ból brzucha	7 (14,6)	48	6 (13,0)	46	13 (13,8)	94
		Zaparcia	6 (12,5)	48	4 (8,7)	46	10 (10,6)	94
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	19 (39,6)	48	16 (34,8)	46	35 (37,2)	94
		Zmęczenie	12 (25,0)	48	10 (21,7)	46	22 (23,4)	94
		Ból głowy	12 (25,0)	48	7 (15,2)	46	19 (20,2)	94

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW/GIW		BSC/GIW		GIW (ogółem)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Podwyższone stężenie lipazy	6 (12,5)	48	6 (13,0)	46	12 (12,8)	94
		Wzrost stężenia ALT>3xGGN**	b/d	48	b/d	46	10 (10,6)	94
		Wzrost stężenia ALT>5xGGN**	b/d	48	b/d	46	3 (3,2)	94

*reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły w przypadku podania 6% z 2 152 dawek GIW, wszystkie wystąpiły w nasileniu łagodnym do umiarkowanego i w żadnym przypadku nie prowadziły do zakończenia terapii. Najczęściej obserwowano rumień, świąd, wysypkę, ból i obrzęk w miejscu iniekcji

**wzrost stężenia ALT zasadniczo obserwowano w czasie ok. 3-6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia GIW a następnie ulegał on normalizacji. Żaden chory nie zakończył terapii w związku z zaburzeniami wątroby raportowanymi w okresie OLE

Dane uzyskane z okresu leczenia GIW do 36 miesięcy wskazują na brak wzrostu częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu do okresu do 24 miesięcy.

Zdarzeniami, które odnotowano u chorych leczonych GIW z częstością powyżej 30% były analogicznie jak w okresie do 24 miesięcy reakcje w miejscu iniekcji oraz nudności.

Wyraźny wzrost częstości występowania odnotowano w zakresie wyników badań diagnostycznych dotyczących wątroby, takich jak ALT i AST. Warto jednak podkreślić, że najczęściej wzrosty stężeń tych parametrów nie były wyższe niż 3xGGN.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

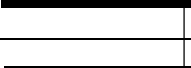
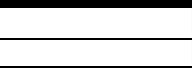
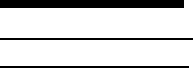
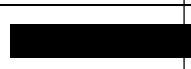
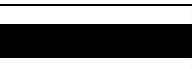
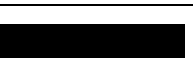
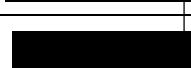
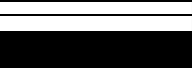
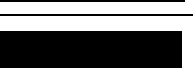
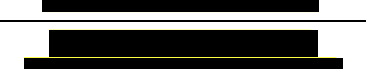
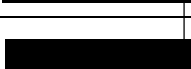
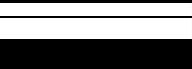
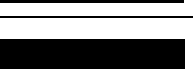
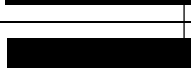
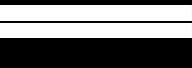
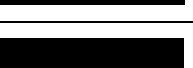
Tabela 32.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w fazie OLE badania ENVISION (okres leczenia GIW do 36 mies.)

Badanie	Punkt końcowy	n (%)		
		GIW/GIW	BSC/GIW	GIW (ogółem)
		N=48; PY=126,0	N=46; PY=93,7	N=94; PY=219,6
Zdarzenia niepożądane ogółem				
ENVISION (Kuter 2023)	AE ogółem	47 (97,9)	44 (95,7)	91 (96,8)
ENVISION (Kuter 2023)	AE prowadzące do przerwania leczenia	2 (4,2)	4 (8,7)	6 (6,4)
ENVISION (Kuter 2023)	AE prowadzące do wycofania zgody na udział w badaniu	2 (4,2)	2 (4,3)	4 (4,3)

Badanie	Punkt końcowy	n (%)		
		GIW/GIW	BSC/GIW	GIW (ogółem)
		N=48; PY=126,0	N=46; PY=93,7	N=94; PY=219,6
██████████ ██████████	██████████████████ ██████████████████	██		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
ENVISION (Kuter 2023)	Zakażenie dróg moczowych	10 (20,8)	10 (21,7)	20 (21,3)
ENVISION (Kuter 2023)	Zakażenie górnych dróg oddechowych	7 (14,6)	12 (26,1)	19 (20,2)
ENVISION (Kuter 2023)	Zapalenie nosogardzieli	14 (29,2)	11 (23,9)	25 (26,6)
██████████ ██████████	██████████████████	██		
██████████ ██████████	██████████████████████████████████████	██		
██████████ ██████████	██████████████████	██		
ENVISION (Kuter 2023)	Grypa	5 (10,4)	5 (10,9)	10 (10,6)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
██████████ ██████████	██████████████████████████████████████	██		
	██████████████████████████████████████	██		
	██████████████████████████████████████ ██████████	██		
	██████████████████████████████████████ ██████████	██		
	██████████████████████████████████████	██		
Zaburzenia żołądka i jelit				
ENVISION (Kuter 2023)	Nudności	22 (45,8)	13 (28,3)	35 (37,2)
ENVISION (Kuter 2023)	Wymioty	7 (14,6)	9 (19,6)	16 (17,0)
ENVISION (Kuter 2023)	Ból brzucha	7 (14,6)	8 (17,4)	15 (16,0)
ENVISION (Kuter 2023)	Biegunka	8 (16,7)	7 (15,2)	15 (16,0)
ENVISION (Kuter 2023)	Zaparcia	6 (12,5)	4 (8,7)	10 (10,6)
██████████ ██████████	██████████████████████████████████████ ██████████████████████████████████████	██		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
ENVISION (Kuter 2023)	Ból pleców	7 (14,6)	6 (13,0)	13 (13,8)

Badanie	Punkt końcowy	n (%)		
		GIW/GIW	BSC/GIW	GIW (ogółem)
		N=48; PY=126,0	N=46; PY=93,7	N=94; PY=219,6
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
ENVISION (Kuter 2023)	Zmęczenie	12 (25,0)	13 (28,3)	25 (26,6)
ENVISION (Kuter 2023)	Ból głowy	13 (27,1)	7 (15,2)	20 (21,3)
ENVISION (Kuter 2023)	Liczba ISR ogółem^, w tym:	20 (41,7)	17 (37,0)	37 (39,4)
ENVISION (Kuter 2023)	Gorączka	6 (12,5)	6 (13,0)	12 (12,8)

Badanie	Punkt końcowy	n (%)		
		GIW/GIW	BSC/GIW	GIW (ogółem)
		N=48; PY=126,0	N=46; PY=93,7	N=94; PY=219,6
ENVISION (Kuter 2023)	Astenia	5 (10,4)	5 (10,9)	10 (10,6)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
				
				
				
				
				
				
				
				
				
				
				
ENVISION (Kuter 2023)	Podwyższone stężenie lipazy	7 (14,6)	6 (13,0)	13 (13,8)
				
				
				
				
				
				
				
				
				

[illegible]

Badanie	Punkt końcowy	n (%)		
		GIW/GIW	BSC/GIW	GIW (ogółem)
		N=48; PY=126,0	N=46; PY=93,7	N=94; PY=219,6
ENVISION (Kuter 2023)**	ALT >3x GGN	b/d	b/d	10 (10,6)
	ALT >5x GGN	b/d	b/d	3 (3,2)

*uwzględniono wszystkie zdarzenia niepożądane w ramach terminu „reakcje w miejscu wstrzyknięcia wysokiego poziomu” (ang. *high-level injection site reactions*) wg MedDRA

**podwyższenie stężenia ALT występowało zazwyczaj po 3. do 6. miesiącach od rozpoczęcia leczenia GIW i ustępowało z czasem

^reakcje miały nasilenie głównie łagodne lub umiarkowane. Najczęstszymi objawami były rumień, ból, świąd, wysypka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia

W czasie leczenia GIW do 36 miesięcy odnotowano relatywnie niewielki wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu względem okresu do 24 miesięcy. U około połowy chorych zdarzenia te zostały uznane za związane z leczeniem.

Poszczególne zaburzenia analizowane w ramach tej kategorii były raportowane u nie więcej niż 4 chorych. Najczęściej wstępującym zdarzeniem niepożądany o ciężkim nasileniu były nudności.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu w fazie OLE badania *ENVISION* (okres leczenia GIW do 36 mies.)

Badanie	Punkt końcowy	n (%)		
		GIW/GIW	BSC/GIW	GIW (ogółem)
		N=48; PY=126,0	N=46; PY=93,7	N=94; PY=219,6
Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem				
ENVISION (Kuter 2023)	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem	17 (35,4)	18 (39,1)	35 (37,2)
Działania niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem				

4.2.6. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Zdarzeniami niepożądanymi analizowanymi w czasie 6 miesięcy jako zdarzenia szczególnego zainteresowania były zaburzenia wątrobowe, zaburzenia nerek oraz podwyższone stężenie kreatyniny lub obniżony eGFR. Zdarzenia te raportowano częściej w grupie chorych leczonych GIW w porównaniu z grupą kontrolną, jednak odsetki chorych, u których one wystąpiły wynosiły poniżej 15%.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 34.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w czasie 6 miesięcy (faza DB) badania ENVISION

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Zaburzenia wątrobowe	6 (12,5)	48	1 (2,2)	46	6,43 (0,74; 55,65)	0,10 (0,00; 0,21)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Zaburzenia nerek	7 (14,6)	48	3 (6,5)	46	2,31 (0,63; 8,53)	0,08 (-0,04; 0,20)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych								
ENVISION (Balwani 2020)	6 mies.	Podwyższone stężenie kreatyniny lub obniżony eGFR	7 (14,6)	48	2 (4,3)	46	3,76 (0,74; 19,13)	0,10 (-0,01; 0,22)

Analiza tych zdarzeń w fazie OLE w czasie do 24 miesięcy wskazuje na wzrost częstości ich występowania u chorych kontynuujących leczenie GIW, jak również wzrost częstości ich występowania u chorych, u których dokonano zmiany terapii z BSC na GIW.

Warto jednak podkreślić, że u chorych leczonych GIW ogółem częstość występowania analizowanych zaburzeń wynosiła poniżej 20% w przypadku zaburzeń wątroby i poniżej 23% w przypadku zaburzeń nerek.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w fazie OLE badania ENVISION (okres leczenia GIW do 24 mies.)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW/GIW		BSC/GIW		GIW (ogółem)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Zaburzenia wątrobowe*	9 (18,8)	48	8 (17,4)	46	17 (18,1)	94
Zaburzenia nerek i dróg moczowych								
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Zaburzenia związane z nerkami ogółem**	12 (25,0)	48	9 (19,6)	46	21 (22,3)	94
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych								

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW/GIW		BSC/GIW		GIW (ogółem)	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
ENVISION (Ventura 2022)	do 24 mies.	Podwyższone stężenie kreatyniny lub obniżony eGFR	13 (27,1)	48	8 (17,4)	46	21 (22,3)	94

*wszystkie przypadki wystąpiły w nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, większość stanowiły przypadki wzrostu stężenia aminotransferazy

**większość przypadków wystąpiła w nasileniu od łagodnego do umiarkowanego i w żadnym przypadku nie prowadziły do zakończenia leczenia. Najczęściej obserwowano wzrost stężenia kreatyniny i/lub redukcję eGFR

Analiza zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w fazie OLE w czasie do 36 miesięcy wskazuje zbliżone częstości ich występowania jak w analizie śródkresowej.

W tabeli poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

Tabela 36.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w fazie OLE badania ENVISION (okres leczenia GIW do 36 mies.)

Badanie	Punkt końcowy	n (%)		
		GIW/GIW	BSC/GIW	GIW (ogółem)
		N=48; PY=126,0	N=46; PY=93,7	N=94; PY=219,6
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania				
ENVISION (Kuter 2023)	AE wątrobowe*	9 (18,8)	9 (19,6)	18 (19,1)
	AE nerkowe**	12 (25,0)	9 (19,6)	21 (22,3)^
	Zwiększone stężenie homocysteiny we krwi***	6 (12,5)	9 (19,6)	15 (16,0)^^^

*obejmowało wszystkie zdarzenia niepożądane w tym zaburzenia wątroby związane z lekiem wg standaryzowanego zapytania MedDRA

**obejmowało wszystkie zdarzenia niepożądane związane z przewlekłą chorobą nerek wg standaryzowanego zapytania MedDRA

***obejmowało zdarzenia niepożądane związane ze zwiększonym stężeniem homocysteiny we krwi lub hiperhomocysteinemią

^żadne ze zdarzeń niepożądanych ze strony nerek nie doprowadziło do przerwania leczenia; Niewielkie spadki szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej obserwowane wkrótce po rozpoczęciu leczenia GIW ustabilizowały się w miesiącach od 12. do 26., a średnie zmiany szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej pozostały stabilne u większości chorych w czasie OLE

^^u 2 z tych chorych wzrosty homocysteiny uznano za związane z leczeniem. Na poziomie populacji leczenie GIW doprowadziło do wzrostu stężenia homocysteiny w osoczu, bez postępującego wzrostu stężenia homocysteiny w osoczu w czasie

4.3. Ocena skuteczności – wyniki badania RWE

Celem badania *Kubisch 2024* była ocena skuteczności stosowania GIW u chorych z ostrym i przewlekłym AIP, odpowiadających niewystarczająco na obecne terapie.

Skuteczność GIW została oceniona na podstawie badania *Kubisch 2024* względem następujących punktów końcowych:

- AAR;
- odpowiedź biochemiczna;
- sukces kliniczny¹¹;
- zmęczenie;
- jakość życia chorych.

W ramach analizy uzupełniającej, w Załączniku 8.2 przedstawiono dodatkowo dane z retrospektywnej serii przypadków – *Guida 2024*.

4.3.1. AAR

Średnia (SD) całkowitego rocznego współczynnika napadów (AAR) uległa poprawie z wartości 2,9 (0; 12,0) do wartości 0,45 (0; 3,0) ($p < 0,01$). Co więcej, w analizie dla podgrup 3.–4. wykazano, że AAR podczas leczenia GIW był również istotnie niższy niż historyczny AAR ($p < 0,05$). Podobna tendencja, tj. redukcja AAR była również widoczna w grupach 1.–2., ale różnica nie była statystycznie istotna ($p = 0,0503$). Dane te sugerują, że GIW może łagodzić nawrót objawów ostrej porfirii u chorych z odrębnymi fenotypami AIP, zgodnymi z klasyfikacją Ipnnet.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabelach.

¹¹ Określany przez lekarzy sukces kliniczny opierał się na uzyskaniu odpowiedzi biochemicznej ($< 2 \times \text{GGN}$), tolerancji GIW i ocenie objawów porfirii i był przedstawiony w skali od 1. do 5. (odpowiednio 1 = słaby, 2 = niezadowolający, 3 = zadowolający, 4 = dobry i 5 = bardzo dobry). Na koniec badania przeprowadzono wywiady kontrolne z chorymi, w których oceniano ich postrzeganie sukcesu klinicznego, wyrażone w skali od 1. do 5. (odpowiednio 1 = słabe, 2 = niezadowolające, 3 = zadowolające, 4 = dobre i 5 = bardzo dobre)

Tabela 37.

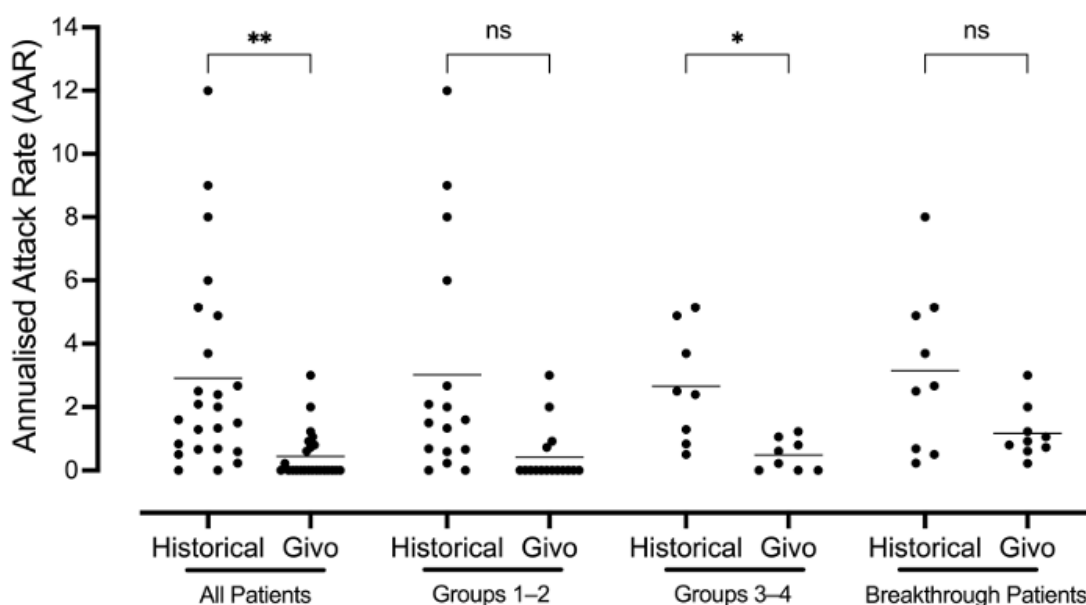
Całkowity roczny współczynnik napadów w badaniu *Kubisch 2024*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW		IS*
			Średnia (zakres)	N	
<i>Kubisch 2024</i>	6 mies.	Całkowity roczny współczynnik napadów	0,45 (0; 3,0)	28	TAK p < 0,01

*IS podano dla różnicy względem wartości początkowej

Rysunek 32.

Częstość występowania AAR u chorych z odrębnymi fenotypami porfirii



Historyczny AAR porównano z AAR po podaniu GIW po 6 miesiącach u chorych z fenotypowo odrębnymi chorobami AIP podzielonymi na cztery grupy zgodnie z definicjami Ipnct. Definicje grup: „Wszyscy chorzy” (N = 24, na podstawie dostępności danych historycznych); Grupa 1 — „Sporadyczne ataki” (N = 11) i Grupa 2 — „Objawowy wysoki poziom wydalania” (N = 5), Grupa 3 — „Profilaktyczny hem” (N = 4) i Grupa 4 — „Nawracające ataki” (N = 4). Paradoksalnie chorzy z grup 1.–2. wykazują wysoki średni AAR z powodu liczby ataków w ich całkowitej historii choroby (>24 miesiące przed rozpoczęciem leczenia GIW), niezależnie od ich klasyfikacji Ipnct wykorzystującej przedział czasowy 2 lat. „Chorzy z przełomem” to podgrupa chorych doświadczających objawów napadu porfirii podczas stosowania GIW po 6 miesiącach (N = 9). Istotność statystyczna została oceniona za pomocą jednokierunkowej analizy wariancji z testem Dunnetta dla wielokrotnych porównań
** = p < 0,01, * = p < 0,05 (średni historyczny AAR vs. średni AAR GIW), ns (nieistotne, p > 0,05)

Źródło: publikacja *Kubisch 2024*

Łącznie ok. 96% chorych nie miało ataków w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia GIW, a w późniejszym okresie obserwacji 65,3% chorych zgłosiło złagodzenie objawów.

Dostępne informacje dla 25 chorych ujawniły, że 36% z nich doświadczyło co najmniej jednego ostrego ataku przełomowego podczas terapii GIW. Tylko 5 chorych doświadczyło więcej niż

jednego ostrego ataku. Co ważne, żaden z ataków przełomowych nie był ciężki, a 3 chorych zgłosiło się do szpitala w celu dożylnego podania glukozy lub hemu. Żaden chory nie wymagał leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej.

Szczegółowe dane podano poniżej.

Tabela 38.
Częstość występowania ataków w badaniu *Kubisch 2024*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW	
			n (%)	N
<i>Kubisch 2024</i>	6 mies.	Brak ataków	27 (96,4)	28
	6.-36. miesiące	Co najmniej 1 atak przełomowy	9 (36,0)*	25
		>1 epizod ostry	5 (20,0)**	

*udokumentowano profile biochemiczne po ataku pięciu z tych chorych, wykazując zwiększone stężenie ALA i PBG w moczu w okresie obserwacji (6–36 miesięcy). Co znamienne, stężenie PBG u wszystkich pięciu chorych przekroczyły czterokrotnie GGN po pierwszym ataku przebijającym. Przed wystąpieniem pierwszego ataku przebijającego pod wpływem GIW u 2 chorych nie zaobserwowano zmniejszenia stężenia PBG < 4 GGN po 6 miesiącach. Ponadto analiza sparowana wykazała, że u chorych, u których wystąpił atak przełomowy leczenie GIW nie poprawiło znacząco ich AAR, pomimo tendencji do poprawy (średnia historyczna AAR 3,15 (zakres 0,23; 8,0) w porównaniu ze średnią AAR w trakcie leczenia: 1,18 (zakres 0,22;3,0), $p > 0,05$

**3 z tych chorych otrzymywało profilaktyczną terapię heminą regularnie przed rozpoczęciem leczenia GIW (Profilaktyczne leczenie hemem, Grupa 3.)

4.3.2. Odpowiedź biochemiczna

Po 3 i po 6 miesiącach terapii GIW (2,5 mg/kg) u wszystkich chorych stężenie ALA wynosiło <2x GGN, a 75% chorych wykazywało prawidłowe stężenie ALA (<2,66 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$).

Po 6 miesiącach terapii GIW (2,5 mg/kg) u około 60% chorych stężenie PBG wynosiło <2x GGN, przy czym 8 chorych (28%) wykazywało prawidłowe stężenie PBG po 6 miesiącach. U 11 chorych stosujących GIW stężenie PBG przekroczyło 4 x GGN (>4,04 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ Cr).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 39.

Częstość występowania odpowiedzi biochemicznej w badaniu *Kubisch 2024*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW	
			n (%)	N
<i>Kubisch 2024</i>	3 mies.	Stężenie ALA <2 x GGN (<5,32 μmol/mmol Cr)	28 (100,0)	28
	6 mies.	Prawidłowe stężenie ALA (<2,66 μmol/mmol)	21 (75,0)	
	3 mies.	Stężenie PBG >4 x GGN (>4,04 μmol/mmol Cr)	9 (32,1)	
	6 mies.	Stężenie PBG <2 x GGN (<5,32 μmol/mmol Cr)	17 (60,7)	
		Prawidłowe stężenie PBG	8 (28,6)	
		Stężenie PBG >4 x GGN (>4,04 μmol/mmol Cr)	11 (39,3)	

Po trzech miesiącach leczenia GIW zaobserwowano statystycznie istotny spadek stężenia ALA i PBG względem wartości początkowej ($p < 0,0001$).

Odnotowano dalszą istotną redukcję ALA między miesiącami 3. i 6. (z 3,0 (2,2) μmol/mmol Cr do 2,3 (0,8) μmol/mmol Cr; $p < 0,05$).

Po trzech miesiącach leczenia GIW średnia (SD) wartość PBG wynosiła 4,7 (6,5) μmol/mmol Cr. Po 6 miesiącach odnotowano utrzymującą się redukcję PBG w stosunku do wartości początkowej, $p < 0,001$).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

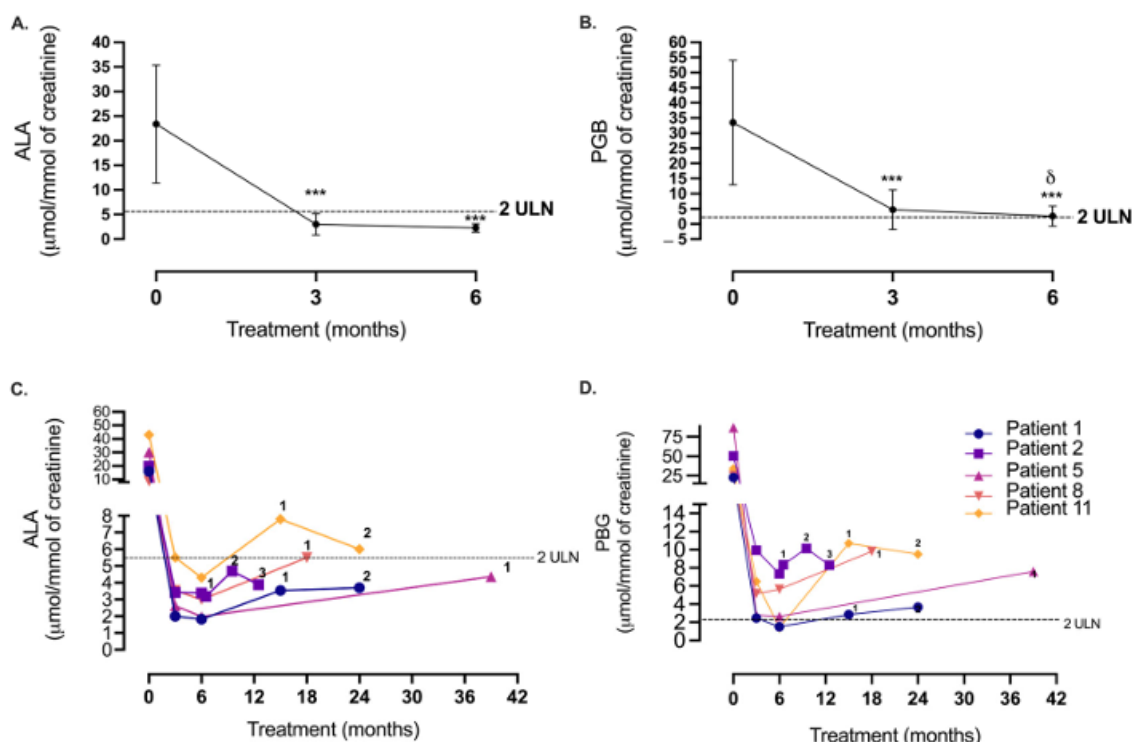
Tabela 40.

Stężenie ALA i PBG w badaniu *Kubisch 2024*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW	
			Średnia (SD)	N
<i>Kubisch 2024</i>	3 mies.	Stężenie ALA [μmol/mmol Cr]	3,0 (2,2)	28
	6 mies.		2,3 (0,8)	
	3 mies.	Stężenie PBG [μmol/mmol Cr]	4,7 (6,5)	

Rysunek 33.

Średnie stężenie ALA i PBG oraz indywidualna odpowiedź biochemiczna*



*mierzone po podaniu GIW i przedstawiono jako średnia $\pm$ SD ($\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreatyniny) w 0. miesiącu (wartość wyjściowa), 3. miesiącu i 6. miesiącu leczenia. Linie przerywane (----) oznaczają progi biochemiczne (2 x GGN: PBG 2,02 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreatyniny; 2 x GGN: ALA 5,32 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreatyniny). Istotność statystyczną oceniano za pomocą testu t [*** = $p < 0,0001$ (w porównaniu do wartości wyjściowych), $\delta = p < 0,05$ (3 miesiące vs 6 mies.)]. Na rys. C i D przedstawiono kolejne zdarzenia (1., 2. i 3.) występujące po objawach porfirii przełomowej w czasie leczenia GIW w okresie obserwacji (miesiące). Dziewięciu chorych zgłaszało objawy zdefiniowane jako przełomowe, a parametry biochemiczne odnotowano wśród 5 z nich. Udało się udokumentować profile biochemiczne pięciu chorych po ataku, wykazując zwiększone stężenie ALA i PBG w moczu w okresie obserwacji (6.–36. mies.). Co znamienne, stężenie PBG u wszystkich pięciu chorych przekroczyły czterokrotnie GGN po pierwszym ataku (Rys. C, D). Przed wystąpieniem pierwszego ataku przełomowego po podaniu GIW u dwóch chorych nie zaobserwowano zmniejszenia stężenia PBG < GGN po 6 miesiącach (chorzy 2. i 8., rycina D)

Źródło: publikacja Kubisch 2024

4.3.2.1. Odpowiedź biochemiczna w podgrupach

Leczenie GIW jest podobnie skuteczne w redukcji metabolitów w moczu ALA i PBG u chorych z AIP o odmiennym fenotypie.

U chorych ze wszystkich podgrup AIP zaobserwowano podobną poprawę odpowiedzi biochemicznej po 6 miesiącach terapii GIW z medianą krotności zmniejszenia stężenia w porównaniu z wartością początkową:

- ALA: 11,03 (grupa 1.–2.) w porównaniu z 9,4 (grupa 3.–4.; $p > 0,05$);
- PBG: 15,5 (grupa 1.–2.) w porównaniu z 13,8 (grupa 3.–4.; $p > 0,05$).

Nie odnotowano różnic istotnych między grupami ($p > 0,05$).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 41.

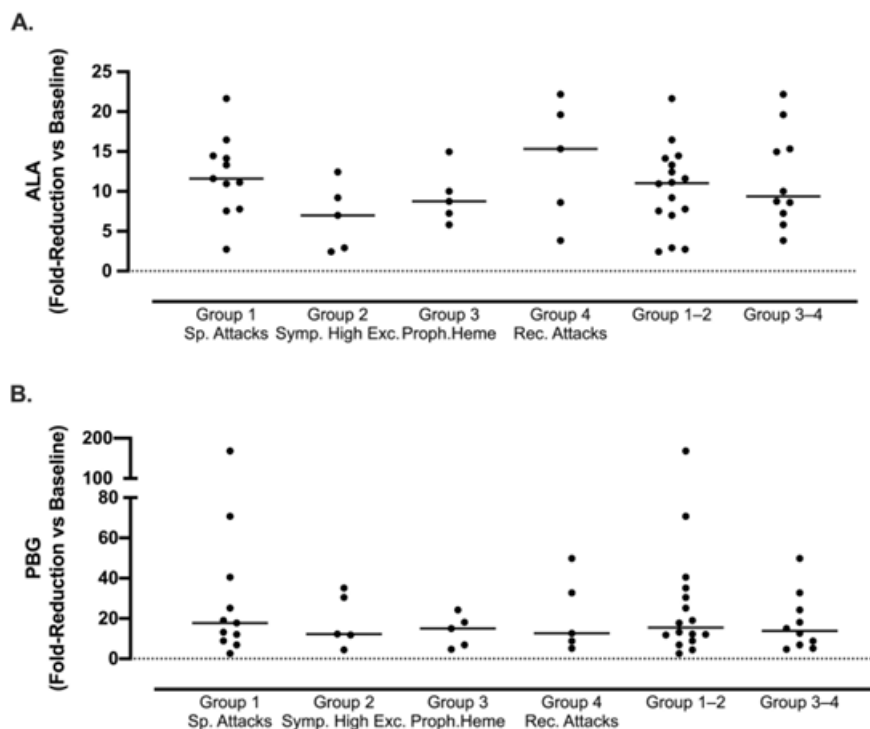
Poprawa odpowiedzi biochemicznej w badaniu *Kubisch 2024* – analiza w podgrupach

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIW	
				Mediana (zakres)	N*
<i>Kubisch 2024</i>	6 mies.	Krotność zmniejszenia stężenia ALA w porównaniu z wartością początkową	Grupa 1.–2.	11,03 (2,4; 21,6)	16
			Grupa 3.–4.	9,4 (3,8; 22,2)	10
		Krotność zmniejszenia stężenia PBG w porównaniu z wartością początkową	Grupa 1.–2.	15,5 (2,5; 168,3)	16
			Grupa 3.–4.	13,8 (4,6; 35,1)	10

*2 chorych wycofało się z leczenia GIW w 3. miesiącu głównie podając jako powód przytłaczające zmęczenie i nie zostało uwzględnionych w analizie

Rysunek 34.

Porównanie redukcji (krotności redukcji) stężenia (A) ALA i (B) PBG w moczu u chorych z AIP o odmiennym fenotypie, podzielonych na cztery grupy zgodnie z definicjami Ipnnet



Wyniki po 6 miesiącach leczenia GIW u 26 chorych na AIP. Definicje grup: Grupa 1 — Sporadyczne ataki (N = 11), Grupa 2 — Objawowy wysoki poziom wydalania (N = 5), Grupa 3 — Profilaktyczny Hem (N = 5) i Grupa 4 — Nawracające ataki (N = 5). Fenotypy przedstawiono oddzielnie i zbiorczo jako Grupa 1–2 (N = 16) i 3–4 (N = 10), aby wykazać skuteczność u chorych (Grupa 1–2), którzy do tej pory zostali wykluczeni z leczenia GIW w innych badaniach porfirii ze względu na sporadyczny charakter ich ataków lub przewlekłe objawy. Wartości wyrażono jako krotność redukcji w stosunku do stężeń wyjściowych. Wyższe wartości wskazują na większą redukcję ALA/PBG. Istotność statystyczną oceniono za pomocą jednokierunkowej analizy wariancji z testem wielokrotnych porównań Tukeya ($p > 0,05$). Dwóch chorych wycofało się z leczenia GIW w 3. miesiącu głównie podając jako powód przytłaczające zmęczenie i nie zostało uwzględnionych w analizie

Źródło: publikacja Kubisch 2024

4.3.3. Sukces kliniczny

Określany przez lekarzy sukces kliniczny opierał się w badaniu na uzyskaniu odpowiedzi biochemicznej ($<2 \times$ GGN), tolerancji GIW i ocenie objawów porfirii i był przedstawiony w skali od 1. do 5. (odpowiednio 1. = słaby, 2. = niezadowolający, 3. = zadowolający, 4. = dobry i 5. = bardzo dobry). U 75% chorych leczonych GIW odnotowano sukces kliniczny.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 42.

Częstość występowania sukcesu klinicznego w badaniu *Kubisch 2024*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW	
			n (%)	N
<i>Kubisch 2024</i>	3 mies.	Sukces kliniczny	21 (75,0)*	28

*średnia (SD) oceny 3,8 ($\pm 1,3$) na 5. Dwóch chorych (7,1%) wycofało się z leczenia GIW po 3 miesiącach, podając jako powód przytłaczające zmęczenie. Kolejnych trzech chorych nadal cierpiało na przewlekłe objawy porfirii podczas terapii GIW, pomimo że u 2 osiągnęło doskonałą odpowiedź biochemiczną. Jeden długoletni chory (czas trwania leczenia 62 miesiące) przerwał stosowanie GIW i wznowił leczenie w dawce 50% później po 6 miesiącach, zgłaszając zmniejszenie skurczów mięśni, wcześniej nasilonych przez skutki uboczne wywołane przez GIW. Ponadto, inny chory zgłosił dysfagię, rozpoznaną jako achalazja, która ustąpiła po zaprzestaniu przyjmowania GIW. W konsekwencji, ponowne pojawienie się objawów porfirii skłoniło chorego do ponownego rozpoczęcia przyjmowania GIW w dawce równej 50–75% dawki rejestracyjnej, co doprowadziło do łatwiejszej do opanowania dysfagii i pomyślnej kontynuacji leczenia.

4.3.3.1. Ocena sukcesu klinicznego przez chorego i lekarza

Chorzy po zastosowaniu leczenia GIW zostali poproszeni o ocenę własnej satysfakcji klinicznej. Większość z nich uznała swój wynik kliniczny za bardzo dobry (69,6% chorych) lub dobry (17,4% chorych).

Szczegółowe dane pokazano poniżej.

Tabela 43.

Częstość występowania poszczególnych ocen satysfakcji klinicznej przez chorego w badaniu *Kubisch 2024*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW	
			n (%)	N
Ocena satysfakcji klinicznej				
Kubisch 2024	b/d	Bardzo dobry wynik kliniczny	16 (69,6)	23*
		Dobry wynik kliniczny	4 (17,4)	
		Zadowolający wynik kliniczny	1 (4,3)**	
		Mniej niż zadowolający wynik kliniczny	2 (8,7)	

*liczba chorych poproszonych o ocenę

**chory ocenił swój wynik jako „zadowolający”, przekazując jedno życzenie: „być zdrowym”

W dużej mierze chorzy zgłaszali podobne, pozytywne wyniki w porównaniu z oceną lekarza (odpowiednio średnia ocena dobra vs zadowoląco-dobra), a różnica między tymi ocenami była wg autorów była nieistotna statystycznie ($p > 0,05$). Ocena lekarzy wskazywała na mniejszą korzyść przy ocenie lekarza we wszystkich podgrupach AIP, przy czym najbardziej widoczna różnica między opinią chorego a opinią lekarza występowała w grupach 3.–4.

($p = 0,09$). W związku z tym możliwe jest, że leczenie GIW zapewniło w tej podgrupie większą satysfakcję z korzyści klinicznych postrzeganą przez chorego, niż tę wskazaną przez lekarza.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 44.

Średnia ocena satysfakcji klinicznej przez chorego i lekarza w badaniu *Kubisch 2024*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW	
			Średnia (SD)	N
Ocena satysfakcji klinicznej				
Kubisch 2024	6 mies.	Ocena wg chorych	4,43 (1,07)^	23*
		Ocena wg lekarza	3,85 (1,35)^^	27**

^{*}liczba chorych poproszonych o ocenę

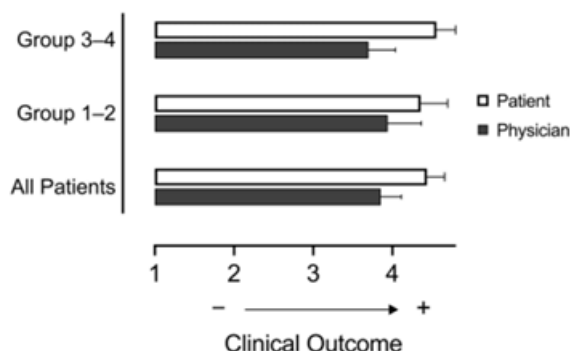
^{**}liczba chorych, dla których wynik był oceniany przez lekarza

[^]dobry

^{^^}zadowolająco-dobry

Rysunek 35.

Ocena sukcesu klinicznego wg chorych i lekarzy w trakcie leczenia GIW w badaniu *Kubisch 2024**



Wynik kliniczny mierzono w skali od 1 do 5 zgłaszanej przez chorego lub lekarza (1. = słaby, 2. = niezadowolający, 3. = zadowolający, 4. = dobry, 5. = bardzo dobry). Dane przedstawiono łącznie: wszyscy chorzy (N = 23) lub w podgrupach: grupa 1.–2. (N = 14), grupa 3.–4. (N = 9), vs ocena lekarza (N = 27). Istotność statystyczną oceniono za pomocą dwukierunkowej analizy wariancji z wielokrotnymi porównaniami ($p > 0,05$)

Źródło: publikacja *Kubisch 2024*

4.3.4. Zmęczenie

Okolo 40% chorych odczuwało umiarkowane zmęczenie po 3 miesiącach leczenia GIW, jednak po 6 miesiącach leczenia odsetek ten się zmniejszył do 20% chorych, a aż 66% chorych zgłosiło brak zmęczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 45.

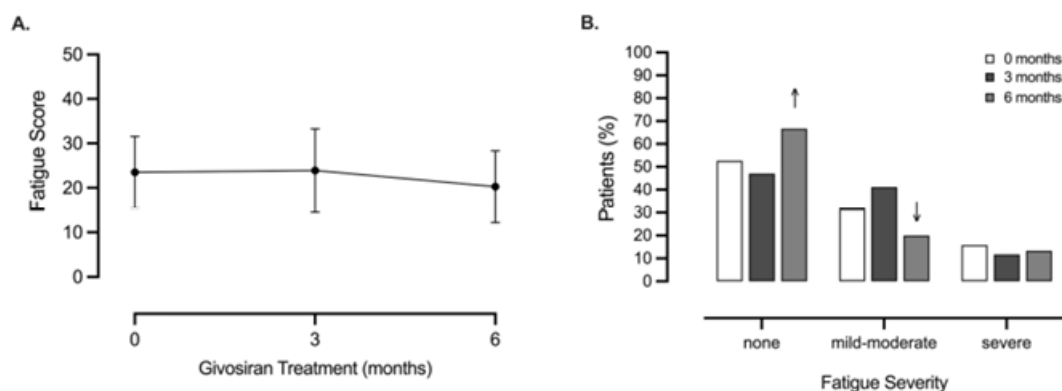
Częstość występowania zmęczenia ocenianego w skali FAS w badaniu *Kubisch 2024*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW	
			n* (%)	N
Zmęczenie oceniane w skali FAS				
Kubisch 2024	3 mies.	Umiarkowane zmęczenie	b/d (41,0)	28
	6 mies.	Umiarkowane zmęczenie	b/d (20,0)	b/d
		Brak zmęczenia	b/d (66,0)	b/d

*nie obliczano samodzielnie n przedstawiono jedynie odsetki podane przez autorów

Rysunek 36.

Zmęczenie u chorych z AIP poddawanych leczeniu GIW w badaniu *Kubisch 2024**



*ocena zmęczenia w skali FAS jako całkowity wynik dot. zmęczenia (A) oraz ocena zmęczenia według nasilenia („brak” wynik wg FAS <21 pkt, „łagodne–umiarkowane” wynik wg FAS >22–34 pkt i „ciężkie” wynik wg FAS >35 pkt); wyrażona jako odsetki chorych (B). Wszystkie pomiary zostały ocenione na początku badania (0. mies.), po 3. miesiącach i po 6. miesiącach leczenia GIW (N = 15-19 chorych, część danych utracona w czasie obserwacji). Istotność statystyczną oceniano przy użyciu jednokierunkowej analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami ($p > 0,05$), przy czym strzałki w 6. miesiącu leczenia wskazują korzystną tendencję zmian w analizie zmęczenia w 6. miesiącu leczenia

Źródło: publikacja *Kubisch 2024*

4.3.5. Jakość życia

Wszystkie wskaźniki jakości życia mierzone w kwestionariuszu EQ-5D-5L u chorych uległy poprawie po podaniu GIW, a efekt ten utrzymywał się podczas trwającego leczenia. Istotnej statystycznie poprawie uległo zdrowie psychiczne (poprawa o 38% względem wartości początkowej, $p < 0,0001$) i ból (poprawa o 38% względem wartości początkowej, $p < 0,0001$) i łatwość życia codziennego (poprawa o 30% względem wartości początkowej, $p < 0,001$).

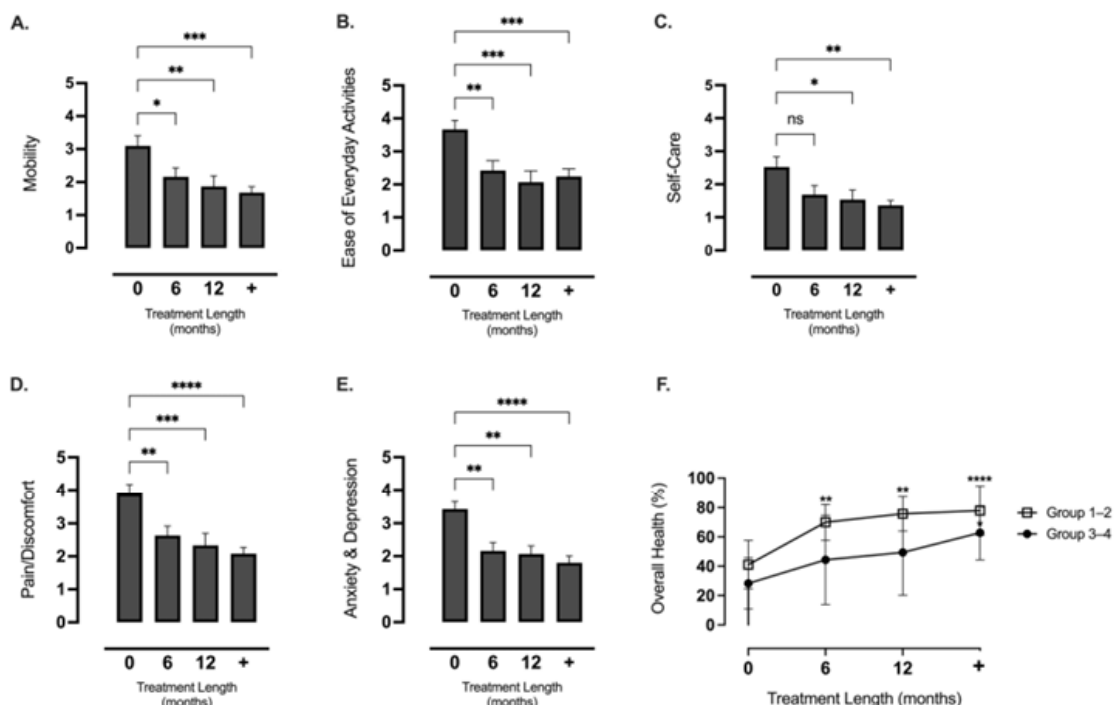
Leczenie GIW spowodowało wyraźną poprawę stanu zdrowia zgłaszanego przez chorych, mierzoną Skalą Zdrowia w kwestionariuszu EQ-5D-5L, również we wszystkich fenotypowo wyodrębnionych podgrupach chorych z AIP. Odnotowano poprawę jakości życia u chorych cierpiących na przewlekłe obciążenie AIP z niewielką liczbą ataków w wywiadzie.

Niewielka różnica między podgrupami sugeruje, że istotna poprawa stanu zdrowia była widoczna po zastosowaniu GIW w krótszym okresie u chorych z grup 1.–2. ($p < 0,01$ po 6 miesiącach) w porównaniu z chorymi z grup 3.–4. ($p < 0,05$ po >12 mies.). Nie odnotowano istotnych różnic między podgrupami w żadnym momencie trwania badania ($p < 0,05$).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 37.

Wpływ leczenia GIW na zgłaszane przez chorych aspekty jakości życia w badaniu *Kubisch 2024**



Oceniano u 18–25 chorych; niektórzy chorzy zostali utraceni z okresu obserwacji. Przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L oceniano w skali od 1. do 5. (1. = najlepszy, 5. = najgorszy wynik): (A) mobilność, (B) Łatwość wykonywania codziennych zadań, (C) Lęk i depresja, (D) Samoopieka lub (E) Ból/dyskomfort; (F) Skala ogólnego stanu zdrowia (postrzegane przez chorego dobre samopoczucie) wyrażona jako procent optymalnego zdrowia (100%) w grupach zbiorczych 1.–2. w porównaniu z 3.–4. (odpowiednio N = 9–16, N = 7–9); na początku badania (0. mies.), po 6 miesiącach, po 12 miesiącach i w ocenie końcowej (+). Istotność statystyczną oceniano za pomocą jednokierunkowej analizy wariancji, stosując test Dunnetta dla wielokrotnych porównań porównujący wszystkie pomiary do wartości wyjściowych (0 miesięcy) (= $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$), ns (nieistotne statystycznie, $p > 0,05$)

Źródło: publikacja *Kubisch 2024*

Tabela 46.
Jakość życia w badaniu *Kubisch 2024*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	GIW		IS**
				Średnia (SD) [%]	N	
<i>Kubisch 2024</i>	6 mies.	Zgłoszone przez chorych wyniki zdrowotne	Ogółem	77,9 (b/d)	b/d	TAK $p < 0,0001$
		Zgłoszone przez chorych wyniki kliniczne	Ogółem	86,9 (b/d)		b/d
		Poprawa stanu zdrowia zgłaszanego przez chorych w Skali Zdrowia w kwestionariuszu EQ-5D-5L względem wartości początkowych	Grupy 1.–2.	77,9 (16,7)		TAK $p < 0,0001^*$
			Grupy 3.–4.	62,8 (18,5)		TAK $p < 0,05^*$

*różnica między grupami 1.–2. a grupami 3.–4. nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$)

**IS podano dla różnicy między wartością początkową a wartością po 6 mies.

4.4. Ocena bezpieczeństwa – wyniki badania RWE

Celem badania *Kubisch 2024* była ocena bezpieczeństwa stosowania GIW u chorych z ostrym i przewlekłym AIP, odpowiadających niewystarczająco na obecne terapie.

W ramach oceny bezpieczeństwa zgłaszano działania i zdarzenia niepożądane.

W ramach analizy uzupełniającej, w Załączniku 8.2 przedstawiono dodatkowo dane z retrospektywnej serii przypadków – *Guida 2024*.

4.4.1. Działania i zdarzenia niepożądane

Działania niepożądane spowodowały niezadowolające wyniki kliniczne u 6 (21,4%) chorych. Dwóch chorych wycofało się z badania z uwagi na nieakceptowalne zmęczenie po narażeniu na GIW stosowany przez 3–4 miesiące. W badaniu nie odnotowano jednak żadnych zagrażających życiu działań niepożądanych.

U wszystkich chorych leczonych GIW stwierdzono podwyższone stężenie homocysteiny w osoczu. Inne najczęściej odnotowywane działania niepożądane GIW w badaniu to skurcze mięśni (ok. 36%) i nudności (29,1%). Rzadziej zgłaszane działania niepożądane obejmowały wg autorów badania zaburzenia snu, przyrost masy ciała, senność i zmniejszoną wydajność.

Zdarzenia niepożądane dotyczące nerek obejmowały wczesny, ale przejściowy umiarkowany wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (30,8% chorych) lub obniżone wskaźniki filtracji kłębuszkowej (11,5% chorych). Łącznie u 15,4% chorych wystąpiło łagodne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AST i/lub ALT < 1,5 GGN), a u kolejnych 7,7% chorych aktywność enzymów wątrobowych uległa dalszemu zwiększeniu (>1,5 x GGN). W badaniu nie wystąpiły żadne epizody zapalenia trzustki. U 1 (3,8%) chorego, wcześniej leczonego profilaktycznie hemem, wystąpiła zakrzepica zatokowo-żylna mózgu.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 47.
Działania i zdarzenia niepożądane w badaniu *Kubisch 2024*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW	
			n (%)	N
Działania niepożądane ogółem				

Badanie	OBS	Punkt końcowy	GIW	
			n (%)	N
Kubisch 2024	6 mies.	Działania niepożądane powodujące niezadowalające wyniki kliniczne	6 (21,4)*	28
		Działania niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	2 (7,1)**	
		Działania niepożądane zagrażające życiu	0 (0,0)	
Działania i zdarzenia niepożądane				
Kubisch 2024	6 mies.	Homocysteinemia	26 (100,0)***	26
		Skurcze mięśni	10 (38,5)	
		Obniżona funkcja nerek [#]	8 (30,8)	
		Nudności	7 (26,9)	
		Aktywność enzymów wątrobowych < 1,5 x GGN	4 (15,4)	
		GFR <30 ml/min	3 (11,5)	
		Aktywność enzymów wątrobowych > 1,5 x GGN	2 (7,7)	
		Zdarzenia naczyniowe	1 (3,8)^	
		Niewydolność nerek	0 (0,0)	
		Zapalenie trzustki	0 (0,0)	

*3 chorych odczuwających działania niepożądane kontynuowało leczenie, ale zmniejszyło miesięczną dawkę GIW do 50–75%, aby lepiej sobie z tym radzić

**2 chorych wycofało się z badania z uwagi na nieakceptowalne zmęczenie po narażeniu na GIW przez 3–4 miesiące. Zmęczenie wywołane GIW pozostało indywidualnym i złożonym działaniem niepożądanym wśród chorych; Decydując się na przerwanie leczenia, 1 chory potwierdził, że „wolałby odczuwać ból od zmęczenia”

***Wszyscy chorzy byli leczeni suplementacją witaminy B6 w celu obniżenia stężenia homocysteiny

[#]w tym wczesne, przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy

[^]zakrzepica zatokowo-żylna mózgu u chorego stosującego wcześniej hem profilaktycznie, zaklasyfikowana jako zdarzenie niepożądane gdyż u chorego stwierdzono palenie tytoniu w wywiadzie i dodatkowe współistniejące choroby naczyniowe

4.5. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka oraz podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Givlaari® przedstawiono na podstawie danych pochodzących z dwóch dokumentów opublikowanych przez EMA:

- 1) EMA EPAR 2020;
- 2) EMA RMP 2024.

Opisy przedstawiono w poniższych rozdziałach.

4.5.1. EMA EPAR 2020

Główne badanie randomizowane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa GIW u chorych z ostrą porfirią wątrobową (badanie *ENVISION*) wykazało, iż terapia z zastosowaniem GIW w dawce 2,5 mg/kg raz na miesiąc spowodowała szybką i istotną statystycznie redukcję (około 75%) pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci wskaźnika AAR w populacji chorych na AIP. Brak ataków zaobserwowano łącznie u 50% chorych w grupie giwosyranu i 17,4% chorych w grupie leczonej BSC. Terapia GIW pozytywnie wpłynęła na redukcję stężenia ALA (o 86% w stosunku do wartości początkowej) i PBG (o 91% w stosunku do wartości początkowej), podczas gdy w grupie BSC, parametry te pozostały względnie na tym samym poziomie i znacznie powyżej normy. W grupie GIW znacząco zmniejszyła się również liczba dni stosowania przez chorych heminy.

Leczenie GIW doprowadziło do znamiennej statystycznie redukcji nasilenia bólu w porównaniu do chorych przyjmujących BSC. Ponadto leczenie GIW doprowadziło do zmniejszenia stosowania opioidowych i nieopiodowych leków przeciwbólowych podczas napadów i pomiędzy nimi. Analizy podgrup przeprowadzono dla pierwszorzędnego punktu końcowego AAR w oparciu o wiek, rasę, region, płeć, BMI i historię choroby. Czynniki te nie miały wpływu na skuteczność giwosyranu. Wykazano również, że efekty te utrzymywały się w otwartej fazie przedłużenia badania.

Częstość zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) związanych z badanym lekiem była większa w grupie leczonej GIW w porównaniu z BSC w badaniu *ENVISION*.

W badaniu I fazy w grupie leczonej GIW w fazie przedłużenia badania wystąpił jeden zgon (z powodu krwotocznego zapalenia trzustki). U 3 z czterech chorych, którzy przegrali udział w badaniu, nastąpiło to z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych (2,7%), a u dziewięciu chorych przerwano terapię GIW z powodu zdarzeń niepożądanych (8,1%). Zdarzenia niepożądane, które najczęściej zgłaszano w grupie otrzymującej GIW w porównaniu z BSC, to reakcja w miejscu wstrzyknięcia (25% vs 0%), nudności (27,1% vs 10,9%), zmęczenie (10,4% vs 4,3%), zwiększenie aktywności ALT (8,3% vs 2,2%), wysypka (6,3% vs 0%), redukcja eGFR (6,3% vs 0%) i przewlekła choroba nerek (10,4% vs 0%). Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustąpiła w trakcie badania.

W trakcie trwania badań dla GIW zgłoszono SAE, w tym jeden przypadek reakcji anafilaktycznej (u chorego z różnymi alergiami i astmą w wywiadzie), jeden zgon z powodu

krwotocznego zapalenia trzustki i jeden przypadek obturacyjnego zapalenia trzustki (u chorych ze złożonym wywiadem chorobowym). Podwyższenie wartości LFT jest znanym, zależnym od dawki zdarzeniem niepożądanym dla związków siRNA, takich jak GIW, których mechanizm działania ukierunkowany jest na wątrobę. Dane z badania *ENVISION* sugerują, że zwiększenie aktywności LFT po leczeniu GIW było częściej obserwowane u chorych z zaburzeniami czynności wątroby lub zwiększeniem aktywności ALT w wywiadzie w porównaniu z chorymi bez zaburzeń czynności wątroby lub zwiększeniem aktywności ALT w wywiadzie. Podobną sytuację zaobserwowano w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z nerkami, które zwykle zgłaszano u osób z istniejącą wcześniej PChN i zmniejszonym eGFR. Nie zaobserwowano wyraźnego wpływu innych czynników wewnętrznych ani zewnętrznych na profil bezpieczeństwa giwosyranu. Ponadto GIW nie powodował istotnych zmian w parametrach hematologicznych ani biochemicznych.

Głównym ograniczeniem obecnych danych dotyczących bezpieczeństwa GIW jest mała liczba chorych, biorących udział w badaniach klinicznych. Jest to spowodowane rzadkością występowania choroby oraz krótkim czasem ekspozycji na GIW. Stosunkowo krótki okres obserwacji i niewielka liczba badanych chorych wprowadzają pewne wątpliwości co do tego, czy wszystkie potencjalne zdarzenia niepożądane zostały uwzględnione w badaniu i czy którekolwiek ze zdarzeń niepożądanych może się powtórzyć lub utrzymywać przez dłuższy czas. Brak jest również danych dotyczących młodzieży (12 –18 lat) lub chorych w wieku >65 lat (ze względu na rzadkie występowanie choroby w tych populacjach), a dane dotyczące chorych z różnymi stadiami niewydolności nerek lub wątroby są niedostępne lub bardzo ograniczone. Mimo niepewności co do bezpieczeństwa giwosyranu w tych subpopulacjach, oczekuje się jednak, że profil bezpieczeństwa GIW będzie podobny we wszystkich grupach wiekowych. Ze względu na obawy dotyczące potencjalnego działania toksycznego na wątrobę, w ChPL Givlaari® zawarte jest ostrzeżenie dotyczące monitorowania aktywności aminotransferaz w surowicy i bilirubiny całkowitej oraz modyfikacji dawki w określonych sytuacjach klinicznych.

Skuteczność kliniczna giwosyranu została wykazana nie tylko pod względem działania farmakodynamicznego, ale co ważniejsze, wykazano korzystny efekt w postaci znamiennej statystycznie redukcji częstości ataków porfirii o ciężkim nasileniu. Oczekuje się, że będzie to miało znaczący wpływ na jakość życia chorych. Ogólny profil bezpieczeństwa giwosyranu uznaje się za akceptowalny i można nim odpowiednio zarządzać za pomocą proponowanych środków minimalizacji ryzyka. Biorąc pod uwagę charakter choroby i brak alternatywnych zatwierdzonych metod leczenia, wykazane korzyści z leczenia giwosyranem przewyższają

ryzyko związane z jego stosowaniem. Długoterminowy wpływ leczenia na bezpieczeństwo chorych z AHP będzie podlegał dalszej ocenie w ramach planowanego badania obserwacyjnego.

Europejska Agencja Leków w dokumencie *EMA EPAR 2020* ocenia ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Givlaari® jako pozytywny.

W niniejszej analizie przedstawiono dane na temat korzyści zdrowotnych uzyskiwanych u chorych leczonych GIW oraz danych dotyczących bezpieczeństwa w znacznie dłuższym okresie obserwacji, tj. do 36 miesięcy. Na podstawie tych danych można wnioskować o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka w przypadku długookresowej terapii GIW.

4.5.2. EMA RMP 2024

W dokumencie *EMA RMP 2024* przedstawiono podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Givlaari®.

Rutynowe środki minimalizowania zidentyfikowanego ryzyka związanego ze stosowaniem produktów leczniczych obejmują:

- dostarczanie szczegółowych informacji, takich jak ostrzeżenia, środki ostrożności i porady dotyczące prawidłowego stosowania, zawarte w ulotce dołączonej do opakowania i ChPL skierowane do chorych i pracowników ochrony zdrowia;
- informacje z ważnymi poradami dotyczącymi opakowania leku;
- informacje o statusie prawnym leku oraz sposobie, w jaki lek jest dostarczany choremu (np. na receptę lub bez).

Oprócz tych środków, informacje o działaniach niepożądanych są zbierane w sposób ciągły i regularnie analizowane, w tym w ramach oceny okresowego raportu o bezpieczeństwie, aby w razie potrzeby można było podjąć natychmiastowe działania.

Istotne zagrożenia związane ze stosowaniem giwosyranu to zagrożenia, które wymagają specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania ryzyka, tak aby produkt leczniczy mógł być stosowany bezpiecznie. Istotne ryzyka można uznać za zidentyfikowane lub potencjalne. Zidentyfikowane zagrożenia to obawy, w przypadku których istnieją wystarczające dowody na związek ze stosowaniem giwosyranu. Potencjalne zagrożenia to obawy, dla których związek ze stosowaniem tego leku

jest możliwy na podstawie dostępnych danych, ale związek ten nie został jeszcze ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego, których obecnie brakuje i które należy zebrać (np. dotyczące długoterminowego stosowania leku).

Lista ważnych zagrożeń i brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Givlaari®:

- ważne zidentyfikowane zagrożenia – brak;
- ważne potencjalne zagrożenia:
 - wpływ na wątrobę;
 - wpływ na nerki;
 - zapalenie trzustki;
 - konsekwencje kliniczne podwyższonego stężenia homocysteiny we krwi, w szczególności zdarzenia zakrzepowo-zatorowe;
- brakujące informacje:
 - długoterminowe bezpieczeństwo (>3 lata);
 - stosowanie u chorych z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim;
 - stosowanie u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek lub dializowanych;
 - stosowanie u kobiet w ciąży lub karmiących piersią oraz wpływ na przebieg ciąży.

4.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Givlaari® [ChPL Givlaari®];
- wpisu w bazie ADRReports [ADR 2025];
- dokumentów FDA [FDA 2024, FDA 2024a, FDA 2024b, FDA 2025];
- rekordu w bazie WHO UMC [WHO UMC 2025].

4.6.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

4.6.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Chorzy z podtypami AHP innymi niż AIP

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u chorych z podtypami AHP innymi niż AIP tj. HCP, VP oraz ADP są ograniczone. Należy to wziąć pod uwagę podczas szacowania indywidualnego stosunku korzyści do ryzyka w wymienionych wyżej rzadkich podtypach AHP.

Reakcja anafilaktyczna

W badaniach klinicznych anafilaksja wystąpiła u jednego chorego, u którego w wywiadzie stwierdzano astmę alergiczną i atopię. Należy monitorować chorego pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych anafilaksji. W razie wystąpienia anafilaksji podawanie produktu leczniczego Givlaari® należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią farmakoterapię.

Wzrost aktywności aminotransferaz

U chorych leczonych giwosyranem obserwowano wzrost aktywności aminotransferaz. Wzrost aktywności aminotransferaz występował najczęściej po upływie od 3 do 5 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Givlaari® 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. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zmniejszonej dawki są ograniczone, zwłaszcza u chorych, 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.

Wzrost stężenia homocysteiny we krwi

U chorych z AHP, niedoborami witamin lub przewlekłą chorobą nerek może występować podwyższone stężenie homocysteiny we krwi. W trakcie leczenia giwosyranem obserwowano przypadki wzrostu stężenia homocysteiny we krwi w porównaniu ze stężeniem przed rozpoczęciem leczenia. Znaczenie kliniczne podwyższonego stężenia homocysteiny we krwi w trakcie leczenia giwosyranem nie jest znane. Jednak wzrost stężenia homocysteiny wiązano wcześniej ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaleca się wykonanie pomiaru stężenia homocysteiny we krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz jego kontrolę w kierunku zmian w trakcie leczenia giwosyranem. U chorych z podwyższonym stężeniem homocysteiny można rozważyć terapię obniżającą stężenie homocysteiny.

Wpływ na czynność nerek

W trakcie leczenia giwosyranem zgłaszano przypadki wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy i zmniejszenia eGFR. W badaniu kontrolowanym placebo mediana wzrostu stężenia kreatyniny w 3. miesiącu wynosiła 6,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,07 mg/dl) i wzrost ten ustępował lub ulegał stabilizacji do 6. miesiąca w trakcie dalszego leczenia giwosyranem w dawce 2,5 mg/kg mc.

U niektórych chorych z chorobą nerek w wywiadzie obserwowano progresję zaburzeń czynności nerek. W tych przypadkach wymagane jest dokładne kontrolowanie czynności nerek w trakcie leczenia.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za wolny od sodu.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania giwosyranu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję wykazały występowanie toksyczności dla matek. Stosowanie produktu leczniczego Givlaari® w okresie ciąży można rozważać, uwzględniając oczekiwane korzyści dla zdrowia kobiety i potencjalne zagrożenia dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy giwosyran przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/ niemowląt. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/ toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie giwosyranu do mleka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Givlaari®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu giwosyranu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykryto wpływu na płodność u samców ani samic.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Givlaari® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniu klinicznym dotyczącym interakcji międzylekowych giwosyran powodował słabą lub umiarkowaną redukcję aktywności niektórych enzymów CYP450 w wątrobie, zwiększając ekspozycję na wymienione poniżej substancje w osoczu:

- CYP1A2: 1,3-krotny wzrost C_{max} oraz 3,1-krotny wzrost $AUC_{0-\infty}$ kofeiny;
- CYP2D6: 2,0-krotny wzrost C_{max} i 2,4-krotny wzrost $AUC_{0-\infty}$ dekstrometorfanu;
- CYP2C19: 1,1-krotny wzrost C_{max} i 1,6-krotny wzrost $AUC_{0-\infty}$ omeprazolu;
- CYP3A4: 1,2-krotny wzrost C_{max} i 1,5-krotny wzrost $AUC_{0-\infty}$ midazolamu;
- CYP2C9: brak wpływu na ekspozycję na losartan.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktów leczniczych będących substratami CYP1A2 lub CYP2D6 w trakcie leczenia produktem leczniczym Givlaari®, ponieważ może on nasilać lub wydłużać ich działanie terapeutyczne bądź zmieniać profil zdarzeń niepożądanych. Należy rozważyć zmniejszenie dawkowania substratów CYP1A2 lub CYP2D6 zgodnie z zatwierdzonymi drukami informacyjnymi tych produktów.

Immunogenność

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i badaniach prowadzonych metodą otwartej próby u 1 ze 111 (0,9%) chorych na AHP w trakcie leczenia giwosyranem pojawiły się przeciwciała przeciwekowe (ADA, ang. *anti-drug antibody*). Miana przeciwciał ADA były niskie i przejściowe, przy czym nie zaobserwowano dowodów na ich wpływ na skuteczność kliniczną, bezpieczeństwo stosowania oraz farmakokinetyczny i farmakodynamiczny profil produktu leczniczego.

4.6.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obserwowane u chorych leczonych giwosyranem to reakcje w miejscu wstrzyknięcia (36,0%), nudności (32,4%) oraz zmęczenie (22,5%). Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do odstawienia produktu leczniczego były podwyższona aktywność aminotransferaz (0,9%) i reakcja anafilaktyczna (0,9%).

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Givlaari®.

Tabela 48.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych giwosyranem

	Giwosyran	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	Reakcja anafilaktyczna	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często
	Zapalenie trzustki	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost aktywności aminotransferaz	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej^	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
	Zmęczenie	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Podwyższone stężenie homocysteiny we krwi#	Często

*w tym świąd, egzema, rumień, wysypka, swędząca wysypka, pokrzywka;

^w tym wzrost stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej, przewlekła choroba nerek (zmniejszenie wartości eGFR), zaburzenia czynności nerek;

#obejmuje nieprawidłowe stężenie homocysteiny we krwi, hiperhomocysteinemię, podwyższone stężenie homocysteiny we krwi

4.6.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Badania kontrolujące czynność wątroby

W badaniu kontrolowanym placebo u 7 (14,6%) chorych leczonych giwosyranem i jednego (2,2%) chorego otrzymującego placebo wystąpił wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) powyżej 3-krotności GGN. U 5 chorych leczonych giwosyranem wzrost

aktywności aminotransferaz ustępował w miarę kontynuacji leczenia dawką 2,5 mg/kg mc. Zgodnie z protokołem w przypadku jednego chorego (z porfirią mieszaną) z aktywnością ALT większą niż 8-krotność GGN przerwano leczenie, a u jednego chorego z aktywnością ALT większą niż 5-krotność GGN leczenie przerwano, a następnie podawanie produktu leczniczego wznowiono w dawce 1,25 mg/kg mc. U obu chorych aktywność ALT uległa normalizacji.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz prowadzonych metodą otwartej próby reakcje w miejscu wstrzyknięcia obserwowano u 36% chorych, przy czym reakcje te były zasadniczo łagodne lub umiarkowane, w większości przemijające i ustępowały bez leczenia. Do najczęściej zgłaszanych objawów należały rumień, ból i świąd. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły w przypadku 7,8% iniekcji i nie doprowadziły do przerwania leczenia. U trzech (2,7%) chorych po podaniu kolejnej dawki wystąpiły pojedyncze, przemijające reakcje przypominające (ang. *recall reactions*) w postaci rumienia w miejscu podania poprzedniego wstrzyknięcia.

4.6.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

Analiza dokumentu FDA wydanego w 2024 roku wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Givlaari® są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- reakcję anafilaktyczną;
- wpływ na czynność wątroby;
- wpływ na czynność nerek;
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia;
- wzrost stężenia homocysteiny we krwi;
- zapalenie trzustki.

4.6.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w komunikacie FAERS

Baza danych systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA zawiera zgłoszenia zdarzeń niepożądanych, zgłoszenia błędów w stosowaniu leków oraz skargi dotyczące jakości produktów, które spowodowały zdarzenia niepożądane, przekazane do FDA. Baza danych została zaprojektowana w celu wsparcia programu nadzoru bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu leków i produktów terapeutycznych pochodzenia biologicznego prowadzonego przez FDA. Struktura informatyczna bazy danych FAERS jest zgodna z międzynarodowymi wytycznymi wydanymi przez Międzynarodową Konferencję ds. Harmonizacji. Zdarzenia niepożądane i błędy w stosowaniu leków są kodowane przy użyciu terminów zawartych w słowniku terminologii medycznej dla działań regulacyjnych [FDA 2024a]

W komunikacie odnalezionym na stronie FDA w kategorii „potencjalny sygnał poważnego zagrożenia / nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa” wskazano dla produktu leczniczego Givlaari® dwa zdarzenia: hiperhomocysteinemię i zapalenie trzustki oraz, że w związku z tym FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych [FDA 2024b].

Do 30 czerwca 2025 roku w bazie FAERS zgłoszono dla giwosyranu łącznie 1 138 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 850 ciężkich zdarzeń (29 zgonów) [FDA 2025].

4.6.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania giwosyranu w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports należały: zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO UMC należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne, oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych giwosyranem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 3.08.2025 r.)	
Zaburzenia żołądka i jelit	45
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	74
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	66
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	78
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	46
Baza WHO (data zbierania danych: 3.08.2025 r.)	
Zaburzenia układu nerwowego	210
Zaburzenia żołądka i jelit	239
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	338
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	465
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	262
Procedury medyczne i chirurgiczne	216
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	247

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z ADR 2025, WHO UMC 2025

5. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- brak pełnej zgodności populacji chorych uczestniczących w badaniu *ENVISION* z populacją zdefiniowaną w *ChPL Givlaari*® – w badaniu nie uczestniczyli chorzy w wieku 12-18 lat oraz w wieku powyżej 65 r.ż.;
 - kryterium włączenia do badania *ENVISION* był wiek chorych od 12 r.ż, jednak w związku z niską częstością występowania AHP w tak młodej populacji, żaden chory w wieku 12-18 lat nie uczestniczył w badaniu. Zgodnie z informacją przedstawioną w *EMA EPAR 2020* populacja chorych w badaniu mimo to jest reprezentatywna. Wynika to z faktu, że dane dotyczące farmakokinetyki wskazują na brak związku pomiędzy ekspozycją na GIW a wiekiem chorych oraz zakłada się, że profil bezpieczeństwa tych chorych będzie zbliżony do obserwowanego w programie badawczym dla GIW;
 - zgodnie z danymi z *EMA EPAR 2020* skuteczność GIW u chorych w wieku powyżej 65 r.ż może być ekstrapolowana na podstawie wyników dla populacji chorych dorosłych w ogóle – dane dotyczące farmakokinetyki wskazują na brak związku pomiędzy ekspozycją na GIW a wiekiem chorych;
- wyniki dla porównania GIW względem BSC dostępne dla relatywnie krótkiego okresu obserwacji (6 miesięcy):
 - po 6 miesiącach leczenia u chorych leczonych GIW odnotowano korzystne efekty zdrowotne. Zasadniczo uniemożliwienie chorym przyjmującym do tej pory BSC podjęcia skutecznego leczenia już po tym okresie byłoby nieetyczne, zwłaszcza w sytuacji, kiedy nie jest dostępna żadna inna niż GIW skuteczna metoda leczenia AHP;
 - argument o zbyt krótkim okresie obserwacji pojawił się w czasie, kiedy nie były jeszcze dostępne wyniki fazy OLE badania *ENVISION* – aktualnie badanie *ENVISION* ma status badania zakończonego i dostępne są wyniki dla pełnych 36 miesięcy trwania badania;

-
- większość chorych uczestniczących w badaniu (ok. 94% chorych) wykazywało typ AIP, jednak CHMP uznał za odpowiednie ekstrapolowanie wyników uzyskanych w tej populacji na chorych z wszystkimi pozostałymi typami AHP
-

6. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej skuteczność i bezpieczeństwo giwosyranu względem BSC w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych u młodzieży w wieku od 12 lat oceniono na podstawie wysokiej jakości badania randomizowanego *ENVISION* oraz jego długookresowej kontynuacji.

Analiza porównawcza została przeprowadzona dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy (faza DB badania). Po zakończeniu fazy DB chorzy z grupy GIW kontynuowali terapię giwosyranem a u chorych z grupy BSC dokonano zmiany terapii na GIW. Długookresowa otwarta faza badania trwała 30 miesięcy. Tym samym całkowity okres leczenia GIW (faza DB i faza OLE) w badaniu *ENVISION* wynosił do 36 miesięcy.

Do analizy włączono także badanie *Kubisch 2024* – badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, obserwacyjne, jednoramienne. Do badania włączono 28 chorych dorosłych z rozpoznaniem AHP i towarzyszącymi objawami wywołanymi przez porfirię, leczonych GIW w latach 2018-2024 w Centrum leczenia Porfirii w Chemnitz (Niemcy), akredytowanym przez Międzynarodową Sieć Porfirii (Ipnet).

Przedstawiono również, dodatkowo, dane z publikacji *Guida 2024*, której celem było zebranie danych klinicznych dotyczących chorych z rozpoznaniem ostrej porfirii przerywanej, leczonych giwosyranem od 2020 roku we Włoszech. Jest to retrospektywna seria 11 przypadków.

6.1. Podsumowanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa – badanie *ENVISION*

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa GIW została przeprowadzona na podstawie kluczowych punktów końcowych, tj.:

- ataków porfirii (w tym roczny wskaźnik ataków porfirii, AAR);
- stężenia ALA w moczu;
- stężenia PBG w moczu;
- stosowania heminy;
- objawów związanych z porfirią (w tym ocena nasilenia bólu w skali BPI-SF, ocena nasilenia zmęczenia w skali BFI-SF, ocena nasilenia nudności);
- jakości życia chorych (np. ocena w skali SF-12 i wg kwestionariusza EQ-VAS);
- profilu bezpieczeństwa.

Faza randomizowana

Wyniki badania *ENVISION* dla porównania GIW względem BSC w czasie 6 miesięcy wskazują na **znamienną statystycznie przewagę analizowanej interwencji w odniesieniu do redukcji wskaźnika AAR** u chorych zarówno na AIP (pierwszorzędowy punkt końcowy), jak i AHP (drugorzędowy punkt końcowy). Wskaźnik AAR był o 74% niższy w grupie GIW w porównaniu z BSC w populacji chorych na AIP oraz odpowiednio o 73% niższy w populacji chorych na AHP. Giwosyran wykazał wyższą skuteczność zarówno w zakresie redukcji wskaźnika ogółem (złożony punkt końcowy), jak i każdego z elementów składowych, tj. hospitalizacji, zastosowania pilnej opieki medycznej i stosowania heminy i.v. w domu.

Wysoka skuteczność GIW w porównaniu z BSC w czasie 6 miesięcy została wykazana również w zakresie **znamiennie statystycznie wyższego odsetka chorych w grupie GIW**, u których **nie odnotowano ataków porfirii** (50% vs 17%).

Korzystne efekty zdrowotne odnotowano w czasie terapii GIW również w odniesieniu do zmian stężenia ALA oraz stężenia PBG w moczu. W przypadku obydwu punktów końcowych wykazano znamienną statystycznie przewagę GIW nad BSC w czasie 6 miesięcy.

Na podstawie wyników badania *ENVISION* wykazano, że GIW jest istotnie statystycznie skuteczniejszy w porównaniu do BSC w zakresie redukcji **nasilenia bólu** w skali BPI-SF w czasie 6 miesięcy. Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy GIW i BSC w czasie 6 miesięcy w odniesieniu do **oceny zmęczenia** w skali BFI-SF. W badaniu *ENVISION* dokonano również analizy **nasilenia nudności**, jednak ze względu na brak spełnienia przez ten punkt końcowy kryteriów testowania hierarchicznego wnioskowanie statystyczne nie było przeprowadzane.

Ocena jakości życia w badaniu *ENVISION* przeprowadzona została na podstawie skali SF-12 (PCS). Ten punkt końcowy również nie spełniał kryteriów testowania hierarchicznego, dlatego wnioskowanie statystyczne nie było przeprowadzane. Należy jednak podkreślić, iż chorzy w grupie GIW uzyskali korzystniejszy wynik w porównaniu do grupy kontrolnej, co świadczy o poprawie ich jakości życia już po 6 miesiącach leczenia. Zaobserwowana poprawa spełnia kryteria istotności klinicznej. Wyniki uzyskane w pozostałych domenach skali SF-12 również wskazują na korzyść kliniczną związaną ze stosowaniem GIW. Szczególnie korzystny efekt uzyskano w domenie oceny bólu fizycznego, funkcjonowania społecznego oraz ograniczeń ról społecznych w związku z zaburzeniami fizycznymi.

W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa wyniki badania *ENVISION* wskazują, że w czasie 6 miesięcy nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu** zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej. **Działania niepożądane** raportowano u pojedynczych chorych leczonych GIW. Nie odnotowano takich zaburzeń u chorych z grupy kontrolnej.

Wyniki analizy częstości występowania **zdarzeń niepożądanych** w czasie 6 miesięcy wskazują na porównywalną częstość ich występowania w grupie GIW i w grupie kontrolnej. Wniosek ten dotyczy zarówno zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i zdarzeń o ciężkim nasileniu. Zdarzeniami niepożądanymi analizowanymi w czasie 6 miesięcy jako **zdarzenia szczególnego zainteresowania** były zaburzenia wątrobowe, zaburzenia nerek oraz podwyższone stężenie kreatyniny lub obniżony eGFR. Zdarzenia te raportowano częściej w grupie chorych leczonych GIW w porównaniu z grupą kontrolną, jednak odsetki chorych, u których one wystąpiły wynosiły mniej niż 15%.

Pomimo występowania różnic w częstości występowania wybranych rodzajów zaburzeń należy wskazać, że **zasadniczo profil bezpieczeństwa GIW można uznać za akceptowalny i w znacznej mierze porównywalny z obserwowanym w grupie kontrolnej.**

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności i bezpieczeństwa z fazy randomizowanej badania *ENVISION*.

Tabela 50.
Podsumowanie wyników skuteczności i bezpieczeństwa – 6 miesięcy badania ENVISION

Punkt końcowy	OBS	GIW	N	BSC	N	IS
OCENA SKUTECZNOŚCI						
Ataki porfirii						
Roczny wskaźnik częstości występowania ataków porfirii u chorych na AIP, średnia (95%CI)	6 mies.	3,2 (2,3; 4,6)	46	12,5 (9,4; 16,8)	43	TAK p<0,001
Roczny wskaźnik częstości występowania ataków porfirii u chorych na AHP, średnia (95%CI)		3,4 (2,4; 4,7)	48	12,3 (9,2; 16,3)	46	TAK p<0,001
Brak ataków porfirii u chorych na AHP, n (%)		24 (50,0)	48	8 (17,4)	46	TAK
Profil biochemiczny						
Stężenie ALA w moczu u chorych na AIP, LSM (SE) [mmol/mol Cr]	6 mies.	4,0 (2,4)	46	23,2 (2,5)	43	TAK p<0,001
Stężenie PBG w moczu u chorych na AIP, LSM (SE) [mmol/mol Cr]		12,9 (4,6)	46	49,1 (5,0)	43	TAK p<0,001

Punkt końcowy	OBS	GIW	N	BSC	N	IS
Stosowanie heminy						
Brak stosowania heminy u chorych na AIP, n (%)	6 mies.	25 (54,3)	46	10 (23,3)	43	TAK
Objawy związane z porfirią						
Najgorszy dobowy wynik w skali oceny zmęczenia (BFI-SF) – średnia zmiana względem wartości początkowej, LSM (SE) [pkt]	6 mies.	-0,5 (0,2)	46	-0,2 (0,2)	43	NIE
Najgorszy dobowy wynik w skali oceny nasilenia nudności – średnia zmiana względem wartości początkowej, LSM (SE) [pkt]		0,1 (0,1)	46	-0,2 (0,2)	43	Nie testowano
Jakość życia						
Ocena jakości życia w skali SF-12 (PCS) względem wartości początkowa, LSM (SE) [pkt]	6 mies.	5,4 (1,2)	46	1,4 (1,2)	43	Nie testowano
OCENA BEZPIECZEŃSTWA						
Zgon, n (%)	6 mies.	0 (0,0)	48	0 (0,0)	46	Nie testowano
Działania niepożądane ogółem, n (%)		2 (4,2)	48	0 (0,0)	46	
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)		10 (20,8)	48	4 (8,7)	46	
Zdarzenia niepożądane , n (%)		43 (89,6)	48	37 (80,4)	46	
AE o ciężkim nasileniu ogółem, n (%)		8 (16,7)	48	5 (10,9)	46	
AE prowadzące do zakończenia leczenia, n (%)		1 (2,1)	48	0 (0,0)	46	
Zaburzenia wątrobowe, n (%)		6 (12,5)	48	1 (2,2)	46	
Zaburzenia nerek, n (%)		7 (14,6)	48	3 (6,5)	46	
Podwyższone stężenie kreatyniny lub obniżony eGFR, n (%)		7 (14,6)	48	2 (4,3)	46	

Faza przedłużona

Po zakończeniu okresu DB, zarówno u chorych kontynuujących terapię GIW (grupa GIW/GIW), jak i u tych, u których dokonano zmiany terapii z BSC na GIW (BSC/GIW) obserwowano wysoką skuteczność analizowanej interwencji.

Wyniki badania *ENVISION* uzyskane w okresie OLE wskazują jednoznacznie na wzrost odsetków chorych, u których **nie było konieczne zastosowanie heminy**. Dotyczy to zarówno chorych, którzy kontynuowali leczenie GIW, jak również chorych, u których po pierwszych 6 miesiącach dokonano zmiany leczenia z BSC na GIW. Odsetek chorych z 0. dniami stosowania heminy podczas fazy OLE wynosił ok. 49% w obu grupach.

W czasie długookresowej terapii GIW u chorych w czasie 24 miesięcy obserwowano **poprawę jakości życia** w zakresie PCS, MCS oraz ocen w ramach poszczególnych domen skali SF-12, niezależnie od tego, czy chorzy przyjmowali GIW od początku udziału w badaniu czy też dokonano u nich zmiany leczenia z BSC na GIW po pierwszych 6 miesiącach trwania badania.



Działaniami niepożądanymi, które odnotowywano wśród chorych leczonych GIW do 36. miesiąca najczęściej były reakcje w miejscu iniekcji, nudności i zmęczenie oraz zaburzenia funkcji wątroby, jednak warto podkreślić, że analogiczne zaburzenia są również charakterystycznymi objawami występującymi w przebiegu AHP.

Dane z wywiadu jakościowego

W publikacji *Naik 2024* przedstawiono wyniki wywiadów jakościowych z chorymi, którzy kontynuowali leczenie GIW po ukończeniu badania OLE fazy 1/2 i badania fazy 3 *ENVISION*. Wyniki publikacji *Naik 2024* wskazują na znaczną poprawę stanu zdrowia chorych po leczeniu GIW. Przed leczeniem GIW, chorzy zgłaszali różne objawy i skutki choroby, które miały negatywny wpływ na ich codzienne życie. W wyniku leczenia GIW chorzy zgłaszali poprawę relacji rodzinnych i intymnych oraz poprawę sytuacji zawodowej i edukacyjnej. Wśród chorych stosujących opioidy przed terapią GIW aż 58,8% chorych zgłosiło zaprzestanie przyjmowania opioidów. Chorzy stosujący GIW wskazali iż w porównaniu z poprzednimi metodami leczenia terapia GIW była bardziej skuteczna.

Szczegółowe zestawienie osiągniętych korzyści z leczenia GIW przedstawiono poniżej.

Rysunek 38

Odsetki chorych zgłaszających osiągnięcie korzyści z leczenia GIW przy długoterminowym stosowaniu



Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Naik 2024

6.2. Podsumowanie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej

Celem badania *Kubisch 2024* była ocena skuteczności stosowania GIW u chorych z ostrym i przewlekłym AIP, charakteryzujących się niewystarczającą odpowiedzią na obecnie stosowane terapie konwencjonalne. Po 6 miesiącach terapii GIW u wszystkich chorych stężenie ALA osiągnęło $<2 \times \text{GGN}$, a u 60% chorych stężenie PBG osiągnęło $<2 \times \text{GGN}$. Klinicznie u 75% chorych objawy przewlekłej i ostrej porfirii uległy poprawie. Całkowity roczny współczynnik napadów (AAR) obniżył się z wartości 2,9 do wartości 0,45 po terapii GIW.

Wszystkie wskaźniki jakości życia mierzone w kwestionariuszu EQ-5D-5L u chorych uległy poprawie po podaniu GIW, a efekt ten utrzymywał się podczas trwającego leczenia. Istotnej poprawie uległo zdrowie psychiczne (poprawa o 38%) i ból (poprawa o 38%) i łatwość życia codziennego (30%). Po 6 miesiącach leczenia jedynie 20% chorych stosujących GIW zgłosiło umiarkowane zmęczenie, a 66% chorych zgłosiło brak zmęczenia.

W zakresie oceny bezpieczeństwa odnotowano żadnych zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych przypisanych leczeniu GIW. U wszystkich chorych leczonych GIW stwierdzono

podwyższone stężenie homocysteiny w osoczu. Inne najczęściej odnotowywane działania niepożądane GIW w badaniu to skurcze mięśni (ok. 36%) i nudności (29,1%).

Wyniki uzyskane w badaniu *Guida 2024* również były spójne z wynikami uzyskanymi z badania *ENVISION*. Od rozpoczęcia leczenia GIW każdy chory uczestniczący w badaniu był wolny od ostrego napadu porfirii. Podczas leczenia parametry funkcji wątroby wszystkich chorych pozostawały w normie. Wykazano także poprawę jakości życia chorych i wyników dotyczących oceny bólu i zmęczenia.

6.3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka i dodatkowa analiza bezpieczeństwa

EMA w dokumencie *EMA EPAR 2020* oceniła ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Givlaari® jako pozytywny. Dokument ten został opracowany w czasie, kiedy wyniki z badania *ENVISION* dla długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa GIW w czasie do 36 miesięcy nie były dostępne. Na podstawie przedstawionych w niniejszej analizie danych dla pełnego okresu obserwacji z badania *ENVISION* można wnioskować o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka także w przypadku długookresowej terapii GIW, co w przypadku chorób rzadkich o charakterze przewlekłym ma szczególnie istotne znaczenie kliniczne.

W dokumencie *EMA RMP 2024* zwrócono uwagę na brak ważnych nowo zidentyfikowanych zagrożeń. Wśród potencjalnych zagrożeń wskazano wpływ GIW na wątrobę, nerki, zapalenie trzustki oraz konsekwencje kliniczne podwyższonego stężenia homocysteiny we krwi.

Zgodnie z *ChPL Givlaari®* oraz dokumentem *FDA 2024* najczęściej zgłaszane u chorych leczonych giwosyranem zaburzenia to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nudności, zmęczenie, zaburzenia wątrobowe, zapalenie trzustki oraz zaburzenia nerek. W bazach ADRReports oraz WHO UMC, w których gromadzone są zgłoszenia dotyczące bezpieczeństwa do najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych należały zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, wady wrodzone oraz choroby rodzinne i genetyczne.

W komunikacie odnalezionym na stronie FDA w kategorii „potencjalny sygnał poważnego zagrożenia / nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa” wskazano dla produktu leczniczego Givlaari® dwa zdarzenia: hiperhomocysteinemię i zapalenie trzustki oraz, że w związku z tym FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych. Do 30 czerwca 2025 roku w bazie

FAERS zgłoszono dla giwosyranu łącznie 1 138 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 850 ciężkich zdarzeń.

6.4. Wnioski

Analiza skuteczności giwosyranu względem BSC wykazała znamienne przewagę analizowanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych w czasie 6 miesięcy. Uzyskane w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia GIW korzyści zdrowotne ulegały w czasie długookresowego leczenia GIW dalszej poprawie lub utrzymywały się na stałym poziomie.

Analiza profilu bezpieczeństwa giwosyranu wykazała, że w czasie 6 miesięcy częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z BSC jest w znacznej mierze porównywalna a w okresie obserwacji do 36 miesięcy okazał się być lekiem ogólnie dobrze tolerowanym. Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania giwosyranu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Ostra porfiria wątrobowa charakteryzuje się potencjalnie ciężkimi i zagrażającymi życiu atakami nerwowo-trzewnymi. U części chorych dochodzi również do występowania przewlekłych objawów pomiędzy atakami. Niekorzystny wpływ AHP na jakość życia oraz funkcjonowanie chorych w życiu społecznym i zawodowym wynika zarówno z samych ataków, jak i objawów przewlekłych choroby. Należy podkreślić, że wpływ ten jest wyraźny.

Brak alternatywnych opcji leczenia mających na celu redukcję częstości ataków prowadzi do dużego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej i naraża chorych na ryzyko zdarzeń potencjalnie zagrażających życiu. U chorych na AHP obserwuje się również negatywny wpływ na możliwości zatrudnienia i związaną z tym samowystarczalność finansową.

Giwosyran jest odpowiedzią na potrzebę dostępu chorych do skutecznej terapii AHP, zmniejszającej częstość ostrych ataków i korzystnie wpływającej na poprawę w zakresie innych uciążliwych objawów choroby.

Dane dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa GIW w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej z badania *Kubisch 2024* i badania *Guida 2024* były spójne z wynikami uzyskanymi z badania *ENVISION*, gdyż wykazano że GIW jest skuteczny w zapobieganiu ciężkim ostrym atakom porfirii i zmniejszaniu przewlekłego obciążenia chorobą u chorych z ostrą porfirią.

Wyniki z publikacji *Naik 2024*, w której przedstawiono doświadczenia chorych dotyczące objawów i skutków AHP oraz wszelkich zmian, jakie zaszły podczas leczenia GIW w ramach

badania kliniczne wskazują, iż chorzy uważali, że GIW był lepszy od poprzednich metod leczenia pod względem skuteczności, tolerancji i wygody stosowania. Wśród chorych stosujących opioidy przed terapią GIW aż 58,8% chorych zgłosiło zaprzestanie przyjmowania opioidów, w tym 41,2% chorych zgłosiło, iż opioidy nie są już konieczne w ich przypadku. Zdecydowana większość chorych odczuła ulgę w bólu brzucha i nudnościach, zauważyła zmniejszenie zmęczenia oraz poprawę relacji rodzinnych i sytuacji zawodowej / edukacyjnej.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest kontynuowanie finansowania GIW w ramach Programu lekowego B.128.FM.

Jest to aktualnie jedyna skuteczna metoda leczenia chorych na AHP, która jak wykazano w niniejszym opracowaniu jest opcją terapeutyczną o bardzo wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

7. Dyskusja

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla giwosyranu stosowanego w populacji chorych na ostrą porfirię wątrobową.

Ostra porfiria wątrobową to grupa rzadkich chorób genetycznych związanych z biosyntezą hemu, prowadzących do ciężkich ataków neurotrzewnych oraz przewlekłych powikłań, które negatywnie wpływają na samopoczucie chorych. Chorzy z ostrą porfirią wątrobową doświadczają znacznego obciążenia chorobowego, nawet jeśli ich ataki są sporadyczne lub stosują leczenie profilaktyczne. Spośród chorych zgłaszających ból, zmęczenie i osłabienie mięśni, zdecydowana większość wskazuje że objawy te ograniczają ich codzienne aktywności. U znacznego odsetka chorych z AHP występuje depresja o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu lub lęk. Chorzy zgłaszają także spadek produktywności w pracy lub konieczność zmiany swoich celów życiowych z powodu AHP [Dickey 2022].

Wyniki przedstawione w raporcie jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność GIW zarówno w porównaniu względem BSC w czasie 6 miesięcy, jak i na uzyskiwanie przez chorych leczonych GIW znaczących korzyści zdrowotnych utrzymujących się w długim okresie obserwacji. Wysokie korzyści kliniczne ze stosowania GIW wykazano dla szerokiego zakresu istotnych klinicznie punktów końcowych a efekty te współistnieją z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, co powoduje, że stosunek korzyści do ryzyka dla GIW jest pozytywny.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona została na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na wysokiej jakości badaniu randomizowanym, w którym uczestniczyła relatywnie wysoka jak na chorobę tak rzadką jak AHP grupa chorych. Ocenę wiarygodności badania *ENVISION* dokonano zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniu *ENVISION* ryzyko błędów systematycznych wynikających z selekcji, związanych ze znajomością interwencji, oceną punktów końcowych, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Wiarygodność wewnętrzną oceniono jako wysoką, ze względu na fakt, iż oprócz badania RCT były dostępne dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej, a wyniki przedstawione w ocenie skuteczności w ramach RWE były spójne z wynikami uzyskanymi w badaniu eksperymentalnym.

Do niniejszej analizy nie włączano badań 1/2 fazy (publikacje *Sardh 2019* i *Agarwal 2020*). Były to badania randomizowane, w których analizie poddano farmakokinetykę,

farmakodynamikę i profil bezpieczeństwa terapii GIW. Do badań włączono chorych w wieku od 18 do 65 r.ż., ze zdiagnozowaną AIP i potwierdzoną patogenną mutacją w genie syntazy hydroksymetylobilanu. Badania składały się z trzech części. Randomizacji dokonano w stosunku 3:1, gdzie w części A chorzy otrzymali pojedynczą dawkę GIW lub PLC (0,035, 0,10, 0,35, 1,0 lub 2,5 mg/kg mc.), w części B dwie dawki GIW lub PLC (0,35 lub 1,0 mg/kg mc.) raz na miesiąc, a w części C – GIW lub PLC w dawce 2,5 lub 5,0 mg/kg mc. podawane raz na kwartał lub co miesiąc przez 12 tygodni. Do obu badań włączono łącznie 40 chorych, z czego 17 chorych do części C, która stanowiła jedyną część badań z chorymi posiadającymi nawracające napady porfirii w wywiadzie. W badaniu *Agarwal 2020* u chorych z AIP comiesięczne dawkowanie GIW zredukowało stężenie ALA poniżej GGN, co stanowiło około 95% redukcję w stosunku do wartości początkowej, zarówno przy dawce 2,5 mg/kg mc., jak i 5,0 mg/kg mc. Wyniki badania *Sardh 2019* z części C wykazały redukcję średniej rocznej częstości ataków wśród chorych otrzymujących GIW do 7,2 ataków, w porównaniu z wynikiem 16,7 wśród chorych z grupy PLC (różnica 57%), przy czym największą redukcję ataków porfirii zaobserwowano w grupie osób otrzymujących dawkę 2,5 mg/kg mc. raz na miesiąc (2,9 ataków/rok). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych wśród chorób leczonych GIW należało zapalenie nosogardzieli (27,3%) i ból brzucha (24,2%). Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6 (18,2%) chorych. Wyniki obu badań wśród chorych z nawracającymi napadami porfirii wykazały pozytywną korelację między redukcją poziomu ALA i zmniejszeniem wskaźnika rocznej częstości ataków. Większe i bardziej trwałe redukcje stężeń ALA osiągnięto przy dawkowaniu raz na miesiąc, w porównaniu z dawkowaniem raz na kwartał. Badania dowiodły, że stosowanie GIW w dawce 2,5 mg/kg mc. wiązało się z lepszą skutecznością leczenia, w porównaniu do niższych dawek GIW [Agarwal 2020; Sardh 2019]. Uzyskane w badaniach 1/2 fazy wyniki dla GIW mogą stanowić dodatkowe źródło danych, jednak w obliczu dostępności wyników dla pełnego okresu obserwacji, źródłem danych o najwyższej wiarygodności jest badanie *ENVISION*.

Wiarygodność zewnętrzna analizy również oceniona została jako wysoka. W raporcie uwzględniono randomizowane badanie kliniczne *ENVISION*. Zidentyfikowano również 1 badanie obserwacyjne, które dostarczyło danych na temat skuteczności praktycznej giwosyranu w leczeniu chorych z populacji docelowej.

Giwosyran jest aktualnie finansowany w Polsce w ramach Programu lekowego B.128.FM. „Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2)”. Kryteria kwalifikacji chorych do Programu pokrywają się z kryteriami

włączenia chorych do badania *ENVISION*¹². Populacja chorych uczestniczących w badaniu *ENVISION* nie obejmuje natomiast chorych w wieku 12-18 lat oraz chorych powyżej 65 r.ż., jak również chorych na inne, rzadkie typy AHP. Warto jednak wskazać, że zgodnie z danymi pochodzącymi z *EMA EPAR 2020* populacja chorych z badania *ENVISION* jest reprezentatywna. Wynika to z faktu, że dane dotyczące farmakokinetyki wskazują na brak związku pomiędzy ekspozycją na GIW a wiekiem chorych. Co więcej, nie istnieją dowody wskazujące na potencjalnie inny mechanizm działania GIW u chorych z rzadkimi typami AHP. W związku z tym wyniki uzyskane w badaniu *ENVISION* można uogólnić na całą populację zdefiniowaną zgodnie z zapisami *ChPL Givlaari®*, to jest chorych na AHP w wieku powyżej 12 r.ż. i jednocześnie należy uznać, że wskazane powyżej kwestie mają ograniczone znaczenie praktyczne.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono dodatkową ocenę bezpieczeństwa opartą na dokumentach odnalezionych na stronach FDA i EMA oraz zgłoszeniach z baz ADRReports i WHO UMC, które również mogą odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej. Dane przedstawione w tych dokumentach wskazują na porównywalne wnioski nt. profilu bezpieczeństwa w porównaniu z tymi jakie sformułowano na podstawie wyników badania *ENVISION*.

Należy podkreślić, iż w raporcie uwzględniono także wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa GIW w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania *Kubisch 2024* włączono 28 chorych dorosłych z rozpoznaniem AHP i towarzyszącymi objawami wywołanymi przez porfirię, leczonych GIW w latach 2018-2024 w Centrum leczenia Porfirii w Chemnitz (Niemcy). Wyniki uzyskane w badaniu *Kubisch 2024* były spójne z wynikami uzyskanymi z badania *ENVISION*, gdyż wykazano że GIW jest skuteczny w zapobieganiu ciężkim ostrym atakom porfirii i zmniejszaniu przewlekłego obciążenia zdrowotnego u chorych z ostrą przerywaną porfirią.

Celem badania *Guida 2024* było zebranie danych klinicznych i biologicznych dotyczących chorych z rozpoznaniem ostrej porfirii przerywanej, leczonych giwosyranem od 2020 roku we Włoszech. Wyniki uzyskane w badaniu *Guida 2024* również były spójne z wynikami uzyskanymi z badania *ENVISION*. Od rozpoczęcia leczenia GIW każdy chory uczestniczący

¹² W porównaniu do obecnie obowiązującego Programu Lekowego B.128.FM. w *Analizie Problemu Decyzyjnego* przedstawiono proponowane zmiany w zapisach Programu, które mają charakter jedynie porządkujący. Nie wprowadzono zmian w głównych kryteriach włączenia i wykluczenia chorych

w badaniu był wolny od ostrego napadu porfirii. Podczas leczenia parametry funkcji wątroby wszystkich chorych pozostawały w normie. Wykazano także poprawę jakości życia chorych i wyników dotyczących oceny bólu i zmęczenia [Guida 2024].

W związku z powyższym populacja, dla której opracowano wyniki może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne spełniające kryteria przeglądu systematycznego dla GIW w populacji docelowej. Należy jednak zaznaczyć, że poza badaniem *ENVISION* nie ma innych badań RCT, których celem byłaby ocena skuteczności GIW w dawce i w populacji zgodnej z zarejestrowaną a wyniki badania *ENVISION* dla pełnego okresu trwania badania, tj. do 36 miesięcy, zostały już opublikowane w postaci pełnego tekstu. Wyniki przeglądu *Patel 2023* wskazują, że GIW skutecznie zmniejsza częstość ostrych ataków AIP i, co ważniejsze, hamuje nawracające ataki porfirii. Ponadto GIW zmniejsza również stężenie PBG i ALA w moczu.

Wyniki z publikacji *Naik 2024*, w której przedstawiono doświadczenia chorych dotyczące objawów i skutków AHP oraz wszelkich zmian, jakie zaszły podczas leczenia GIW w ramach badań klinicznych wskazują, iż chorzy uważali, że GIW był lepszy od poprzednich metod leczenia pod względem skuteczności, tolerancji i wygody stosowania. Zdecydowana większość chorych odczuła ulgę w zakresie bólu brzucha i nudności, zauważyła zmniejszenie zmęczenia oraz poprawę relacji rodzinnych i sytuacji zawodowej / edukacyjnej.

Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov) nie wykazało obecności badań spełniających kryteria włączenia dla GIW w populacji docelowej, które zostały zakończone, ale do tej pory nie zostały opublikowane.

W Raporcie AOTMiT opracowanym w 2020 roku na potrzeby objęcia GIW finansowaniem z Funduszu Medycznego jako główne ograniczenie wskazano, że okres 6 miesięcy jest niewystarczający do oceny długoterminowych korzyści z zastosowania giwosyranu. Warto jednak wskazać, że w czasie, kiedy przygotowywany był ten raport nie były jeszcze opublikowane wyniki otwartej fazy przedłużonej badania *ENVISION*, uzyskane w czasie do 36. miesięcy. Aktualnie badanie *ENVISION* ma status badania zakończonego i dostępne są wyniki dla pełnego okresu obserwacji, tj. fazy podwójnie zaślepionej trwającej 6 miesięcy oraz otwartej długookresowej kontynuacji badania, która trwała do 30 miesięcy (łącznie do 36. miesięcy). Okres obserwacji wynoszący 36 miesięcy jest okresem wystarczającym do

wnioskowania na temat długookresowej skuteczności, jak i umożliwia znacznie bardziej kompleksowe wnioskowanie o profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Warto również podkreślić, że w badaniu *ENVISION* korzystne efekty zdrowotne zaobserwowano w czasie do 6 miesięcy leczenia GIW. Uniemożliwienie w tej sytuacji chorym przyporządkowanym do grupy kontrolnej podjęcia skutecznego leczenia już po tym okresie byłoby nieetyczne, zwłaszcza w sytuacji, kiedy nie jest dostępna żadna inna niż GIW skuteczna metoda leczenia AHP. Podobnie, w świetle dostępnych dowodów klinicznych, nie jest zasadne przerywanie finansowania GIW w ramach Programu lekowego.

W czerwcu 2025 roku AOTMiT opublikowała dla produktu leczniczego Givlaari® *Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego.* Mimo niekompletności danych, przeprowadzono porównanie dla dwóch punktów końcowych dotyczących poziomów stężenia kwasu 5-aminolewulinowego i porfobilinogenu w moczu. Wyniki efektywności w tym zakresie w praktyce klinicznej w Polsce okazały się zbliżone do rezultatów uzyskanych w badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Givlaari®. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych, ze względu na brak pełnych danych oraz ograniczoną wiarygodność informacji pozyskanych z bazy danych System Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT), nie było możliwe obliczenie wskaźników efektywności ani ich porównanie z wynikami badania *ENVISION* [Raport AOTMiT 2025].

Ostra porfiria wątrobowa należy do rodziny ultrazadkich chorób genetycznych, prowadzących do niedoboru jednego z enzymów szlaku biosyntezy hemu w wątrobie. Produkt leczniczy Givlaari® jest dwuniciowym małym interferującym RNA, który powoduje degradację mRNA enzymu syntazy kwasu aminolewulinowego typu 1 w hepatocytach. Ten mechanizm działania prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasu aminolewulinowego (ALA) i porfobilinogenu (PBG), a więc czynników wywołujących ataki AHP, powodujących objawy takie jak ból brzucha z nudnościami i wymiotami, a w ciężkich przypadkach drgawki, stany splątania i halucynacje [UnitedHealthcare 2022]. Należy podkreślić, że produkt leczniczy Givlaari® jest pierwszym lekiem wskazanym w terapii ostrej porfirii wątrobowej – innym zatwierdzonym preparatem w leczeniu ostrego ataku jest dożylna hemina, której jednak nie można stosować w terapii przewlekłej. Biorąc pod uwagę wyniki jednoznacznie wskazujące na trwały efekt terapeutyczny otrzymany po 6 miesiącach oraz w długim okresie obserwacji należy podkreślić, że comiesięczne podania leku Givlaari® przynoszą wymierne korzyści kliniczne chorym bez dodatkowego obciążenia ich zdarzeniami niepożądanymi. Eksperci kliniczni zaangażowani

w prace badawcze nad GIW w leczeniu AHP określili ten lek mianem terapii przełomowej oraz oczekiwanej w praktyce klinicznej [Blankenship 2020].

Podkreśla się, że chorzy, u których rozpoznano tę bardzo rzadką, genetyczną chorobę często wymagają pilnej pomocy medycznej i hospitalizacji, ze względu na rozwinięcie w przebiegu choroby ciężkich objawów, takich jak ataki porfirii, które mogą wiązać się z silnym bólem brzucha, wymiotami, problemami z oddychaniem, drgawkami i mogą prowadzić do długotrwałych powikłań, takich jak przewlekły ból, przewlekła niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby. Niewiedza, kiedy nastąpi następny atak może powodować silny niepokój u wielu chorych, utrudniając zaangażowanie w codzienne życie, pracę i pełnienie różnych ról społecznych. Tymczasem produkt leczniczy Givlaari® stanowi jedyną opcję leczenia ukierunkowaną na leczenie AHP, która może pomóc chorym uniknąć kolejnego ataku oraz pozwalając im prowadzić życie jak najbardziej zbliżone do normalnego [McMillan 2021]. Ogólne korzyści płynące z leczenia GIW znajdują odzwierciedlenie w pozytywnych rekomendacjach i objęciu produktu leczniczego Givlaari® refundacją tj. we Włoszech, Hiszpanii, Holandii, Belgii i Szwecji.

8. Załączniki

8.1. Dane z wywiadu jakościowego

W publikacji *Naik 2024* przedstawiono wyniki wywiadów jakościowych z chorymi, którzy kontynuowali leczenie GIW po ukończeniu badania OLE fazy 1/2 i badania fazy 3 *ENVISION*. Przedstawiono doświadczenia chorych dotyczące objawów i skutków AHP oraz wszelkich zmian, jakie zaszły podczas leczenia GIW.

Chorzy uczestniczyli w półustrukturyzowanych wywiadach (tj. swobodnie zorganizowanych rozmowach na z góry określony temat, bez rygorystycznego przestrzegania sformułowań lub kolejności pytań). Transkrypcje oceniano przy użyciu metod analizy tematycznej. Autorzy/badacze sklasyfikowali objawy jako prawdopodobnie związane z ostrym atakiem lub przewlekłe na podstawie oceny chorych.

Czas trwania leczenia GIW u 21 chorych w momencie wywiadu wynosił około 4–5 lat [średnia (SD) wynosiła 51,8 (7,9) miesięcy].

Wyniki badania *Naik 2024* wskazują na znaczną poprawę stanu zdrowia chorych w wyniku leczenia GIW. Przed leczeniem GIW, chorzy zgłaszali różne objawy i skutki choroby, które miały negatywny wpływ na ich codzienne życie. Po długotrwałym leczeniu GIW, większość uczestników doświadczyła poprawy w wielu aspektach stanu zdrowia. W wyniku leczenia GIW wszyscy analizowani chorzy odczuli ulgę w zakresie bólu brzucha, zmniejszenie zmęczenia i poprawę w zakresie nudnościach. Chorzy zgłaszali poprawę relacji rodzinnych i intymnych (100,0% chorych raportujących wpływ AHP na ten aspekt przed leczeniem GIW) oraz poprawę sytuacji zawodowej i edukacyjnej (ok. 91% chorych raportujących wpływ AHP na ten aspekt przed leczeniem GIW).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 51.
Wpływ AHP na chorych przed badaniem i po zastosowaniu GIW

Badanie	Punkt końcowy	Występowanie punktu końcowego przed leczeniem GIW*^		Poprawa w ocenie punktu końcowego po leczeniu GIW	
		n (%)**	N	n (%)	N***
Wpływ AHP na życie chorych					
Naik 2024	Praca/szkoła (niemożność uczęszczania na zajęcia; konieczność zrezygnowania z pracy; konieczność zmiany harmonogramu pracy lub szkoły)	21 (100)	21	19 (90,5)	21
	Rodzina i relacje intymne (brak możliwości spędzania czasu z dziećmi, rodzicami lub partnerem; obciążenie tych relacji)	20 (95,2)		20 (100,0)	20
	Codzienne i fizyczne czynności (niemożność chodzenia, sprzątania, gotowania i opieki nad dziećmi)	18 (85,7)		17 (94,4)	18
	Aktywności społeczne (niemożność spędzania czasu ze znajomymi, zawierania znajomości, umawiania się na randki lub planowania jakichkolwiek zajęć, takich jak wydarzenia lub wakacje)	17 (81,0)		15 (88,2)	17
	Hospitalizacje (częste hospitalizacje)	14 (66,7)		14 (100,0)	14
	Finansowe (niemożność zapewnienia rodzinie środków do życia, podróżowania lub poczucia stabilności finansowej)	4 (19,0)		4 (100,0)	4

*przed badaniem fazy 1/2 OLE lub ENVISION

^ankieterzy użyli ogólnych ankiet, aby uzyskać komentarze od chorych na temat wpływu AHP na ich życie przed badaniem i w wyniku leczenia GIW (tj. nie były to konkretne pytania wymagające odpowiedzi tak/nie). W związku z tym uczestnicy, którzy nie wspomnieli o wpływie przed badaniem lub poprawie po leczeniu w określonej domenie, mogli nadal doświadczyć wpływu lub poprawy w tej domenie. Ponadto nie można wnioskować o bezpośrednim związku między wpływem przed badaniem a poprawą po badaniu.

**N=21, na podstawie danych od osób zgłaszających objawy przed badaniem, nie uwzględniając brakujących danych

***liczba chorych, którzy doświadczyli wpływu w domenie przed badaniem

Tabela 52.
Objawy AHP przed badaniem i po zastosowaniu leczenia GIW

Badanie	Punkt końcowy	Występowanie punktu końcowego przed leczeniem GIW*^		Poprawa w ocenie punktu końcowego po leczeniu GIW	
		n (%)**	N	n (%)	N***
Objawy AHP ^^^					
Naik 2024	Ból brzucha	20 (95,2)	21	20 (100,0)	20
	Ból neuropatyczny/parestezje#	16 (76,2)		13 (92,9)##	14
	Ból kończyn	13 (61,9)		13 (100,0)	13
	Ból pleców	11 (52,4)		11 (100,0)	11

Badanie	Punkt końcowy	Występowanie punktu końcowego przed leczeniem GIW ^{*^}		Poprawa w ocenie punktu końcowego po leczeniu GIW	
		n (%)**	N	n (%)	N***
	Ból głowy	7 (33,3)		5 (83,3) ^{##}	6
	Ból ciała	7 (33,3)		7 (100,0)	7
	Nudności	19 (90,5)		19 (100,0)	19
	Wymioty	15 (71,4)		15 (100,0)	15
	Zaparcie	4 (19,0)		2 (66,7) ^{##}	3
	Zmęczenie	20 (95,2)		20 (100,0)	20
	Sen (nadmierny lub minimalny)	15 (71,4)		15 (100,0)	15
	Funkcja poznawcza (np. koncentracja, dezorientacja)	10 (47,6)		9 (100,0)	9
	Oslabienie mięśni i paraliż	11 (52,4)		5 (100,0)	5
	Lęk, strach i zmartwienie	16 (76,2)		13 (92,9) ^{##}	14
	Depresja i smutek	13 (61,9)		11 (91,7) ^{##}	12
	Gniew, pobudzenie i agresja	9 (42,9)		8 (100,0)	8

*przed badaniem fazy 1/2 OLE lub ENVISION

[^]ankieterzy użyli ogólnych ankiet, aby uzyskać komentarze od chorych na temat wpływu AHP na ich życie przed badaniem i w wyniku leczenia GIW (tj. nie były to konkretne pytania wymagające odpowiedzi tak/nie). W związku z tym uczestnicy, którzy nie wspomnieli o wpływie przed badaniem lub poprawie w wyniku leczenia w określonej domenie, mogli nadal doświadczyć wpływu lub poprawy w tej domenie. Ponadto nie można wnioskować o bezpośrednim związku między wpływem przed badaniem a poprawą po badaniu.

^{**}N=21, na podstawie danych od osób zgłaszających objawy przed badaniem, nie uwzględniając brakujących danych

^{***}liczba chorych, którzy doświadczyli wpływu w domenie przed badaniem

^{^^}pod kątem poprawy badano wyłącznie ból brzucha, zmęczenie i nudności. W przypadku innych objawów występujących przed badaniem nie obserwowano systematycznej ani spójnej poprawy

[#]ból neuropatyczny/parestezje kodowano w przypadku jakichkolwiek wzmianek o neuropatii, pieczeniu lub mrowieniu.

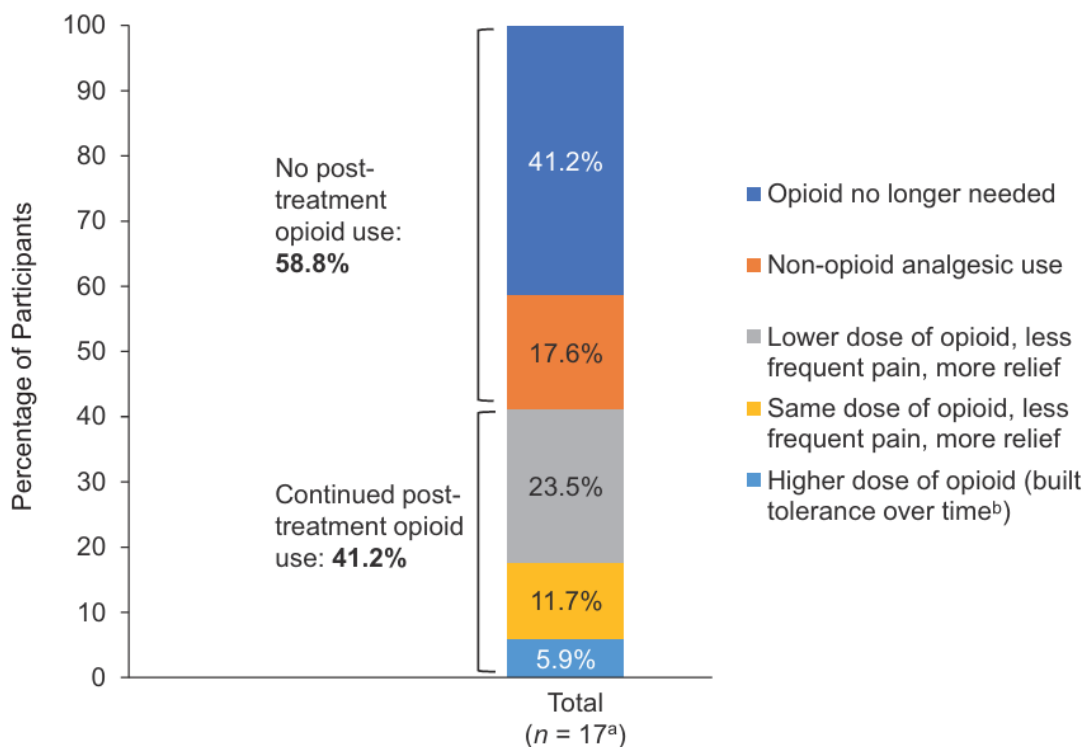
^{##}1 chory nie zgłosił żadnej zmiany w swoim bólu/parestezji, lęku/strachu/zmartwieniu, depresji/smutku i zaparciach; 1 chory zgłosił pogorszenie bólu głowy.

Większość chorych (ok. 90 %) stosowała opioidy przed badaniami. Wśród chorych stosujących opioidy przed terapią GIW aż 58,8% chorych zgłosiło zaprzestanie przyjmowania opioidów, w tym 41,2% chorych zgłosiło, iż stosowanie opioidów nie są już konieczne w ich przypadku, a 17,6% ograniczyło stosowanie leczenia przeciwbólowego do środków nieopiodowych. Wśród 41,2% chorych, którzy nadal kontynuowali stosowanie opioidów, 23,5% zgłosiło zmniejszenie dawki, a jedynie 11,7% nie zaobserwowało żadnej zmiany dawki. Wyniki te wyraźnie wskazują na efektywność terapii GIW w redukcji konieczności stosowania opioidów, co jest istotnym krokiem naprzód w leczeniu bólu przewlekłego.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 39.

Częstość stosowania opioidów po zastosowaniu leczenia GIW*



*a – chorzy, którzy stosowali opioidy i odpowiadali na pytania dotyczące stosowania opioidów po zastosowaniu leczenia GIW podczas wywiadu; b – chorzy którzy zbudowali tolerancję w czasie na podstawie oceny chorego

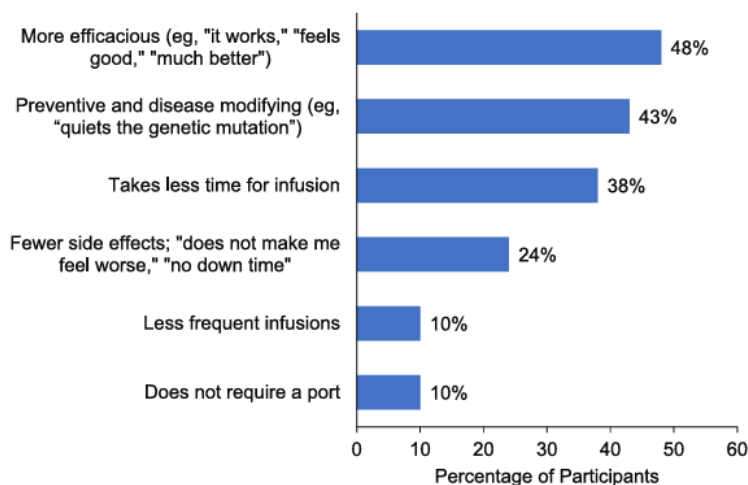
Źródło: publikacja Naik 2024

Według danych przedstawionych poniżej chorzy stosujący GIW wskazali iż w porównaniu z poprzednimi metodami leczenia terapia GIW była bardziej skuteczna (48% chorych), zmniejszała obciążenie chorobą (43% chorych), wiązała się z krótszym czasem infuzji (38%) oraz mniejszą częstością występowania działań niepożądanych (2% chorych). Chorzy byli zatem w większości zadowoleni z leczenia GIW i uważali, że GIW był lepszy od poprzednich metod leczenia pod względem skuteczności, tolerancji i wygody stosowania.

Szczegółowe opinie przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 40.

Opinie chorych na temat GIW w porównaniu z poprzednimi metodami leczenia*



*Wszyscy chorzy zgłosili wcześniejsze stosowanie heminy (arginianu hemu)

Źródło: publikacja Naik 2024

8.2. Dane z publikacji Guida 2024

Celem badania Guida 2024 było zebranie danych klinicznych dotyczących chorych z rozpoznaniem ostrej porfirii przerywanej, leczonych giwosyranem od 2020 roku we Włoszech. Jest to retrospektywna seria 11 przypadków.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania Guida 2024.

Badanie Guida 2024
METODYKA
Retrospektywna seria przypadków, jednoośrodkowe Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych z rozpoznaniem ostrej porfirii przerywanej, leczonych giwosyranem od 2020 roku we Włoszech; Opis utraty chorych z badania: żaden chory nie przerwał leczenia; Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Sponsor: Alnylam Pharmaceuticals; Liczba ośrodków: 1 (Włochy); Okres obserwacji: średni czas obserwacji podczas leczenia wynosił 16 miesięcy (SD: 5 miesięcy); Analiza statystyczna: skuteczność w badaniu oceniano poprzez porównanie wartości początkowych z ostatnią dostępną wartością określoną w okresie badania. Ocena była wykonywana po 6. i 12. miesiącach leczenia. Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa wykorzystano statystyki opisowe. Test Shapiro-Wilka przeprowadzono w celu oceny normalnego rozkładu danych związanych z oceną jakości życia. Mediana, pierwszy i trzeci kwartył zostały przedstawione odpowiednio jako miary podsumowujące i miary zmienności, a jako metodę wizualizacji wykorzystano wykres skrzypcowy. Podejście do testowania hipotezy: n/d
POPULACJA
Kryteria włączenia: dorośli (>18 r.ż.);

Badanie Guida 2024	
- rozpoznanie AIP; - chorzy leczeni giwosyranem od 2020 roku we Włoszech.	
Kryteria wykluczenia: b/d.	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (GIW)
Liczba chorych	11
Kobiety, n (%)	10 (90,9)
Wiek w momencie zachorowania, średnia (SD) [lata]	37 (8,0)
Dostępne rozpoznanie genetyczne, n (%)	7 (63,6)
AIP, n (%)	11 (100,0)
Profilaktyka hemowa przed leczeniem GIW ¹³ , n (%)	7 (63,6)
Leczenie kwasem foliowym (do kwietnia 2023 r.), n (%)	9 (81,8)
Wartości homocysteiny w normie, n (%)	11 (100,0)
INTERWENCJA	
Interwencja badana: GIW w dawce 2,5 mg/kg s.c. Chorzy byli leczeni giwosyranem zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego oraz zgodnie z ChPL. Ze względu na retrospektywny charakter badania schematy leczenia oraz edukacja chorych nie były ujednolicone ani standaryzowane – każdy przypadek prowadzony był indywidualnie, a więc nie wszyscy chorzy otrzymywali identyczne instrukcje postępowania lub dawki leku.	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: - ALA i PBG; - roczny wskaźnik ataków; - parametry związane z funkcjonowaniem nerek (kreatynina w surowicy, eGFR); - jakość życia (SF-12v1 w wersji włoskiej, BPI oraz BFI); - profil bezpieczeństwa (parametry związane z funkcją wątroby).	
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak.	

Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa z badania Guida 2024.

Średnia ($\pm$ SD) roczna częstość ataków przed rozpoczęciem leczenia GIW wynosiła u chorych 7 ± 3 . Od rozpoczęcia leczenia GIW każdy chory uczestniczący w badaniu był wolny od ostrego napadu.

¹³ Wszyscy chorzy byli leczeni preparatami glukozy i/lub hemu w celu opanowania ostrych ataków (3 mg/kg/dobę przez 4 kolejne dni). Średni czas ekspozycji na hem wynosił 4 lata (SD: 1 rok). Profilaktyczny hem podawano co miesiąc wszystkim chorym za pomocą cewnika dożylnego, co wymagało przyjęcia do szpitala i jednoczesnego podawania kwasu acetylosalicylowego w celu zapobiegania zakrzepicy związanej z cewnikiem.

Poziom kreatyniny w surowicy oraz eGFR u wszystkich badanych chorych mieścił się normie (0,5–1,2 mg/dl). Podczas leczenia parametry funkcji wątroby wszystkich chorych pozostawały w normie.

W zakresie jakości życia dostępne były dane dla 6 chorych. Wykazano poprawę jakości życia chorych na podstawie wyników MCS i PCS w skali SF-12. Dla komponentu PCS zmiana w wynikach po 6.-miesięcznym okresie obserwacji była istotna statystycznie ($p = 0,001$). Wyniki z kwestionariuszy BPI i BFI po 6.-miesięcznym okresie obserwacji wskazują na poprawę wyników dotyczących oceny bólu i zmęczenia.

U około 82% chorych uczestniczących w badaniu wykazano obniżenie poziomu ALA w moczu, a u wszystkich obniżenie poziomu PBG w moczu.

Szczegółowe wyniki dotyczące poziomu ALA i PBG przedstawiono poniżej.

Tabela 53.

Częstość występowania obniżenia poziomu ALA i PBG w moczu w badaniu Guida 2024

Badanie	OBS, średnia (SD) [mies.]	Punkt końcowy	GIW	
			n (%)	N
Guida 2024	16 (5,0)	Obniżenie poziomu ALA w moczu	9 (81,8%)*	11
		Obniżenie poziomu PBG w moczu	11 (100,0)	

*9 chorych miało poziom ALA poniżej 5 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreatyniny. Dwóch chorych wykazało umiarkowany wzrost poziomu ALA, choć zawsze poniżej poziomu 5 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreatyniny

Tabela 54.

Zmiana poziomu ALA i PBG w moczu w porównaniu do wartości początkowej w badaniu Guida 2024

Badanie	OBS, średnia (SD) [mies.]	Punkt końcowy	GIW	
			Średnia (SD) [%]	N
Guida 2024	16 (5,0)	Obniżenie poziomu ALA w moczu w porównaniu do wartości początkowej	71,6 (21,4)	11
		Obniżenie poziomu PBG w moczu w porównaniu do wartości początkowej	75,0 (21,7)	

8.3. Dane z Raportu AOTMiT

Dnia 26.06.2025 roku AOTMiT opublikowała dla produktu leczniczego Givlaari® *Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego* [Raport AOTMiT 2025].

W dniu 4 lipca 2025 r. minęło 180 dni do daty upływu kolejnych 2 lat od momentu objęcia leku Givlaari® refundacją. Agencja ponownie wystąpiła do NFZ z prośbą o udostępnienie danych klinicznych, niezbędnych do przeprowadzenia oceny. Przekazane dane okazały się niepełne – w zestawieniu zabrakło informacji koniecznych do oceny wybranych wskaźników efektywności określonych w programie lekowym B.128.FM. Brakujące dane obejmowały między innymi informacje kluczowe do oszacowania rocznego wskaźnika napadów porfirii oraz liczby zgłoszonych zdarzeń niepożądanych. Ponadto, według Agencji dane dotyczące jakości życia budzą wątpliwości co do ich wiarygodności i rzetelności pomiaru. Raport został opracowany na podstawie dostępnych danych [Raport AOTMiT 2025].

W ramach Raportu wyniki uzyskane przez chorych leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.128.FM. zestawiono z wynikami z głównego badania rejestracyjnego fazy III, opisanego w raporcie Agencji sporządzonym w ramach tworzenia wykazu Technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności [Raport AOTMiT 2025].

W związku z faktem, iż jedyną udostępnioną terapią w programie lekowym B.128.FM. Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2) jest giwosyran, nie ma możliwości pozyskania danych o skuteczności i bezpieczeństwie alternatywnych sposobów postępowania medycznego z SMPT. W związku z tym etap porównania ocenianej technologii z opcją alternatywną pominięto [Raport AOTMiT 2025].

Poniżej podsumowano najważniejsze informacje z Raportu Agencji:

- dokonano oceny produktu leczniczego Givlaari® we wskazaniu zgodnym z opisem programu lekowego B.128.FM. Zauważono rozbieżności oraz braki w wypełnianiu poszczególnych pól rejestru, co uniemożliwiło kompletną analizę wszystkich wskaźników efektywności. Dodatkowo, biorąc pod uwagę odmienne czasy obserwacji dla każdego chorego, ich interpretacja obarczona jest znaczną niepewnością;
- w opisie programu lekowego nie wskazano oczekiwanych wyników skuteczności stosowania giwosyranu, w związku z tym, w Raporcie przedstawiono odniesienie do wyników głównego badania rejestracyjnego ocenianej technologii;
- z uwagi na zapisy ustawowe podjęto próbę przedstawienia wyników efektywności opcji alternatywnej, stosując założenia umożliwiające dobór populacji jak najbardziej zbliżonej do chorych kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym Givlaari® i w zakresie zbieżnych wskaźników efektywności. Ponieważ dla zidentyfikowanej

technologii porównawczej tj. heminy, nie ma dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, **ten etap analizy został pominięty**;

- mimo niekompletności danych, przeprowadzono porównanie dla dwóch punktów końcowych dotyczących poziomów stężenia kwasu 5-aminolewulinowego i porfobilinogenu w moczu. **Wyniki efektywności w tym zakresie w praktyce klinicznej okazały się zbliżone do rezultatów uzyskanych w badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Givlaari®¹⁴.**
- w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych, ze względu na brak pełnych danych oraz ograniczoną wiarygodność informacji pozyskanych z bazy danych SMPT, nie było możliwe obliczenie wskaźników efektywności ani ich porównanie z wynikami badania ENVISION.
- rzetelna ocena profilu bezpieczeństwa również okazała się niemożliwa z uwagi na niewielką liczbę zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w systemie SMPT [Raport AOTMiT 2025].

8.4. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne

W wyniku przeszukiwania bazy *clinicaltrials.gov* i bazy *clinicaltrialsregister.eu* nie zidentyfikowano żadnego badania zakończonego (nieopublikowanego) spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy.

8.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 55.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw, tn]
#1	(givosiran OR givlaari OR "ALN-AS1" OR "ALN AS1" OR ALNAS1 OR "WHO 10280" OR WHO10280 OR ROV204583W)	131	45 [^]	278
#2	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	149

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (45), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 0, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 0
Data wyszukiwania: 22.04.2025 r.

¹⁴ Nie przeprowadzono jednak formalnych analiz, które mogłyby dowodzić istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

8.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 56.

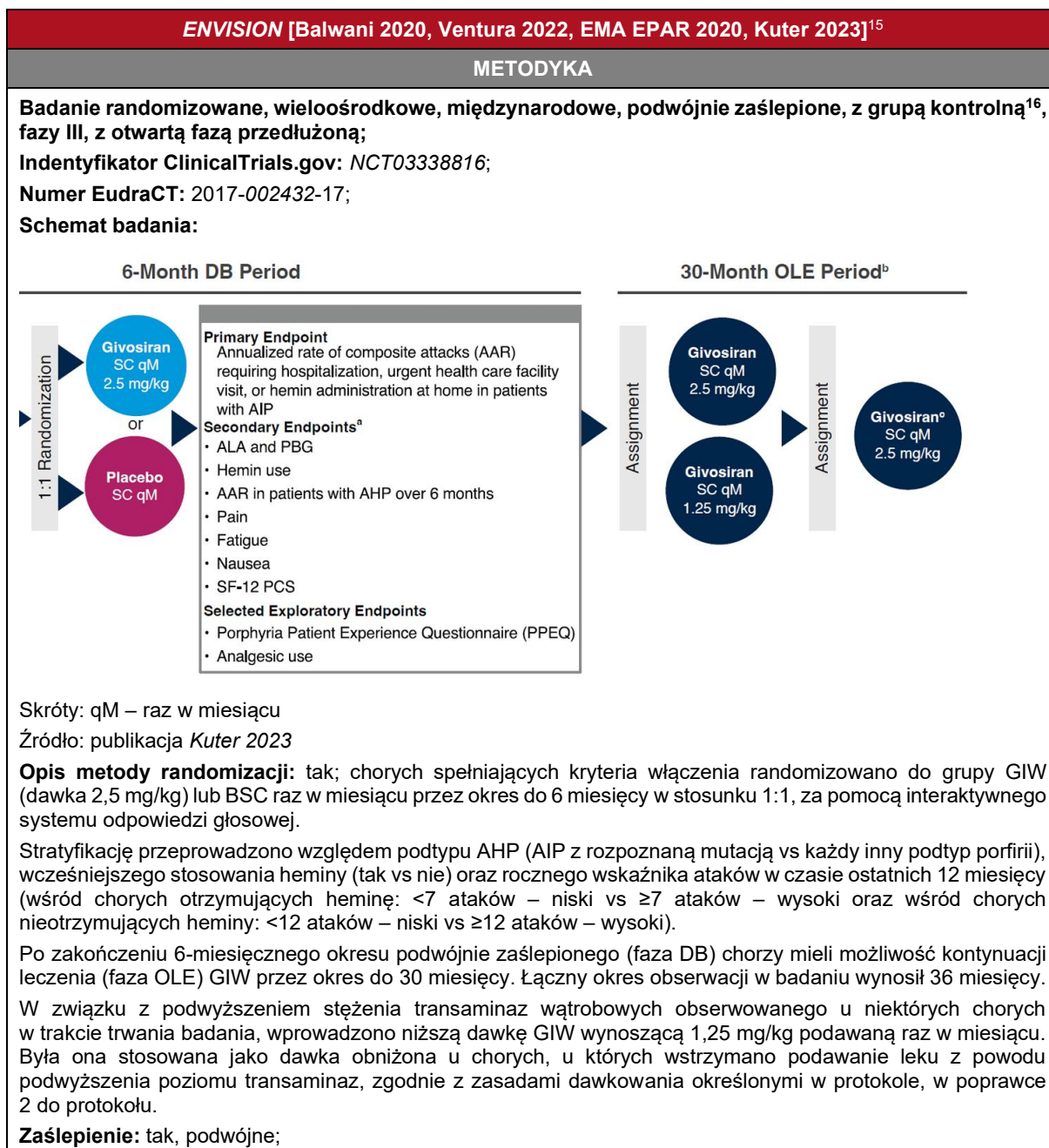
Liczba publikacji wyszukiwanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Givosiran	4
	Givlaari	14
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(givosiran OR Givlaari)	2
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) https://vigiaccess.org/	(givosiran OR Givlaari)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Givosiran	16
	Givlaari	9
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(givosiran OR Givlaari)	6
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(givosiran OR Givlaari)	2
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) https://www.gov.pl/web/urpl/	Giwosyran	0
	Givlaari	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 05.08.2025 r.

8.7. Charakterystyka badań włączonych

8.7.1. ENVISION



¹⁵ Informacje dotyczące opisu zaślepienia badania, randomizacji oraz kryteriów wykluczenia z badania pochodzą z protokołu do badania ENVISION;

¹⁶ W publikacji wskazano, że grupę kontrolną stanowi PLC, jednak z uwagi na to, że chorzy mogli przyjmować leczenie zgodne ze lokalnym standardem opieki, grupę tę zdefiniowano jako BSC

ENVISION [Balwani 2020, Ventura 2022, EMA EPAR 2020, Kuter 2023]¹⁵

Opis metody zaślepienia: członkowie zespołu badawczego nie mieli dostępu do niezaślepionych danych z badania przeznaczonych do analizy. Każde nieplanowane ujawnienie przydziału chorego do grupy w czasie trwania badania było udokumentowane w raporcie z badania. Dostęp do informacji dotyczących przypisania do leczenia posiadał Niezależny Komitet Monitorujący Dane oraz niezależna grupa biostatystyczna;

Opis utraty chorych z badania: tak:

- 1) w fazie DB: każdy z 94 zrandomizowanych chorych ukończył okres obserwacji trwający 6 mies. z grupy GIW utracono 1 (2,1%) z 48 chorych na AHP (z powodu zdarzeń niepożądanych (nieprawidłowe wyniki funkcji wątroby);
- 2) w fazie OLE utracono łącznie 14 (15,1%) z 93 chorych w tym:
 - 5 (17,2%) z 29 chorych w grupie BSC/GIW 2,5 mg co miesiąc, w tym 2 (6,9%) chorych z innych powodów oraz po 1 (3,4%) chorym z powodu decyzji lekarza, braku stosowania się do zaleceń oraz ciąży;
 - 3 (17,6%) z 17 chorych w grupie BSC/GIW 1,25 mg co miesiąc z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
 - 3 (11,1%) z 27 chorych w grupie GIW 2,5 mg/GIW 2,5 mg co miesiąc, w tym 2 (7,4%) chorych z innych powodów oraz 1 (3,7%) chorego z powodu zgonu;
 - 3 (15,0%) z 20 chorych w grupie GIW 2,5 mg/GIW 1,25 mg co miesiąc, w tym 2 (10,0%) chorych z innych powodów oraz 1 (5,0%) z powodu ciąży.

Skala Jadad: 5/5;

Ocena RoB 2.0 (faza DB): niskie ryzyko;

Skala IHE (faza OLE): 17/20 pkt;

Wyniki dla populacji ITT: tak; analiza obejmowała populację „full analysis set”, zdefiniowaną jako wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku lub BSC.

Pierwszorzędowy punkt końcowy i część drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności oceniano u chorych z AIP ze zidentyfikowaną mutacją, co umożliwiło uzyskanie bardziej jednorodnej populacji pod kątem oceny skuteczności.

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Alnylam Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 36 ośrodków w 18 krajach;

Okres obserwacji: badanie obejmowało fazę podwójnie zaślepioną trwającą 6 miesięcy (faza DB) oraz okres przedłużenia badania (faza OLE) trwający 30 miesięcy. Całkowity czas trwania badania wynosił 36 miesięcy.

W dniu 24 czerwca 2020 r. mediana ekspozycji na GIW ogółem wynosiła 22,2 miesiące (zakres, 1,8-30,4) z łączną ekspozycją 164,0 osobolat. Łącznie 89, 87, 75, 28 i 2 chorych otrzymywało GIW odpowiednio przez ≥ 6 , ≥ 12 , ≥ 18 , ≥ 24 i ≥ 30 miesięcy;

W publikacji *Kuter 2023* przedstawiono dane z analizy końcowej w 36. mies. (analiza oparta na dacie zakończenia badania 31 maja 2021 r.).

Pod koniec badania mediana całkowitej ekspozycji na GIW wynosiła 28,1 miesiąca (zakres 1,8; 34,1); skumulowane narażenie wynosiło 219,6 pacjento-lat. Łącznie 89, 87, 85, 84 i 41 chorych otrzymywało GIW przez odpowiednio ≥ 6 , ≥ 12 , ≥ 18 , ≥ 24 i ≥ 30 miesięcy, w tym odpowiednio 42, 41, 39, 38 i 0 chorych w grupie BSC i 47, 46 46, 46 i 41 chorych w grupie otrzymującej GIW bez przerw.

Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: *superiority*; poziom istotności statystycznej wynosił 0,05; przeprowadzono testowanie hierarchiczne dla drugorzędowych punktów końcowych w skuteczności, wyniki bezpieczeństwa oraz wyniki uzyskane w fazie OLE przedstawiono w sposób opisowy;

Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale: *Analiza Statystyczna*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 12 r.ż.;
- rozpoznanie AHP;
- podwyższone stężenie ALA lub PBG w moczu ($\geq 4 \times$ GGN);

ENVISION [Balwani 2020, Ventura 2022, EMA EPAR 2020, Kuter 2023]¹⁵

- potwierdzona mutacja patogenna związana z AHP lub biochemiczne i kliniczne kryteria zgodne z rozpoznaniem AHP, jeśli taka mutacja nie została zidentyfikowana w badaniach genetycznych (GGN dla ALA 1,5 mmol/mol kreatyniny, GGN dla PBG 0,14 mmol/mol kreatyniny¹⁷);
- ≥ 2 ataki porfirii w wywiadzie, skutkujące hospitalizacją, potrzebą pilnej opieki medycznej lub dożylnego podawania heminy w czasie 6 miesięcy przed badaniem;
- przerwanie lub nierozpoczęcie profilaktycznego przyjmowania heminy;

Kryteria wykluczenia:

- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (ALT $> 2 \times$ GGN, bilirubina $> 1,5 \times$ GGN¹⁸, INR $> 1,5$ ¹⁹);
- eGFR < 30 ml/min/1,73 m²;
- oczekiwanie na przeszczepienie wątroby;
- nadwrażliwość na leki, reakcje alergiczne na oligonukleotydy lub N-acetylogalaktoaminazę, nietolerancja iniekcji podskórnych w wywiadzie;
- aktywne zakażenie HIV, udokumentowane obecne lub przewlekłe HCV i HBV;
- aktualne uczestnictwo w innym badaniu dotyczącym urządzenia lub leku w trakcie badań lub < 30 dni/5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) od zakończenia innego badania lub otrzymania innego badanego leku;
- ciąża, karmienie piersią lub planowane zajście w ciążę w czasie trwania badania;
- jakakolwiek inna choroba lub stan, który w opinii badacza może spowodować niezdolność do przyjmowania przez chorego leku lub może wpływać na bezpieczeństwo chorego w czasie 6-miesięcznego okresu badania;
- nawracające lub ostre zapalenie trzustki, aktywne w czasie ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
- poważna operacja zaplanowana w czasie pierwszych 6 miesięcy trwania badania;
- ciężkie zakażenia w czasie 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym;
- nowotwór złośliwy stwierdzony w wywiadzie, w czasie ostatnich 5 lat przed badaniem przesiewowym z wyjątkiem uznanego za wyleczonego raka podstawnomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry, raka szyjki macicy (stadium in situ) lub raka przewodowego piersi (skutecznie wyleczonego).

¹⁷ Określenie GGN dla ALA i PBG oparto na próbkach uzyskanych od 150 zdrowych osób;

¹⁸ Chorzy z zespołem Gilberta z podwyższoną wtórnie bilirubiną kwalifikowani byli, jeśli bilirubina $< 2 \times$ GGN;

¹⁹ W przypadku chorych leczonych antykoagulantami dozwolony był INR $< 3,5$.

ENVISION [Balwani 2020, Ventura 2022, EMA EPAR 2020, Kuter 2023] ²⁰						
Dane demograficzne						
Faza podwójnie zaślepią (6 mies.) i faza przedłużenia badania (do 36. mies.)						
Parametr		Chorzy na AHP			Chorzy na AIP	
		GIW/GIW	BSC/GIW	Ogółem BSC/GIW oraz GIW/GIW	GIW	BSC
Liczba chorych		48	46	94	46	43
Kobiety, n (%)		43 (89,6)	41 (89,1)	84 (89,4)	41 (89,1)	39 (90,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		40,1 (12,1)	37,4 (10,5)	b/d	40,7 (12,0)	37,3 (10,5)
Wiek, mediana (min; max)		42,0 (19; 65)	36,0 (20; 60)	37,5 (19; 65)	b/d	b/d
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		24,3 (5,2)	25,5 (6,4)	b/d	24,3 (5,2)	25,7 (6,3)
Rasa, n (%) ^{&}	Biała	39 (81,3)	34 (73,9)	73 (77,7)	37 (80,4)	33 (76,7)
	Czarna	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Azjatycka	8 (16,7)	7 (15,2)	15 (16,0)	8 (17,4)	6 (14,0)
	Inna	1 (2,1)	4 (8,7)	5 (5,3)	1 (2,2)	4 (9,3)
AIP ze zidentyfikowaną mutacją, n (%)		46 (95,8)	43 (93,5)	89 (94,7)	46 (100,0)	43 (100,0)
Nieostra przerywana porfiria, n (%) ^{&}	Wszystkie podtypy	2 (4,2)	3 (6,5)	5 (5,3)	b/d	b/d
	HCP	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (1,1)	b/d	b/d
	VP	1 (2,1)	1 (2,2)	2 (2,1)	b/d	b/d

²⁰ Informacje dotyczące opisu zaślepienia badania, randomizacji oraz kryteriów wykluczenia z badania pochodzą z protokołu do badania ENVISION;

ENVISION [Balwani 2020, Ventura 2022, EMA EPAR 2020, Kuter 2023] ²⁰						
	AHP bez zidentyfikowanej mutacji	0 (0,0)	2 (4,3) [#]	2 (2,1)	b/d	b/d
Czas od rozpoznania choroby, średnia (SD) [lata]		11,1 (11,2)	8,3 (8,5)	b/d	11,5 (11,3)	8,4 (8,7)
Czas od rozpoznania choroby, mediana (min; max)		6,98 (0,2; 43,3)	6,46 (0,1; 38,5)	6,55 (0,1; 43,3)	b/d	b/d
Wcześniejsze profilaktyczne przyjmowanie heminy, n (%)	Tak	20 (41,7)	18 (39,1)	38 (40,4)	20 (43,5)	17 (39,5)
	Nie	28 (58,3)	28 (60,9)	56 (59,6)	26 (56,5)	26 (60,5)
Historyczny roczny wskaźnik ataków porfirii**	Wysoki, n (%)	24 (50,0)	21 (45,7)	45 (47,9)	23 (50,0)	20 (46,5)
	Niski, n (%)	24 (50,0)	25 (54,3)	49 (52,1)	23 (50,0)	23 (53,5)
	Mediana (IQR)	8 (4;18)	7 (4;14)	b/d	8 (4;18)	8 (4;14)
	Mediana (min; max)	8,0 (4; 34)	7,0 (0; 46)	8,0 (0; 46) ^{^^^}	b/d	b/d
Wcześniejsze objawy przewlekłe, n (%) [^]	Tak	23 (47,9)	26 (56,5)	49 (52,1)	22 (47,8)	24 (55,8)
	Nie	25 (52,1)	20 (43,5)	45 (47,9)	24 (52,2)	19 (44,2)
Wcześniejsze długoterminowe stosowanie opioidów, n (%) ^{^^}	Tak	14 (29,2)	13 (28,3)	27 (28,7)	14 (30,4)	12 (27,9)
	Nie	34 (70,8)	33 (71,7)	67 (71,3)	32 (69,6)	31 (72,1)
Wyjściowe stężenie ALA w moczu (mmol/mol kreatyniny), mediana (min; max)		16,4 (1,8; 88,9)	16,4 (1,4; 41,5)	16,4 (1,4; 88,9)	b/d	b/d

ENVISION [Balwani 2020, Ventura 2022, EMA EPAR 2020, Kuter 2023] ²⁰						
Wyściowe stężenie PBG w moczu (mmol/mol kreatyniny), mediana (min; max)		39,6 (0,4; 150,0)	39,3 (3,6; 87,7)	39,6 (0,4; 150,0)	b/d	b/d
Neuropatia, n (%)	Ogółem	20 (41,7)	16 (34,8)	36 (38,3)	b/d	b/d
	Sensoryczna	10 (20,8)	8 (17,4)	18 (19,1)	b/d	b/d
	Motoryczna	13 (27,1)	8 (17,4)	21 (22,3)	b/d	b/d
	Autonomiczna	0 (0,0)	3 (6,5)	3 (3,2)	b/d	b/d
Złożone ataki porfirii w czasie 6 mies. przed randomizacją, mediana (min; max)		4,0 (2; 17)	3,5 (0; 23)	b/d	b/d	b/d
Wzrost stężenia transaminaz, n (%)		17 (35,4)	18 (39,1)	35 (37,2)	b/d	b/d
Niewydolność i upośledzenie funkcji nerek, n (%)	Ogółem	10 (20,8)	14 (30,4)	24 (25,5)	b/d	b/d
	PChN	8 (16,7)	9 (19,6)	17 (18,1)	b/d	b/d
Zdiagnozowane przeciążenie żelazem, n(%)		16 (33,3)	15 (32,6)	31 (33,0)	b/d	b/d
Cewnikowanie żyły centralnej, n (%)		35 (72,9)	32 (69,6)	67 (71,3)	b/d	b/d
Powikłania związane z dostępem do żyły centralnej, n (%)		15 (31,3)	16 (34,8)	31 (33,0)	b/d	b/d
Nadciśnienie, n (%)		14 (29,2)	11 (23,9)	25 (26,6)	b/d	b/d

ENVISION [Balwani 2020, Ventura 2022, EMA EPAR 2020, Kuter 2023]²¹

INTERWENCJA

Interwencja badana:

Faza DB (6 mies.):

W czasie 6 miesięcznego okresu leczenia, chorzy otrzymywali giwosyran w dawce 2,5 mg/ kg m.c. co miesiąc, podskórnie.

Faza OLE (30 mies.):

Chorzy otrzymywali GIW w dawce 2,5 mg/kg m.c. lub 1,25 mg/kg m.c. co miesiąc, podskórnie do 12 mies. badania. Niższa dawka GIW została wprowadzona w 1. poprawce do protokołu w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa u chorych z podwyższoną aktywnością transaminaz.

Chorzy włączeni do fazy OLE badania przed wprowadzeniem poprawki do protokołu, otrzymywali 2,5 mg/kg m.c. GIW raz w miesiącu. Chorzy włączeni do fazy OLE badania po wdrożeniu poprawki do protokołu, otrzymywali 1,25 mg/kg m.c. GIW raz w miesiącu. U chorych, u których zastosowano dawkę 1,25 mg/kg m.c. możliwe było zwiększenie dawki do 2,5 mg/kg m.c. podczas lub po wizycie w 13 mies. w przypadku niewystarczającej kontroli choroby (po zakończeniu 6-miesięcznego otwartego dawkowania GIW w dawce 1,25 mg/kg).

Zwiększenie dawki rozważano, jeśli spełnione były następujące kryteria: (1) tolerancja GIW w dawce 1,25 mg/kg raz w miesiącu została wykazana na podstawie braku przerw w dawkowaniu z powodu podwyższonych wyników testów wątrobowych (tj. stężenie ALT >5 × GGN, gdy chory był bezobjawowy i nie było innej przyczyny; dawkowanie zostało przerwane przy stężeniu ALT >8 × GGN) przy dawce 1,25 mg/kg raz w miesiącu i brak istotnych obaw dotyczących bezpieczeństwa z powodu innych działań niepożądanych, które uniemożliwiły choremu otrzymanie większej dawki GIW, zgodnie z oceną badacza i sponsora; (2) stężenie ALA w moczu nie były stabilnie utrzymywane ≤GGN lub były indukowalne; (3) chory nie miał wystarczającej odpowiedzi klinicznej (np. występowały ataki przełomowe lub trwające przewlekłe objawy), zgodnie z oceną badacza.

Po wprowadzeniu kolejnej poprawki do protokołu wszystkim chorym otrzymującym GIW w dawce 1,25 mg/kg raz w miesiącu, u których nie występowały trwające klinicznie istotne podwyższenia stężenia transaminaz, zwiększono dawkę do 2,5 mg/kg GIW raz w miesiącu wyłącznie na podstawie tolerancji, bez kryteriów redukcji ALA lub aktywności klinicznej.

U 11 chorych (5 w grupie BSC/GIW i 6 w grupie GIW/GIW) przydzielonych do dawki 1,25 mg/kg w fazie OLE zwiększono dawkę do 2,5 mg/kg z powodu niewystarczającej kontroli choroby podczas wizyt w miesiącach 13.–15.

Interwencja kontrolna: BSC;

Leczenie ratunkowe: stosowanie heminy w leczeniu ostrych lub trwających ataków porfirii było dozwolone w trakcie badania w każdej z grup. Odnotowywano je w eCRF. Leki przeciwbólowe, w tym opioidy lub leki inne niż opioidy, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), acetaminofen lub leki na neuropatię (np. leki przeciwdepresyjne i leki przeciwnapadowe), były dozwolone w celu zarządzania porfirią i w przypadku ataków porfirii, w oparciu o ocenę kliniczną chorego [EMA EPAR 2020]

²¹ Informacje dotyczące opisu zaślepienia badania, randomizacji oraz kryteriów wykluczenia z badania pochodzą z protokołu do badania ENVISION;

ENVISION [Balwani 2020, Ventura 2022, EMA EPAR 2020, Kuter 2023]²¹

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ataki porfirii;
- stężenie ALA w moczu;
- stężenie PBG w moczu;
- stosowanie heminy;
- jakość życia;
- objawy związane z porfirią;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki przedstawione dla pojedynczych chorych (np. dane z Tabeli S2 – publikacja *Balwani 2020*: dane dla N=2 z grupy GIW i N=3 z grupy kontrolnej dla AAR oraz stężenia ALA i PBG w moczu);
- dane przedstawione w postaci median wraz z IQR w przypadku, kiedy wyniki zaprezentowano również w postaci średnich z 95%CI;
- eksploracyjne punkty końcowe z fazy randomizowanej badania *ENVISION* oraz dane z analiz *post-hoc* z fazy randomizowanej badania *ENVISION* i jego otwartego przedłużenia;
- wyniki dla pośrednich okresów obserwacji z wyjątkiem danych śródkresowych z publikacji *Ventura 2022*;
- wyniki dotyczące występowania ADA z publikacji *Kuter 2023*;
- wyniki oceny skuteczności GIW w dawce 1,25 mg/kg vs 2,5 mg/kg z publikacji *Kuter 2023*;
- dane przedstawione na Rysunku S8 i S9 oraz w tabeli S5 w publikacji *Kuter 2023*.

[§]Podtypy porfirii inne niż AIP obejmowały HCP, VP, ADP z zidentyfikowaną mutacją, AHP bez zidentyfikowanej mutacji. Do badania nie włączono żadnego chorego z ADP;

[&]Rasa była raportowana przez badacza po rozmowie z chorym;

[#]U dwóch chorych ostrą porfirię wątrobową bez zidentyfikowanej mutacji uznano przez badacza za ostrą porfirię przerywaną na podstawie analizy biochemicznej;

^{**}Historyczny roczny wskaźnik ataków został obliczony jako liczba ataków, wymagających hospitalizacji, wizyty w placówce opieki zdrowotnej lub stosowania heminy w domu w czasie 6 miesięcy przed randomizacją. W przypadku chorych, którzy otrzymywali profilaktycznie heminę przed rozpoczęciem badania, wskaźnik ataków uznawano za wysoki, jeśli historyczny roczny wskaźnik ataków wynosił ≥ 7 ; natomiast za niski; jeśli wynosił < 7 (wskaźnik ataków odpowiednio ≥ 12 i < 12 , w przypadku chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej profilaktycznie heminy). Jeden chory w grupie przyjmującej placebo nie spełniał kryterium włączenia do badania, ze względu na wystąpienie dwóch ataków porfirii w wywiadzie, które nie były leczone za pomocą dożylnie podawanej heminy (co określono jako odstępstwo od protokołu);

[^]Objawy uznano za przewlekłe, jeśli chorzy mieli objawy porfirii codziennie lub przez większość dni pomiędzy atakami. Informacje zostały zgłoszone w kwestionariuszu przesiewowym;

^{^^} Stosowanie opioidów określono jako długoterminowe, jeśli chorzy zgłaszali przyjmowanie opioidu z powodu objawów porfirii codziennie lub przez większość dni, pomiędzy atakami;

^{^^^} Jeden chory w grupie BSC/GIW nie spełniał kryterium włączenia w postaci ≥ 2 złożonych ataków porfirii w czasie 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym (chory miał 2 ataki, które były leczone w domu bez podawania dożylnego heminy). Zostało to uznane za odstępstwo od protokołu.

8.7.2. Kubisch 2024

Badanie Kubisch 2024

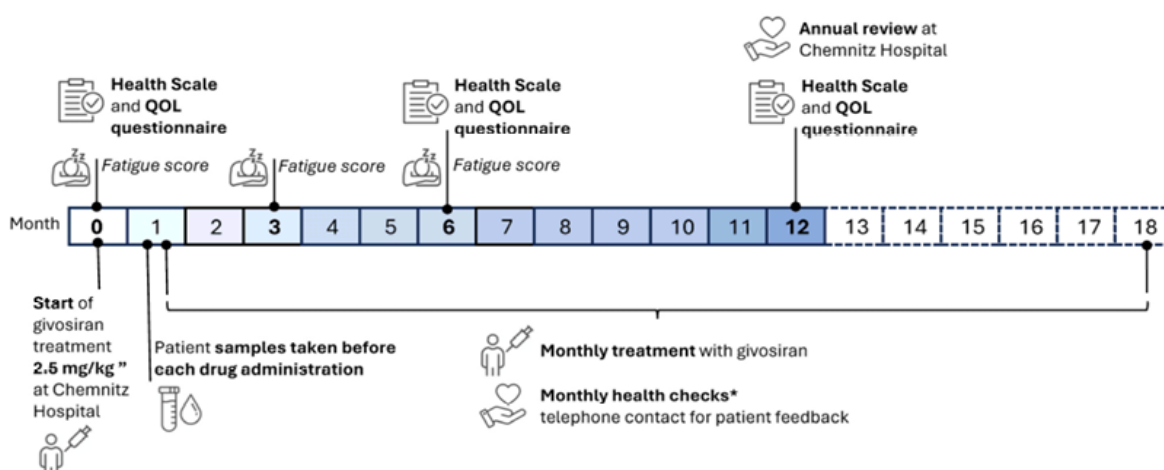
METODYKA

Badanie obserwacyjne, jednoramienne, rzeczywistej praktyki klinicznej

Przydział chorych do grup: chorzy leczeni GIW w latach 2018-2024 w Centrum leczenia Porfirii w Chemnitz, akredytowanym przez Ipnnet. Chorych z objawami podzielono na cztery odrębne grupy zgodnie z terminami zdefiniowanymi przez Ipnnet:

- „Sporadycznie występujące ataki” (≤ 3 ataki w okresie 12 miesięcy w czasie ostatnich 2 lat) — Grupa 1;
- „Objawowy wysoki poziom wydalania” (długotrwałe, przewlekłe objawy porfirii, bez ataku w czasie ostatnich 2 lat oraz stosunek PBG/kreatyniny $\geq 4 \times$ GGN) — Grupa 2;
- „Profilaktycznie hemowany” (otrzymujący regularne wlewy heminy) — Grupa 3;
- „Nawracające ataki” (≥ 4 ataki w okresie 12 miesięcy, w czasie ostatnich 2 lat) — Grupa 4²²;

Schemat badania:



Źródło: publikacja Kubisch 2024

Opis utraty chorych z badania: 2 (7,1%) z 28 chorych wycofało się z leczenia w okresie < 6 miesięcy, powołując się na zbyt silne zmęczenie;

Skala IHE : 15/18 pkt;

Wyniki dla populacji ITT: przedstawiono dane dla wszystkich chorych stosujących leczenie;

Klasyfikacja AOTMiT: n/o (w klasyfikacji nie uwzględniono badania obserwacyjnego, jednoramiennego);

Sponsor: Alnylam Germany GmbH;

Liczba ośrodków: 1 (Niemcy);

Okres obserwacji: dane zbierano po 3., 6. i 12. mies. leczenia oraz w czasie ostatniej oceny;

Analiza statystyczna: wpływ GIW na parametry biochemiczne, stan zdrowia, zmęczenie i jakość życia związaną ze zdrowiem w czasie badania oceniano przy użyciu testów t (sparowanych i niesparowanych) lub jednokierunkowej analizy wariancji (z testem Dunnetta i Tukey'a dla wielokrotnych porównań), w stosownych przypadkach. Współczynnik korelacji rang Spearmana zastosowano do zbadania liniowych zależności między wynikami klinicznymi a innymi czynnikami. Dane i analiza statystyczna zostały przedstawione przy użyciu oprogramowania GraphPad, Boston, MA, USA (wersja 10.2.3);

Podejście do testowania hipotezy: n/d

POPULACJA

²² Grupy 1 i 2 obejmowały m.in. chorych, którzy zostali wykluczeni z innych badań nad porfirią ze względu na sporadyczny charakter ich ataków lub przewlekłe objawy (takie jak codzienny ból, znacząco obniżające jakość życia). Dlatego też odpowiedzi tych chorych na GIW są, jak dotąd, niedoszacowane.

Badanie Kubisch 2024

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- rozpoznanie AHP potwierdzone przez lekarza specjalistę;
- stężenie ALA i PBG w moczu $\geq 4 \times$ GGN;
- objawy wywołane przez porfirię.

Kryteria wykluczenia:

- b/d.

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (GIW)
Liczba chorych		28
Mężczyźni, n (%)		5 (17,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]		42,7 (14,8)
Klasyfikacja (według terminów zdefiniowanych przez Ipnet)	Sporadyczne ataki – grupa 1	13 (46,4)
	Objawowy wysoki poziom wydalania – grupa 2	5 (17,9)
	Hem profilaktyczny – grupa 3	5 (17,9)
	Nawracające ataki – grupa 4	5 (17,9)
Klasyfikacja porfirii – AIP, z heterogenicznymi mutacjami, n (%)		28 (100,0)
Czas między rozpoznaniem a leczeniem GIW, średnia (zakres) [mies.]		110,9 (1; 324)
AAR przed włączeniem do badania, średnia (zakres)		2,9 (0; 12,0)/N=24*
Stężenie ALA w moczu, średnia (SD) [$\mu\text{mol}/\text{mmol Cr}$]		23,4 (12,01)
Stężenie PBG w moczu, średnia (SD) [$\mu\text{mol}/\text{mmol Cr}$]		33,5 (20,52)
Leczenie stosowane w wywiadzie w przypadku ataku, n (%)	Glukoza i.v.	28 (100,0)
	Ostra infuzja heminy	26 (92,9)
	Infuzja heminy (profilaktycznie)**	6 (21,4)
	GnRH	1 (3,6)***
	Opioidy	8 (28,6)^
Zgłoszone przez chorych wyniki zdrowotne		37,1 (b/d)
Stan zdrowia zgłaszany przez chorych w Skali Zdrowia w kwestionariuszu EQ-5D-5L	Grupy 1.–2.	41,1 (16,6)
	Grupy 3.–4.	28,3 (17,4)

INTERWENCJA

Interwencja badana: terapia GIW została zainicjowana i zarządzana przez Centrum leczenia Porfirii. Dawki podawane były raz w miesiącu przez miejscowego lekarza ogólnego, pod zdalnym nadzorem badacza badania. Dawka początkowa wynosiła 2,5 mg/kg beztłuszczowej masy ciała u 25 (89,3%) z 28 chorych. U pozostałych 3 (10,7%) chorych, którzy obawiali się działań niepożądanych wywołanych przez lek uzgodniono podejście polegające na stopniowym zwiększaniu dawkowania (dawka początkowa 1,25 mg/kg).

Czas trwania leczenia GIW, średnia (zakres) wynosił: 30 (3; 67) mies.

Leczenie wspomagające: każdy ostry atak porfirii, który wystąpił w czasie leczenia był leczony zgodnie z lokalnymi standardami opieki.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- odpowiedź biochemiczna;
- AAR;

Badanie Kubisch 2024

- sukces kliniczny;
- jakość życia chorych.
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- niezgodne z *Zasadami ekstrakcji*

*w tym średnia (zakres) wynosiła 3,02 (0; 12,0) dla grup 1.-2. (N= 16) i 2,65 (0,5; 5,14) dla grup 3.-4. (N = 8). Co ważne, AAR w wywiadzie nie różniło się istotnie między podgrupami 1.–2. a 3.–4. ($p > 0,05$)

**profilaktyczna terapia heminą, która została zainicjowana i zarządzana przez lokalną placówkę podstawowej opieki zdrowotnej. Jednego z tych chorych przydzielono do grupy 2., ponieważ profilaktyczną terapię hemem przerwano u niego na wiele lat przed rozpoczęciem leczenia GIW.

***chora zastosowała profilaktyczną terapię hormonem uwalniającym gonadotropinę w celu ograniczenia ataków wywoływanych przez cykl menstruacyjny

^do łagodzenia bólu między atakami

8.8. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Tabela 57.

Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Patel 2023	Cook:5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: jakość przeglądu: bardzo niska	Baza: PubMed, PubMed Central (PMC), Medline, Biblioteka Cochrane, Internet Archive Scholar, Google Scholar i Biblioteka internetowa Wiley Data przeszukania baz: b/d.	Ocena skuteczności i profil bezpieczeństwa GIW oraz analiza korzyści do ryzyka ze stosowania GIW w leczeniu ostrej porfirii przerywanej.	Do przeglądu systematycznego włączono łącznie 13 badań, w tym badanie <i>ENVISION</i> . Wszystkie badania w tym przeglądzie wykazały, że GIW skutecznie zmniejsza częstość ostrych i nawracających ataków AIP. Ponadto GIW zmniejsza również poziom mRNA ALAS1 we krwi i obniżyła stężenie PBG i ALA w moczu. Większość badań wykazała, że dłuższe okresy stosowania GIW (sześć miesięcy lub dłużej) mogą powodować zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak nudności, zmęczenie, ból, reakcje w miejscu wstrzyknięcia a także u mniejszości chorych zaburzenia czynności nerek i wątroby. Autorzy badania <i>Patel 2023</i> podkreślają, że ograniczeniem analizy jest uwzględnienie we włączonych badaniach w większości chorych z prawidłową funkcją nerek i wątroby, dlatego konieczne są dalsze badania obejmujące bardziej zróżnicowane populacje, w tym osoby z istniejącymi już zaburzeniami.

8.9. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 58.

Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Domena		Publikacja
		Patel 2023
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK

Domena		Publikacja
		Patel 2023
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Częściowo tak
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Częściowo tak
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?</u> (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie dotyczy
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie dotyczy
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki?</u> (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	Nie dotyczy
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Częściowo tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych

8.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 59.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Agarwal 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania I fazy (publikacja Sardh 2019) zawierająca wyniki dla punktów końcowych związanych z farmakokinetyką i farmakodynamiką	Agarwal S., Simon A. R., Goel V. i in., Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Small Interfering Ribonucleic Acid, Givosiran, in Patients With Acute Hepatic Porphyria., Clinical pharmacology and therapeutics 2020; 108(1):63-72
<i>Brambillasca 2024)_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczy chorych z programu wspierającego chorych z ostrą porfirią wątrobową. Zgodnie z PICOS do analizy abstrakty konferencyjne będą włączane, jeśli będą zawierać dodatkowe dane lub dane dla dłuższego okresu obserwacji względem włączonych publikacji pełnotekstowych.	Brambillasca F., Ventura P., Porreca A. i in. Assessing disease impact and quality of life: insights from a patient support program for acute hepatic porphyria, BMJ Open Gastroenterology (2024) 11 Supplement 1 (A19-A20)
<i>Deering 2023)_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki analizy <i>post-hoc</i> z badania ENVISION.	Deering R., Silver S., Jia G. i in. Clinical outcomes in patients with acute hepatic porphyria treated with givosiran who stopped hemin prophylaxis at study entry: post hoc analyses from the phase 3 ENVISION study through month 36, Research and practice in thrombosis and haemostasis 2023, VL: 7
<i>Diehl-Wiesenecker 2024)_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do rejestru POREGER niewłączonego do analizy. Zgodnie z PICOS do analizy abstrakty konferencyjne będą włączane, jeśli będą zawierać dodatkowe dane lub dane dla dłuższego okresu obserwacji względem włączonych publikacji pełnotekstowych.	Diehl-Wiesenecker E., Said P., Wohmann N. i in. Quality of life in patients with porphyrias - first data from the german porphyria registry (POREGER), BMJ Open Gastroenterology (2024) 11 Supplement 1 (A15)
<i>ENVISION (Bonkovsky 2021)_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania ENVISION dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące. Brak dodatkowych względem publikacji pełnotekstowych danych.	Bonkovsky H. L., Ventura P., Gouya L. i in., S1170 Efficacy and Safety of Givosiran in Patients With Acute Hepatic Porphyria: 24-Month Interim Analysis of the Phase 3 ENVISION Randomized Clinical Trial., Official journal of the American College of Gastroenterology ACG 2021; 116:S545-S546
<i>ENVISION (Bonkovsky 2021)_ab_b</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania ENVISION dla okresu obserwacji wynoszącego 12	Bonkovsky H. L., Balwani M., Sardh E. i in., S1154 Clinical Outcomes in Patients With Acute Hepatic Porphyria Treated With Givosiran Who Stopped Hemin Prophylaxis

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		miesiący. Brak dodatkowych względem publikacji pełnotekstowych danych.	at Study Entry: A Post Hoc Analysis of Data From the Phase 3 <i>ENVISION</i> Study Through Month 12., Official journal of the American College of Gastroenterology ACG 2020; 115:S578
<i>ENVISION</i> (Bonkovsky 2021)_ab_c	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania <i>ENVISION</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy. Brak dodatkowych względem publikacji pełnotekstowych danych.	Bonkovsky H. L., Balwani M., Sardh E. i in., Presidential poster award clinical outcomes in patients with acute hepatic porphyria treated with givosiran who stopped hemin prophylaxis at study entry: A post hoc analysis of data from the phase 3 <i>ENVISION</i> study through month 12, American Journal of Gastroenterology 2020; 115:SUPPL (S578-)
<i>ENVISION</i> (Kuter 2020)	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania <i>ENVISION</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 18 miesięcy. Brak dodatkowych względem publikacji pełnotekstowych danych.	Kuter D. J., Keel S., Parker C. J. i in., Eighteen-month interim analysis of efficacy and safety of givosiran, an RNAi therapeutic for acute hepatic porphyria, in the <i>ENVISION</i> open label extension., Blood 2020; 136, 13
<i>ENVISION</i> (Lazareth 2021)	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki dla 7 chorych z badania <i>ENVISION</i> oraz 13 chorych leczonych GIW w jednym z centrów we Francji, w której dokonano analizy wyłącznie punktów końcowych związanych z oceną funkcji nerek (eGFR, stężenie kreatyniny). Analiza wyników została przeprowadzona na zasadzie omówienia serii przypadków	Lazareth H., Poli A., Bignon Y. i in., Renal Function Decline With Small Interfering RNA Silencing Aminolevulinic Acid Synthase 1 (ALAS1), Kidney Int Rep. 2021; 6(7):1904-1911
<i>ENVISION</i> (Marchi 2020)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania <i>ENVISION</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy. Brak dodatkowych względem publikacji pełnotekstowych danych.	Marchi R., Duarte L., E S. i in., TWELVE-MONTH INTERIM ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY OF GIVOSIRAN, AN INVESTIGATIONAL RNAI THERAPEUTIC FOR ACUTE HEPATIC PORPHYRIA, IN THE <i>ENVISION</i> OPEN LABEL EXTENSION., Hematology, Transfusion and Cell Therapy 2020; 42 Supplement 2 (27-)
<i>ENVISION</i> (Sardh 2020)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania <i>ENVISION</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy. Brak dodatkowych względem publikacji pełnotekstowych danych.	Sardh E., Balwani M., Rees D. C. i in., S1169 twelve-month interim analysis of efficacy and safety of givosiran, an investigational RNAi therapeutic for acute hepatic porphyria, in the <i>ENVISION</i> open label extension., Official journal of the American College of Gastroenterology ACG 2020; 115:S584-S585
<i>ENVISION</i> (Wang 2022)	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki analizy post-hoc z badania <i>ENVISION</i> dla	Wang B., Ventura P., Takase K. I. i in., Disease burden in patients with acute hepatic porphyria: experience from the

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		okresu OLE wynoszącego 24 miesiące	phase 3 <i>ENVISION</i> study., Orphanet J Rare Dis. 2022; 17(1):327
<i>Gerischer 2024_ab</i>	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny dotyczący wyników z niemieckiego rejestru chorych z porfirią. Nie podano wyników dla leczenia GIW.	Gerischer L., Said P., Wohmann N., i in., Fatigue in patients with porphyrias - first data from the german porphyria registry (POREGER), BMJ Open Gastroenterology (2024) 11 Supplement 1 (A43).
<i>Goma Garces 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja	Gomá-Garcés E., Pérez-Gómez M. V., Ortiz A., Givosiran for Acute Intermittent Porphyria., N Engl J Med. 2020; 383(20):1989
<i>Gonzalez-Aseguinolaza 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Edytorial	Gonzalez-Aseguinolaza G., Givosiran - Running RNA Interference to Fight Porphyria Attacks., N Engl J Med. 2020; 382(24):2366-2367
<i>Lombardelli 2023_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania ankietowego prowadzonego wśród chorych z badania III fazy i fazy I/II OLE.	Lombardelli S., Brown M., Meninger S., Naik H., Patient experience with acute hepatic porphyria before and after long-term givosiran treatment: a qualitative interview study, Journal of Hepatology (2023), 78 Supplement 1 (S993-S994)
<i>Majeed 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Majeed C. N., Ma C.D., Xiao T. i in., Spotlight on Givosiran as a Treatment Option for Adults with Acute Hepatic Porphyria: Design, Development, and Place in Therapy., Drug Des Devel Ther. 2022; 16:1827-1845
<i>Marchi 2020_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny - badanie 1/2 fazy	Marchi R., Duarte L., P S. i in., A PHASE 1/2 OPEN LABEL EXTENSION STUDY OF GIVOSIRAN, AN INVESTIGATIONAL RNAI THERAPEUTIC, IN PATIENTS WITH ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA., Hematology, Transfusion and Cell Therapy 2020; 42 Supplement 2 (17-18)
<i>Poli 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	Częstość dawkowania produktu leczniczego Givlaari® była dostosowywana w oparciu o indywidualne stężenie ALA w całym cyklu leczenia, co stanowi procedurę niezgodną z ChPL Givlaari®, gdzie lek należy stosować z częstością raz na miesiąc. W badaniu uczestniczyło 25 chorych spośród których 10 (40,0%) chorych stosowało częstość dawkowania w oparciu o stężenie ALA, 8 (32,0%) chorych co 4 do 6 tygodni, 5 (20,0%) chorych co 2 miesiące oraz po 1 (4,0%) chorym z częstością dawkowania odpowiednio co 3 miesiące i z	Poli A., Schmitt C., Moulouel B. i in., Givosiran in acute intermittent porphyria: A personalized medicine approach., Mol Genet Metab. 2022; 135(3):206-214

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		niedostępną informacją o częstości dawkowania. ChPL Givlaari® uwzględnia jedynie modyfikację dawki leku w oparciu o faktyczną masę ciała chorego oraz występowanie działań niepożądanych, bez ingerencji w częstość jego stosowania.	
<i>Ricci 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja	Ricci A., Marcacci M., Cuoghi C. i in., Hyperhomocysteinemia in patients with acute porphyrias: a possible effect of ALAS1 modulation by siRNA therapy and its control by vitamin supplementation., European Journal of Internal Medicine 2021; 92, 121–123
<i>Sardh 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie I fazy, w którym uczestniczyli chorzy na AIP powyżej 18. r.ż., składające się z części A (pojedyncze podanie GIW w dawkach 0,035 vs 0,10 vs 0,35 vs 1,0 lub 2,5 mg/kg), B (GIW 0,35 vs GIW 1,0 mg/kg vs PLC, do 2 dawek) i C (GIW 2,5 vs GIW 5,0 mg/kg vs PLC, raz na miesiąc, maks. 4 iniekcji lub raz na kwartał, 2 iniekcje, w czasie 12 tyg., następnie obserwacja przez kolejnych 12 miesięcy)	Sardh E., Harper P., Balwani M. i in., Phase 1 Trial of an RNA Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med. 2019; 380(6):549-558
<i>Sardh 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Sardh E., Harper P., RNAi therapy with givosiran significantly reduces attack rates in acute intermittent porphyria., J Intern Med. 2022; 291(5):593-610
<i>Sardh 2023_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do etapu przedłużonego badania I fazy, które nie spełniało kryteriów włączenia do analizy.	Sardh E., Balwani M. Rees D., i in. Final results from a phase 1/2, 48-month, open-label extension study of givosiran in patients with acute intermittent porphyria Journal of Hepatology (2023) 78 Supplement 1, (S92-S93)
<i>Sardh 2024</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja badania I/II fazy, będąca przedłużeniem badania I fazy. W publikacji analizowano chorych stosujących GIW w pierwszych 6 miesiącach leczenia w różnych dawkach, w tym niezgodnych z ChPL (5 mg/kg co miesiąc lub co 3 miesiące, 2,5 mg/kg co 3 miesiące). Nie podano wyników wyłącznie dla chorych stosujących GIW w dawce zgodnej z ChPL.	Sardh E., Balwani M., Rees D., i in. Long-term follow-up of givosiran treatment in patients with acute intermittent porphyria from a phase 1/2, 48-month open-label extension study. Orphanet J Rare Dis. 2024 Oct 3;19(1):365

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Souza 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące rejestru chorych z Brazylii. Leczenie GIW otrzymywało jedynie 2 chorych.	Souza P., Afonso G., de Rezende Pinto W. i in., Brazilian registry of patients with porphyria: REBRAPPO study., Orphanet J Rare Dis. 2023 Mar 8;18(1):49
<i>Stauffer 2024_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania RWE niewłączonego do analizy. Zgodnie z PICOS do analizy abstrakty konferencyjne będą włączane, jeśli będą zawierać dodatkowe dane lub dane dla dłuższego okresu obserwacji względem włączonych publikacji pełnotekstowych.	Stauffer C., Fierro L., Evard R., Balwani M, Single-center real-world experience with givosiran for acute intermittent porphyria, BMJ Open Gastroenterology (2024) 11 Supplement 1 (A7)
<i>Stein 2020_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny - badanie 1/2 fazy	Stein P., Rees D., Anderson K. i in., A phase 1/2 open label extension study of givosiran, an investigational RNAi therapeutic, in patients with acute intermittent porphyria., Journal of Hepatology 2020; 73:S553-S554
<i>Thapar 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Thapar M., Rudnick S., Bonkovsky H. L., Givosiran, a novel treatment for acute hepatic porphyrias., Expert Review of Precision Medicine and Drug Development 2021; 6(1):9-18
<i>Ticau 2021_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego, w którym przedstawiono wyniki analizy stężeń różnych białek u chorych na AHP.	Ticau S., Yucius K., Karras A. i in., Renal injury biomarkers are elevated in acute hepatic porphyria., Journal of the American Society of Nephrology 2021; 32 (185-)
<i>To-Figueras 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie mające na celu ocenę wpływu leczenia na metabolizm homocysteiny u chorych na AHP, składające się z części I dotyczącej chorych na AHP leczonych heminą oraz części II dotyczącej chorych leczonych GIW	To-Figueras J., Wijngaard R., García-Villoria J. i in., Dysregulation of homocysteine homeostasis in acute intermittent porphyria patients receiving heme arginate or givosiran., Journal of Inherited Metabolic Disease 2021; 44(4):961–971
<i>Vassiliou 2021_b</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja	Vassiliou D., Sardh E., Homocysteine elevation in givosiran treatment: Suggested ALAS1 siRNA effect on cystathionine beta-synthase., J Intern Med. 2021; 290(4):928-930
<i>Ventura 2024_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki analizy post-hoc z badania ENVISION.	Ventura P., Guillen-Navarro E., Wang B., LONG-TERM CLINICAL OUTCOMES OF PATIENTS WITH ACUTE HEPATIC PORPHYRIA WHO WERE NOT ATTACKFREE AFTER 6 MONTHS OF GIVOSIRAN TREATMENT: a SUBGROUP ANALYSIS OF THE PHASE 3 ENVISION STUDY, BMJ open gastroenterology, 2024, VL: 11, PG: A6

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Wang 2023_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania dotyczącego rejestru chorych <i>ELEVATE</i> . Zgodnie z PICOS do analizy abstrakty konferencyjne będą włączane, jeśli będą zawierać dodatkowe dane lub dane dla dłuższego okresu obserwacji względem włączonych publikacji pełnotekstowych.	Wang B.M., Cassiman D., Gouya L., i in. Characteristics of patients treated with givosiran in elevate, a global observational longitudinal registry of patients with acute hepatic porphyria <i>Hepatology</i> (2023) 78 Supplement 1 (S1490-S1491)
Xiao 2024	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.	Xiao B., Wang S., Pan Y., i in. Development, opportunities, and challenges of siRNA nucleic acid drugs., <i>Mol Ther Nucleic Acids</i> . 2024 Dec 21;36(1):102437

8.11. Skale oceny jakości badań

Tabela 60.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 61.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 62.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 63

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń *Cochrane Collaboration* – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)								
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?							
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?							
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź tak lub							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	<i>prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?							
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?							
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?							
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?							
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d</i>							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?							
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?							
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?							
2.6	Jeśli w 2.3 odpowiedź nie, prawdopodobnie nie lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 tak, prawdopodobnie tak lub b/d Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. risk of bias due to missing outcome data)								
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?							
3.2	Jeśli w 3.1 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?							
3.3	Jeśli w 3.2 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?							
3.4	Jeśli w 3.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	jego prawdziwej wartości?							
	Ocena RoB							
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)								
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?							
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?							
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź nie lub prawdopodobnie nie lub b/d Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?							
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź tak lub prawdopodobnie tak lub b/d Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
	Ocena RoB							
Błąd systematyczny związany ze stronicznym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)								
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepienych danych końcowych?							
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skał, definicji, punktów							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	czasowych) w domenie wyniku?							
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?							
Ocena RoB								
Ogólna ocena RoB								

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Kryteria do ogólnej oceny RoB:

Niskie ryzyko → niskie we wszystkich analizowanych domenach

Umiarkowane ryzyko → umiarkowane przynajmniej w jednej z ocenianych domen

Wysokie ryzyko → wysokie przynajmniej w jednej domenie lub umiarkowane w wielu domenach, co znacząco obniża poziom ufności badania

Tabela 64
Skala IHE*

Pytanie	Odpowiedź**
Cel badania	
1. Czy hipoteza/cel badania był jasno określony? (Odpowiedź „częściowo tak”: hipoteza zawiera 1 lub 2 informacje z 3 wymaganych: populacja, interwencja, oceniany efekt)	Tak Częściowo tak Nie
Metodyka badania	
2. Czy badanie zostało przeprowadzone prospektywnie?	Tak Niejasne Nie
3. Czy przypadki były zbierane w więcej niż jednym ośrodku?	Tak Niejasne Nie
4. Czy chorzy byli rekrutowani kolejno (lub wszyscy chorzy kwalifikujący się do badania byli włączani)?	Tak Niejasne Nie
Populacja	
5. Czy opisano charakterystykę chorych objętych badaniem (tj. najbardziej istotne informacje, np. liczba chorych, wiek, pochodzenie etniczne, nasilenie choroby, choroby towarzyszące)? (Odpowiedź „częściowo tak”: opisano niektóre/wybrane dane demograficzne)	Tak Częściowo tak Nie

Pytanie	Odpowiedź**
6. Czy kryteria włączenia i wykluczenia były jasno określone? (Odpowiedź „częściowo tak”: raportowano kryteria włączenia lub kryteria wykluczenia)	Tak Częściowo tak Nie
7. Czy chorzy byli włączani do badania na podobnym etapie choroby?	Tak Niejasne Nie
Interwencja i leczenie wspomagające	
8. Czy badana interwencja była jasno opisana (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
9. Czy dodatkowe interwencje (leczenie wspomagające) były jasno opisane (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
Pomiary punktów końcowych	
10. Czy istotne metody pomiarów punktów końcowych były ustalone <i>a priori</i>? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe zostały opisane w części badania dot. metodyki)	Tak Częściowo tak Nie
11. Czy osoby oceniające punkty końcowe były zaślepiene na interwencję, którą otrzymywali chorzy?	Tak Niejasne Nie
12. Czy istotne punkty końcowe były zmierzone odpowiednimi metodami obiektywnymi/subiektywnymi#? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe mierzono odpowiednimi metodami)	Tak Częściowo tak Nie
13. Czy istotne punkty końcowe zostały zmierzone przed i po zastosowaniu interwencji?	Tak Niejasne Nie
Analiza statystyczna	
14. Czy do oceny istotnych punktów końcowych użyto odpowiednich testów statystycznych (np. testy parametryczne dla danych o rozkładzie normalnym lub testy nieparametryczne przy braku rozkładu normalnego)?	Tak Niejasne Nie
Wyniki i wnioski	
15. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpiły ważne zdarzenia i punkty końcowe?	Tak Niejasne Nie
16. Czy raportowano utratę chorych z okresu obserwacji? (Odpowiedź „tak”: liczba chorych utraconych z okresu obserwacji jest jasno określona lub raportowano wyniki dla wszystkich włączonych chorych lub liczbę chorych utraconych z okresu obserwacji można obliczyć w oparciu o liczby chorych włączonych do badania i uwzględnionych w ostatecznej analizie)	Tak Niejasne Nie
17. Czy przedstawiono szacunki dot. przypadkowej zmienności w analizie danych dot. istotnych punktów końcowych (np. SE, SD, CI, zakres, IQR)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie dla wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono miary rozrzutu)	Tak Częściowo tak Nie
18. Czy raportowano zdarzenia niepożądane? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie przedstawiono wyników dla wszystkich istotnych zdarzeń niepożądanych)	Tak Częściowo tak Nie
19. Czy wnioski były poparte wynikami badania?	Tak Niejasne Nie

Pytanie	Odpowiedź**
Konflikty interesów i źródła wsparcia	
20. Czy raportowano konflikty interesów i źródła wsparcia (np. finansowego) dla badania? (Odpowiedź „częściowo tak”: przedstawiono informację o konflikcie interesów lub o źródłach wsparcia)	Tak Częściowo tak Nie
Suma	
Badania eksperymentalne^^	20 pkt.
Badania obserwacyjne^^	18 pkt.

*oceniający może zdecydować o usunięciu pozycji, które nie mają zastosowania w analizowanym przypadku

**odpowiedź „tak” – 1 pkt. odpowiedź „częściowo tak” – 0,5 pkt.; odpowiedź „niejasne” – 0 pkt.; odpowiedź „nie” – 0 pkt. (punktacja przyjęta przez analityków)

^^wybór domen odpowiednich dla badań w zależności od ich metodyki został dobrany przez analityków (kolorem jasnoszarym wskazano domeny oceniane wyłącznie w badaniach eksperymentalnych)

#np. testy będące złotym standardem lub standaryzowane testy kliniczne dla metod obiektywnych oraz samodzielnie wypełniane kwestionariusze lub standaryzowane formularze dla metod subiektywnych

Tabela 65.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

8.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 66.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 67.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

8.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 68.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; - metodyki badań	Tak, Rozdział 3.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.6.1.
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdział 4
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdział 8.5 i 8.6
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdział 3.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 8.7
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 8.7
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 8.7
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 8.7
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 8.7
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 8.7

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 8.7
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 8.7
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdział 4, Załączniki 8.1, 8.2
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 4.5 i 4.6

9. Spis tabel

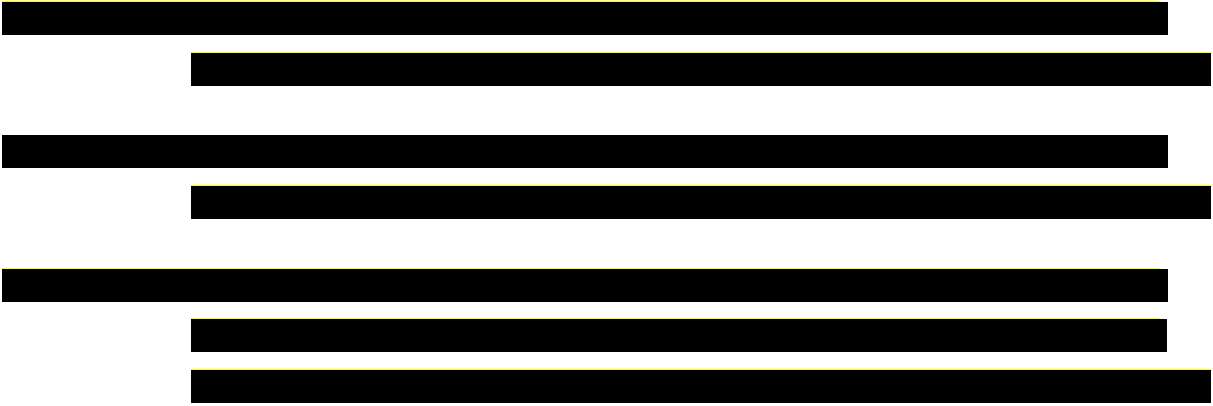
Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	24
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	33
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	36
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanego badania ENVISION wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)</i>	45
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	49
Tabela 6. Roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR) u chorych na AIP i AHP w czasie 6 miesięcy	53
	
Tabela 10. Brak ataków porfirii u chorych na AHP	61
Tabela 11. Stężenie ALA w moczu u chorych na AIP	65
Tabela 12. Stężenie PBG w moczu u chorych na AIP	68
Tabela 13. Czas stosowania heminy w ciągu roku u chorych na AIP w czasie 6 miesięcy ...	71
	

	
	
Tabela 16. Brak stosowania heminy u chorych na AIP	74
Tabela 17. Najgorszy dobowy wynik w skali oceny bólu (BPI-SF) u chorych na AIP	78
Tabela 18. Najgorszy dobowy wynik w skali oceny zmęczenia (BFI-SF) u chorych na AIP ..	79
Tabela 19. Najgorszy dobowy wynik w skali oceny nasilenia nudności u chorych na AIP	80
Tabela 20. Ocena jakości życia w skali SF-12 (PCS) u chorych na AIP	81
Tabela 21. Średnia zmiana wyniku SF-12 od wartości początkowej	82
Tabela 22. Średnia zmiana wyniku EQ-VAS od wartości początkowej	84
Tabela 23. Częstość występowania zgonów w czasie 6 miesięcy (faza DB) badania <i>ENVISION</i>	87
Tabela 24. Częstość występowania zgonów w fazie OLE badania <i>ENVISION</i> (okres leczenia GIW do 24 i do 36 mies.)	87
Tabela 25. Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 6 miesięcy (faza DB) badania <i>ENVISION</i>	88
	
	
Tabela 27. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 6 miesięcy (faza DB) badania <i>ENVISION</i>	91
Tabela 28. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w fazie OLE badania <i>ENVISION</i> (okres leczenia GIW do 24 mies.)	93
Tabela 29. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w fazie OLE badania <i>ENVISION</i> (okres leczenia GIW do 36 mies.)	96
Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 6 miesięcy (faza DB) badania <i>ENVISION</i>	97

Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w fazie OLE badania <i>ENVISION</i> (okres leczenia GIW do 24 mies.)	100
Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w fazie OLE badania <i>ENVISION</i> (okres leczenia GIW do 36 mies.).....	101
Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu w fazie OLE badania <i>ENVISION</i> (okres leczenia GIW do 36 mies.)	107
Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w czasie 6 miesięcy (faza DB) badania <i>ENVISION</i>	108
Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w fazie OLE badania <i>ENVISION</i> (okres leczenia GIW do 24 mies.).....	108
Tabela 36. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w fazie OLE badania <i>ENVISION</i> (okres leczenia GIW do 36 mies.).....	109
Tabela 37. Całkowity roczny współczynnik napadów w badaniu <i>Kubisch 2024</i>	111
Tabela 38. Częstość występowania ataków w badaniu <i>Kubisch 2024</i>	112
Tabela 39. Częstość występowania odpowiedzi biochemicznej w badaniu <i>Kubisch 2024</i> ..	113
Tabela 40. Stężenie ALA i PBG w badaniu <i>Kubisch 2024</i>	113
Tabela 41. Poprawa odpowiedzi biochemicznej w badaniu <i>Kubisch 2024</i> – analiza w podgrupach	115
Tabela 42. Częstość występowania sukcesu klinicznego w badaniu <i>Kubisch 2024</i>	117
Tabela 43. Częstość występowania poszczególnych ocen satysfakcji klinicznej przez chorego w badaniu <i>Kubisch 2024</i>	117
Tabela 44. Średnia ocena satysfakcji klinicznej przez chorego i lekarza w badaniu <i>Kubisch 2024</i>	118

Tabela 45. Częstość występowania zmęczenia ocenianego w skali FAS w badaniu <i>Kubisch 2024</i>	119
Tabela 46. Jakość życia w badaniu <i>Kubisch 2024</i>	122
Tabela 47. Działania i zdarzenia niepożądane w badaniu <i>Kubisch 2024</i>	123
Tabela 48. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych giwosyranem	132
Tabela 49. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych giwosyranem	135
Tabela 50. Podsumowanie wyników skuteczności i bezpieczeństwa – 6 miesięcy badania <i>ENVISION</i>	140
Tabela 51. Wpływ AHP na chorych przed badaniem i po zastosowaniu GIW	154
Tabela 52. Objawy AHP przed badaniem i po zastosowaniu leczenia GIW	154
Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	161
Tabela 54. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	162
Tabela 55. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy.....	174
Tabela 56. Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2	174
Tabela 57. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	176
Tabela 58. Kryteria Cook.....	182
Tabela 59. Skala AMSTAR 2.....	182
Tabela 60. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	183
Tabela 61 Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń <i>Cochrane Collaboration</i> – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)</i>	184

Tabela 62 Skala IHE*	188
Tabela 63. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	190
Tabela 64. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	191
Tabela 65. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	191
Tabela 66. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	192

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji	28
Rysunek 2. Roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR) w populacji chorych na AIP – wynik ogółem oraz dane dla poszczególnych składowych wskaźnika (hospitalizacje, pilna opieka medyczna, zastosowanie heminy i.v.).....	53
Rysunek 3. Roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR) – wynik ogółem po 6 mies. (faza DB) oraz w czasie 24 miesięcy (faza OLE) u chorych kontynuujących leczenie GIW (GIW/GIW) oraz chorych, u których dokonano zmiany terapii z BSC na GIW (BSC/GIW)	54
Rysunek 4. Roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR) – wynik ogółem po 6 mies. (faza DB) oraz w czasie 36 miesięcy (faza OLE) u chorych kontynuujących leczenie GIW (GIW/GIW) oraz chorych, u których dokonano zmiany terapii z BSC na GIW (BSC/GIW)	55
Rysunek 5. Roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR) w populacji chorych na AIP – analiza w podgrupach.....	58
Rysunek 6. Mediana czasu do pierwszego ataku porfirii – analiza w podgrupach	59
Rysunek 7. Średnia liczba ataków porfirii na chorego w populacji chorych na AIP w kolejnych miesiącach (okres obserwacji 0-6 mies.).....	60
	
	
Rysunek 9. Częstość występowania braku ataków porfirii (AAR) u poszczególnych chorych na AHP w czasie 6 mies.....	62
Rysunek 10. Brak ataków porfirii (AAR) w czasie 24 miesięcy OLE – wyniki w czasie co 3 miesiące	63
Rysunek 11. Brak AAR w czasie DB i do 36 miesięcy OLE – wyniki dla trzymiesięcznych okresów badania	63

Rysunek 13. Stężenie ALA w moczu w kolejnych miesiącach fazy zaślepionej badania <i>ENVISION</i> u chorych na AIP w czasie 6 mies.....	65
Rysunek 14. Stężenie ALA w moczu w czasie trwania badania (faza DB: 0-6 mies. oraz faza OLE: do 36 mies.)	66
Rysunek 15. Stężenie ALA w moczu w czasie trwania badania (faza DB: 0-6 mies. oraz faza OLE: do 36 mies.) u chorych, u których wystąpił 1 lub więcej ataków	67
Rysunek 16. Stężenie PBG w moczu w kolejnych miesiącach fazy zaślepionej badania <i>ENVISION</i> u chorych na AIP w czasie 6 mies.....	68
Rysunek 17. Stężenie PBG w moczu w czasie trwania badania (faza DB: 0-6 mies. oraz faza OLE: do 36 mies.)	69
Rysunek 18. Stężenie PBG w moczu w czasie trwania badania (faza DB: 0-6 mies. oraz faza OLE: do 36 mies.) u chorych, u których wystąpił 1 lub więcej ataków	70
Rysunek 19. Czas stosowania heminy w ciągu roku w czasie 24 miesięcy OLE u chorych kontynuujących leczenie GIW oraz chorych, u których dokonano zmiany terapii z BSC na GIW.....	72
Rysunek 20. Czas stosowania heminy w ciągu roku (faza DB: 0-6 mies. oraz faza OLE: do 36 mies.) u chorych kontynuujących leczenie GIW oraz chorych, u których dokonano zmiany terapii z BSC na GIW.....	72
Rysunek 21. Brak stosowania heminy w czasie 24 miesięcy OLE u chorych kontynuujących leczenie GIW oraz chorych, u których dokonano zmiany terapii z BSC na GIW.....	75
Rysunek 22. Brak stosowania heminy w czasie u chorych kontynuujących leczenie GIW oraz chorych, u których dokonano zmiany terapii z BSC na GIW (faza DB: 0-6 mies. oraz faza OLE: do 36 mies.).....	75
Rysunek 23. Brak stosowania heminy w czasie 24 miesięcy OLE – wyniki w czasie co 3 miesiące	76

Rysunek 24. Brak stosowania heminy w czasie 36 miesięcy OLE – wyniki dla trzymiesięcznych okresów badania.....	77
--	----



Rysunek 26. Najgorszy dobowy wynik nasilenia bólu w skali BPI-SF w populacji chorych na AIP w kolejnych miesiącach (okres obserwacji 0-6 mies.).....	78
--	----

Rysunek 27. Ocena jakości życia w poszczególnych domenach skali SF-12 w populacji chorych na AIP (okres obserwacji 0-6 mies.)	81
---	----

Rysunek 28. Ocena jakości życia w poszczególnych domenach skali SF-12 w fazie zaślepionej badania <i>ENVISION</i> oraz w czasie 24 miesięcy fazy OLE.....	82
---	----

Rysunek 29. Średnia zmiana jakości życia w poszczególnych domenach skali SF-12 względem wartości początkowych w fazie DB badania <i>ENVISION</i> oraz w czasie 36 miesięcy fazy OLE*	83
--	----



Rysunek 31. Średnia zmiana wyniku EQ-VAS względem wartości początkowej (faza DB: 0-6 mies. oraz faza OLE: do 36 mies.)*	85
--	----

Rysunek 32. Częstość występowania AAR u chorych z odrębnymi fenotypami porfirii	111
---	-----

Rysunek 33. Średnie stężenie ALA i PBG oraz indywidualna odpowiedź biochemiczna* ...	114
--	-----

Rysunek 34. Porównanie redukcji (krotności redukcji) stężenia (A) ALA i (B) PBG w moczu u chorych z AIP o odmiennym fenotypie, podzielonych na cztery grupy zgodnie z definicjami Ipnet.....	116
--	-----

Rysunek 35. Ocena sukcesu klinicznego wg chorych i lekarzy w trakcie leczenia GIW w badaniu <i>Kubisch 2024*</i>	118
--	-----

Rysunek 36. Zmęczenie u chorych z AIP poddawanych leczeniu GIW w badaniu <i>Kubisch 2024*</i>	119
---	-----

Rysunek 37. Wpływ leczenia GIW na zgłaszane przez chorych aspekty jakości życia w badaniu <i>Kubisch 2024*</i>	121
Rysunek 38 Odsetki chorych zgłaszających osiągnięcie korzyści z leczenia GIW przy długoterminowym stosowaniu	143
Rysunek 39. Częstość stosowania opioidów po zastosowaniu leczenia GIW*	156
Rysunek 40. Opinie chorych na temat GIW w porównaniu z poprzednimi metodami leczenia*	157

11. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Agarwal 2020	Agarwal S., Simon A. R., Goel V., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the small interfering ribonucleic acid, givosiran, in patients with acute hepatic porphyria, Clinical Pharmacology & Therapeutics 2020, 108(1), 63-72.
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Givlaari® (giwosyran) w leczeniu w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2025
Blankenship 2020	Alnylam's RNAi therapy Givlaari shows lasting effect one year into treatment, new data show, https://www.fiercepharma.com/pharma/alnylam-s-rnai-therapy-givlaari-shows-lasting-effect-1-year-into-treatment-new-data-show (data dostępu 12.05.2025 r.)
Busija 2011	Busija L., Pausenberger E., Haines T. P. i in., Adult measures of general health and health-related quality of life: medical outcomes study short form 36-item (SF-36) and short form 12-item (SF-12) health surveys, Nottingham health profile (NHP), sickness impact profile (SIP), medical outcomes study short form 6D (SF-6D), health utilities index mark 3 (HUI3), quality of well-being scale (QWB), and assessment of quality of life (AQoL), Arthritis care & research 2011, 63(S11), S383-S412.
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Dana 2020	Im D. D., Jambaulikar G. D., Kikut A., Brief Pain Inventory–Short Form: A New Method for Assessing Pain in the Emergency Department, Pain Medicine 2020, 21(12), 3263-3269.
Dickey 2023	Dickey A., Wheeden K., Lyon D. i in., Quantifying the impact of symptomatic acute hepatic porphyria on well-being via patient-reported outcomes: Results from the Porphyria Worldwide Patient Experience Research (POWER) study, JIMD Reports, 2023; 64:104–113
Higgins 2024	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024 (data dostępu: 12.05.2025 r.)
IHE 2016	Institute of Health Economics (IHE). Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2016. https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.ihe.ca%2Ffiles%2Fihe_quality_appraisal_checklist_for_case_series_studies_and_guidance.docx& (data dostępu: 8.05.2025 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
McMillan 2021	Alnylam Receives Positive Reimbursement Recommendation from the Canadian Agencies for Drugs and Technology in Health (CADTH) for use of GIVLAARI® for the Treatment of Acute Hepatic Porphyria (AHP) in Adults; https://www.newswire.ca/news-releases/alnylam-receives-positive-reimbursement-recommendation-from-the-canadian-agencies-for-drugs-and-technology-in-health-cadth-for-use-of-givlaari-r-for-the-treatment-of-acute-hepatic-porphyrria-ahp-in-adults-859201707.html (data dostępu: 12.05.2025 r.)
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, PLoS Med 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 11.05.2025 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Naik 2024	Naik H. Brown M., Meninger S., Lombardelli S., Patient experience with acute hepatic porphyria before and after long-term givosiran treatment in a qualitative interview study, Mol Genet Metab Rep. 2024 Dec 20;42:101174.
PRISMA	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram , (data dostępu: 20.05.2025 r.)
Raport AOTMiT 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 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, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_007.pdf (data dostępu: 20.05.2025 r.)
Raport AOTMiT 2025	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Givlaari (giwosyran) we wskazaniu: zgodnym z zapisami programu lekowego B.128.FM. Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2) Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego Nr: OT.425.3.2025, Data ukończenia: 26.06.2025 r.
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
UnitedHealthcare 2025	Givlaari® (Givosiran), UnitedHealthcare® Commercial, Medical Benefit DrugPolicy https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/comm-medical-drug/givlaari-givosiran.pdf (data dostępu: 11.05.2025 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z 2025 r., z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Badania włączone do analizy	
ENVISION (Balwani 2020)	Balwani M., Sardh E., Ventura P. i in., Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria, New England journal of medicine 2020, 382 (24), 2289-2301
ENVISION (Kuter 2023)	Kuter D., Bonkovsky H., Monroy S. i in., Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial, Journal of Hepatology 2023. vol. 79, 1150–1158
ENVISION (Thapar 2022_ab)	Thapar M., Bonkovsky H. L., Monroy S., Efficacy and safety of givosiran in patients with acute hepatic porphyria: 36-month results of the phase 3 ENVISION randomised clinical trial
ENVISION (Ventura 2022)	Ventura P., Bonkovsky H. L., Gouya L. i in., Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study, Liver International 2022 , 42(1), 161-172.
Guida 2024	Guida C., Nardella M., Del Mar Ys i in. Effectiveness and tolerability of givosiran for the management of acute hepatic porphyria: A monocenter real-life evaluation, Mol Genet Metab Rep. 2024 Jun 22;40:101111

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Kubisch 2024	Kubisch I., Wohmann N., Wissniowski T., i in., German Real-World Experience of Patients with Diverse Features of Acute Intermittent Porphyria Treated with Givosiran, J Clin Med. 2024 Nov 11;13(22):6779
Patel 2023	Patel P., Midha S., Shukla S., Evaluating the Efficacy of a Small Interfering Ribonucleic Acid Molecule, Givosiran, in Treating Acute Intermittent Porphyria: A Systematic Review. Cureus. 2023 Jun 18;15(6):e40585
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka	
ADR 2025	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, http://www.adrreports.eu/pl/ (data dostępu: 05.08.2025 r.)
ChPL Givlaari®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Givlaari®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 05.08.2025 r.)
EMA EPAR 2020	European Medicines Agency (EMA). Givlaari European Public Assessment Report (EPAR) medicine overview. 2020; https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu 05.08.2025 r.)
EMA RMP 2024	European Medicines Agency (EMA), Summary of the risk management plan for Givlaari (givosiran) 2024, https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/givlaari-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (data dostępu: 05.08.2025 r.)
FDA 2024	Food and Drug Administration, Highlights of prescribing information, GIVLAARI (givosiran) injection, for subcutaneous use, Initial U.S. Approval: 2019, Revised: 4/2024, 1-11
FDA 2024a	Food and Drug Administration, FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS) (data dostępu: 05.08.2025 r.)
FDA 2024b	Food and Drug Administration, April - June 2023 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), 2024
FDA 2025	Food and Drug Administration, FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard (data dostępu: 05.08.2025 r.)
WHO UMC 2025	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 05.08.2025 r.)