



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
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 90/111

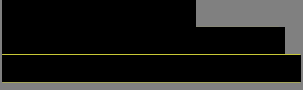
zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

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 problemu decyzyjnego 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
	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
	- Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych - Opis problemu zdrowotnego - Opis aktualnej praktyki klinicznej - Opis wyboru komparatorów - Opis komparatorów - Opis efektów zdrowotnych - Wyszukiwanie i opis wytycznych
	- Opis interwencji - Wyszukiwanie i opis wytycznych - Opis komparatorów - Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych - Efekty zdrowotne

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogeneza	15
3.4. Rozpoznawanie.....	17
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	18
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	18
3.5.2. Rokowanie i powikłania	23
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	24
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	25
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	28
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	28
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	34
3.7.2.1. Aktualnie obowiązujący Program Lekowy B.128.FM.....	34
3.7.2.2. Proponowane zmiany zapisów w Programie Lekowym B.128.FM.....	36
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	37

4. Interwencja – giwosyran	39
4.1. Rekomendacje dotyczące giwosyranu	42
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	42
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	47
5. Komparatory	48
5.1. BSC	49
6. Efekty zdrowotne.....	55
7. Rodzaj i jakość dowodów	58
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	59
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	62
8. Spis tabel	63
9. Spis rysunków	64
10. Bibliografia.....	65

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAR	ang. <i>Annualized Attack Rate</i> – roczny wskaźnik ataków
ADP	ang. <i>aminolevulinic acid dehydratase (ALAD)-deficient porphyria</i> – porfiria z niedoboru dehydratazy kwasu aminolewulinowego
AGA	ang. <i>American Gastroenterological Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
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 delta-aminolewulinowy
ALAD	ang. <i>delta-aminolevulinic acid dehydratase</i> – dehydrataza kwasu aminolewulinowego
ALAS 1	ang. <i>delta-aminolevulinic acid synthase 1</i> – syntaza kwasu delta-aminolewulinowego 1
AIAT	aminotrasferaza alaninowa
ALP	fosfataza alkaliczna
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
AspAT	aminotrasferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BFI-SF	ang. <i>Brief Fatigue Inventory-Short Form</i> – Krótki Kwestionariusz Oceny Zmęczenia
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory - Short Form</i> – Krótki Kwestionariusz Oceny Bólu
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FM	Fundusz Medyczny
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
GGN	górna granica normy
GIW	giwosyran
GnRH	ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i> – gonadoliberyna
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B
HCC	rak wątrobowokomórkowy
HCP	ang. <i>hereditary coproporphyria</i> – dziedziczna koproporfiria
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HEP	ang. <i>hepatoerythropoietic porphyria</i> – porfirie hepatoerytropoetyczna
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
HMBS	ang. <i>hydroxymethylbilane synthase</i> – syntaza hydroksymetylobilanowa
HRQoL	ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany
m.c.	masa ciała
MDRD	ang. <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> – wzór stworzony na podstawie danych chorych z programu <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> pozwalający oszacowanie wielkości filtracji kłębuszkowej
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NRS	ang. <i>numeric rating scale</i> – numeryczna skala oceny
OLT	ortotopowe przeszczepienie wątroby
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PBG	porfobilinogen
PChN	przewlekła choroba nerek
PCS SF-12	ang. <i>Physical Component Summary Short Form 12</i> – sumaryczna komponenta fizyczna krótkiej ankiety dotyczącej stanu zdrowia
PCT	ang. <i>porphyria cutanea tarda</i> – porfirie skórna późna
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRIME	ang. <i>PRiority Medicines</i> – program EMA dla leków priorytetowych
PT	czas protrombinowy
QALY	ang. <i>quality-adjusted life-year</i> – lata życia skorygowane o jakość życia
siRNA	ang. <i>small interfering ribonucleic acid</i> – mały interferujący kwas rybonukleinowy
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – szkockie konsorcjum ds. leków

Skrót	Rozwinięcie
TBL	bilirubina całkowita
VP	ang. <i>variegata porphyria</i> – porfiria mieszana
XLP	ang. <i>X-linked protoporphyria</i> – protoporfiria sprzężona z chromosomem X

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

Problem zdrowotny

Ostra porfiria wątrobowa obejmuje kilka rzadkich zaburzeń metabolicznych oraz ich podtypów, spowodowanych mutacjami genetycznymi w szlaku syntezy hemu w wątrobie. Mutacje te powodują nagromadzenie się neurotoksycznych produktów hemu, tj. kwasu delta-aminolewulinowego i porfobilinogenu u chorych.

Choroba charakteryzuje się silnie bolesnymi, ostrymi atakami, które w przypadku braku leczenia mogą zagrażać życiu. U części chorych mogą skutkować przewlekłymi, wyniszczającymi objawami, takimi jak ból, paraliż i zaawansowana neuropatia.

Niekorzystny wpływ ostrej porfirii wątrobowej, w tym zarówno samych ataków, jak i objawów przewlekłych choroby, na jakość życia oraz funkcjonowanie chorych w życiu społecznym i zawodowym jest wyraźny i dobrze udokumentowany.

Ogólna oczekiwana długość życia chorych z ostrą porfirią wątrobową może być zmniejszona z powodu znacznie zwiększonego ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego i innych długoterminowych powikłań.

Aktualne postępowanie medyczne i niezaspokojona potrzeba medyczna

Opcje postępowania w przypadku ostrej porfirii wątrobowej koncentrują się na eliminowaniu czynników wyzwalających ataki, leczeniu przewlekłego bólu przy zastosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego oraz stosowaniu terapii ratunkowej w przypadku wystąpienia ataku (terapia z zastosowaniem heminy).

Leczenie objawowe obejmuje m.in. stosowanie leków obniżających ciśnienie krwi, opioidów, środków przeciwwymiotnych i hamujących nudności, jak również środków przeciwzapalnych.

Aktualnie nie istnieje żadna inna skuteczna opcja leczenia chorych z populacji docelowej poza giwosyranem. Brak dostępu chorych do odpowiednich opcji leczenia w celu zmniejszenia częstości ataków prowadzi do dużego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej i naraża

chorych na ryzyko wystąpienia zdarzeń potencjalnie zagrażających życiu. U chorych z ostrą porfirią wątrobową obserwuje się również negatywny wpływ na możliwości zatrudnienia i związaną z tym samowystarczalność finansową.

Interwencja

Giwosyran powoduje w hepatocytach rozpad matrycowego kwasu rybonukleinowego syntazy kwasu delta-aminolewulinowego typu 1. Skutkiem jego działania jest zmniejszenie stężenia we krwi kwasu aminolewulinowego i porfobilinogenu — kluczowych czynników przyczynowych ataków porfirii. Giwosyran modyfikuje przebieg choroby i dlatego jest przeznaczony do stosowania w ramach terapii długoterminowej.

Giwosyran jest odpowiedzią na potrzebę dostępu chorych do skutecznej terapii, zmniejszającej częstość ostrych ataków i korzystnie wpływającej na poprawę w zakresie innych uciążliwych objawów choroby. Jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną w Polsce, stosowaną w profilaktyce ataków w ostrej porfirii wątrobowej.

Giwosyran otrzymał status terapii przełomowej w profilaktyce ostrych ataków u chorych na AHP. Lek ten został pozytywnie oceniony przez AOTMiT przy tworzeniu pierwszej listy leków o wysokim poziomie innowacyjności i został umieszczony na pierwszej liście leków o wysokim poziomie innowacyjności.

W ramach Analizy Problemu Decyzyjnego zdefiniowano poniższe kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka).

POPULACJA

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Givlaari®* populację docelową dla giwosyranu stanowią chorzy dorośli oraz młodzież od 12 lat z ostrą porfirią wątrobową.

Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla giwosyranu (Givlaari®). Charakterystyka populacji docelowej jest szczegółowo doprecyzowana zapisami proponowanego Programu lekowego.

INTERWENCJA

Givlaari® (giwosyran) w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Dawkowanie zgodnie z *ChPL Givlaari®*: zalecana dawka giwosyranu wynosi 2,5 mg/kg mc. raz na miesiąc we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkę ustala się w oparciu o faktyczną masę ciała.

KOMPARATOR

Najlepsze leczenie wspomagające.

W ramach najlepszego leczenia wspomagającego w praktyce klinicznej stosowane jest:

- 1) 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;
- 2) terapia ratunkowa w przypadku ostrych ataków, która polega przede wszystkim na stosowaniu dożylnych wlewów heminy. Dodatkowo, można zastosować glukozę podaną dożylnie.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji chorych z ostrą porfirią wątrobową, tj.:

- odpowiedź na leczenie (m.in. roczny wskaźnik ataków porfirii, liczba dni stosowania heminy, stężenie kwasu delta-aminolewulinowego i porfobilinogenu w moczu);
- objawy związane z porfirią (w tym ocena nasilenia bólu, ocena nasilenia zmęczenia, ocena nasilenia nudności);
- jakość życia chorych;
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- 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).
- Publikacje pełnotekstowe¹.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

¹ do analizy abstrakty konferencyjne będą włączane, jeśli będą zawierać dodatkowe dane lub dane dla dłuższego okresu obserwacji względem włączonych publikacji pełnotekstowych do badań randomizowanych

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Givlaari® (givosyran) stosowanego w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Givlaari® jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (AHP, ang. *acute hepatic porphyria*) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat [ChPL Givlaari®].

Przedmiotem wniosku jest kontynuacja finansowania produktu leczniczego Givlaari® (giwosyran, GIW) w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia ostrej porfirii wątrobowej (AHP, ang. *acute hepatic porphyria*) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat [Program lekowy B.128.FM].

Charakterystyka populacji docelowej jest szczegółowo doprecyzowana zapisami proponowanego Programu lekowego B.128.FM.

Szczegółowy opis obecnie obowiązującego Programu Lekowego B.128.FM. a także proponowanych zmian w Programie przedstawiono w rozdziale 3.7.2.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Givlaari®.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Ostra porfiria wątrobowa (AHP) jest chorobą poważną i wycieńczającą. Obejmuje kilka rzadkich zaburzeń metabolicznych oraz ich podtypów, spowodowanych mutacjami genetycznymi w szlaku syntezy hemu w wątrobie. Mutacje te powodują nagromadzenie się neurotoksycznych półproduktów hemu, tj. kwasu delta-aminolewulinowego (ALA) i porfobilinogenu (PBG) u chorych. AHP charakteryzuje się silnie bolesnymi, ostrymi atakami, które w przypadku braku leczenia mogą zagrażać życiu. U części chorych mogą skutkować przewlekłymi, wyniszczającymi objawami, takimi jak ból, paraliż i zaawansowana neuropatia. Objawy te negatywnie wpływają na codzienne funkcjonowanie chorych i jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) [Besur 2014, Bissell 2017, EXPLORE 2020, Ramanujam 2015, Szlendak 2016, Neeleman 2018].

Porfirię klasyfikuje się zazwyczaj jako erytropoetyczną lub wątrobową, w zależności od głównego miejsca nadprodukcji prekursora hemu, oraz jako neurologiczną lub skórą, w zależności od głównych objawów klinicznych [Ramanujam 2015, Bissell 2015, Wang 2019].

W poniższej tabeli przedstawiono uogólnioną klasyfikację kliniczną porfirii wątrobowej, będącej przedmiotem niniejszego opracowania, z uwzględnieniem nasilenia i zakresu objawów dla każdego z wyróżnionych jej typów.

Tabela 1.
Klasyfikacja kliniczna porfirii wątrobowej

Klasyfikacja	Objaw kliniczny	Typ porfirii
Porfirie wątrobowe	Ostra, neurologiczna	Ostra przerywana porfirie (AIP)
		Porfirie z niedoboru dehidratazy kwasu aminolewulinowego ALAD (ADP)
	Ostra, neurologiczna, skórą	Dziedziczna koproporfirie (HCP)
		Porfirie mieszana (VP)
	Skórą	Porfirie skórą późną (PCT)
		Porfirie hepatoerytropoetyczną (HEP)

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Ramanujam 2015*

Podtypy ostrej porfirii wątrobowej, z których każdy obejmuje defekt w innym enzymie szlaku hemu obejmują:

- ostrą przerywaną porfirię (AIP, ang. *acute intermittent porphyria*), będącą najczęstszym podtypem AHP, stanowiącym około 80% wszystkich przypadków AHP. Jest to podtyp wywołany mutacjami w syntazie hydroksymetylbilanu (HMBS, ang. *hydroxymethylbilane synthase*), znanej również jako deaminaza porfobilinogenu;
- dziedziczną koproporfię (HCP, ang. *hereditary coproporphyria*);
- porfię mieszaną (VP, ang. *variegate porphyria*);
- porfię z niedoboru dehidrazy kwasu aminolewulinowego ALAD (ADP, ang. *aminolevulinic acid dehydratase (ALAD)-deficient porphyria*) [Raport AOTMiT 2020].

Uwzględniając przebieg i nasilenie objawów choroby wyróżnia się:

- chorobę przebiegającą bez ataków (choroba bezobjawowa u nosicieli mutacji bez dowodów na wystąpienie ataku);
- chorobę przebiegającą z 1-4 atakami na rok (choroba objawowa);

- chorobę nawracającą z więcej niż 4 atakami na rok [Bissell 2015, Neeleman 2018, Raport AOTMiT 2020].

3.3. Etiologia i patogeneza

Porfiria należy do rodziny rzadkich, ciężkich zaburzeń metabolicznych, które są spowodowane głównie częściowym niedoborem aktywności jednego z ośmiu enzymów odpowiedzialnych za syntezę hemu a jej etiologia i patogeneza są złożone [Ramanujam 2015].

Każdy z 4 typów AHP (AIP, HCP, VP i ADP) wynika z innych mutacji genetycznych prowadzących do niedoboru odpowiednich enzymów szlaku biosyntezy hemu w wątrobie [Ramanujam 2015]:

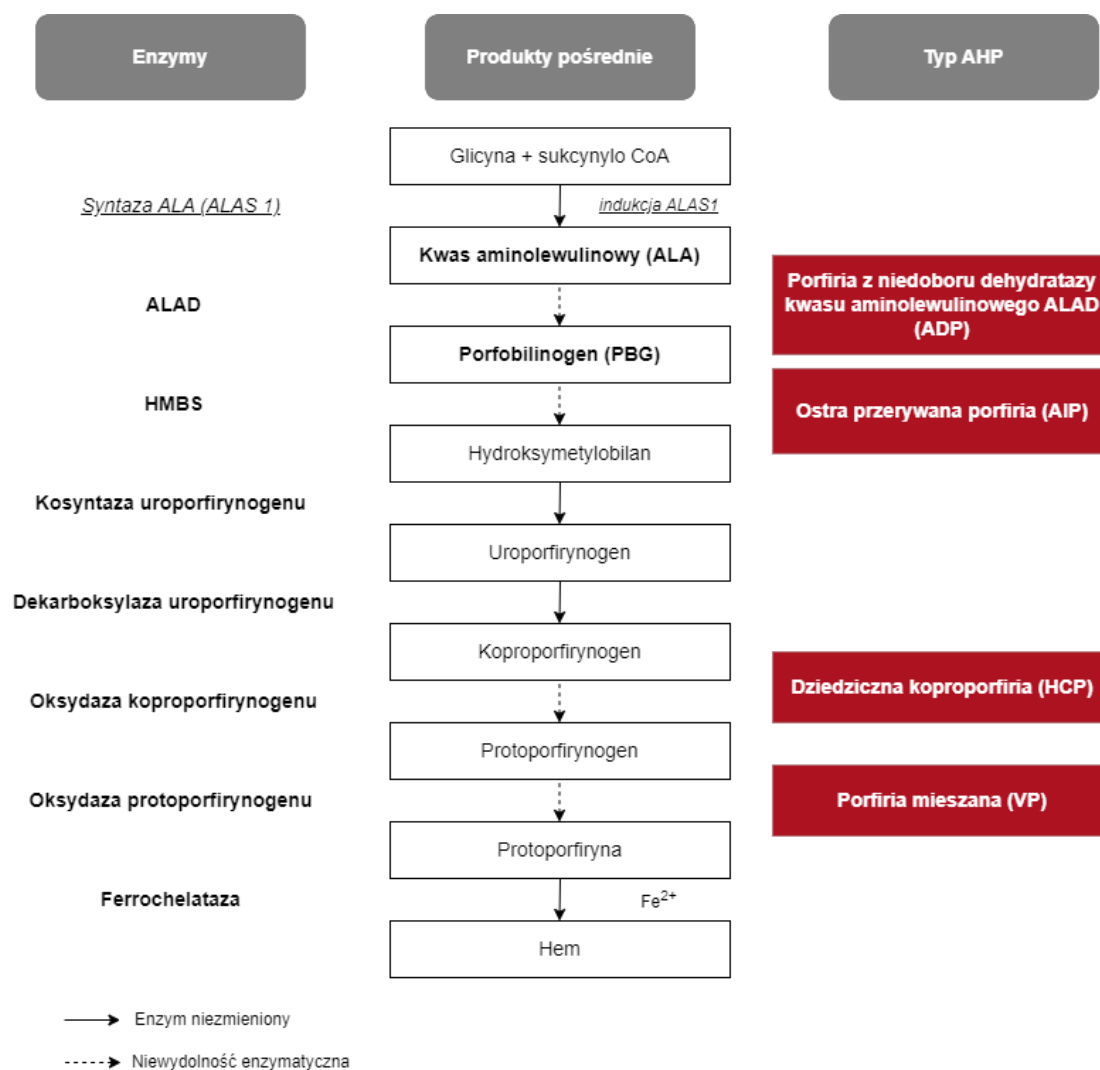
- Ostra przerywana porfiria (AIP) jest to autosomalnie dominujące zaburzenie genetyczne spowodowane mutacjami w genie syntazy hydroksymetylobilanowej (HMBS) skutkujące częściową utratą funkcji HMBS [Balwani 2017, CADTH 2019].
- Porfiria mieszana (VP) jest autosomalnie dominującym zaburzeniem genetycznym spowodowanym mutacjami w genie PPOX kodującym enzym oksydazę protoporfirynogenu. Mutacja w tym genie skutkuje częściową utratą jego funkcji (tj. 50% normalnej funkcji) [EXPLORE 2020, Balwani 2017].
- Dziedziczna koproporfiria (HCP) jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, spowodowaną mutacjami w genie CPOX kodującym enzym oksydazę koproporfirynogenu [EXPLORE 2020, Balwani 2017]. Uważa się, że HCP występuje rzadziej niż AIP i VP [Balwani 2017].
- Porfiria z niedoboru ALAD (ADP) jest najrzadszym typem AHP i jedynym typem AHP, który jest dziedziczony autosomalnie recesywnie. ADP wynika z istotnego niedoboru ALAD. U chorych, którzy są homozygotyczni pod względem niedoboru ALAD, ADP zwykle ujawnia się w dzieciństwie z aktywnością ALAD wynoszącą 1%-5% normy [CADTH 2019]. U osób, które są heterozygotyczne pod względem ALAD (z jednym zmutowanym allelem) zachowane jest około 50% normalnej aktywności ALAD. Osoby te, są klinicznie bezobjawowe, jednak objęte są ryzykiem wystąpienia objawów, jeśli są narażone na czynniki środowiskowe, które dodatkowo hamują aktywność ALAD [Balwani 2017, CADTH 2019].

Defekty te powodują gromadzenie się w wątrobie neurotoksycznych intermediatów hemu (ALA i PBG), które są uwalniane do krążenia w podwyższonych stężeniach. Wykazano, że ALA jest

bezpośrednio neurotoksyczny i jest głównym pośrednikiem odpowiedzialnym za wywoływanie zarówno ataków, jak i objawów utrzymujących się pomiędzy atakami [Bissel 2017, Bonkovsky 2019].

Szczegółowe dane dotyczące etiologii porfirii wątrobowej przedstawiono na schemacie poniżej.

Rysunek 1.
Patofizjologia porfirii wątrobowej



Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji Bissel 2017

3.4. Rozpoznawanie

Do rozpoznania AHP może być wykorzystane badanie moczu, na podstawie którego oznacza się obecność ALA, PBG i porfiryny. Badanie moczu optymalnie jest wykonać podczas lub krótko po ataku, lecz może być ono również wykonane pomiędzy atakami (ze względu na fakt, że chorzy niedoświadczający aktywnie ataków również mogą mieć podwyższone stężenie ALA, PBG i porfiryny). Podwyższone stężenie porfiryn w moczu jest niespecyficzne dla AHP i badanie to nie powinno być zlecane bez jednoczesnego badania na obecność ALA lub PBG [Pischik 2015, Anderson 2005].

Badania genetyczne powinny być stosowane do potwierdzenia diagnozy AHP u chorych z pozytywnymi wynikami badań biochemicznych [AGA 2023]. Badania genetyczne mogą być stosowane w celu zidentyfikowania specyficznej mutacji i typu AHP (zwłaszcza jeśli wyniki badania PBG nie wskazują jednoznacznie na dany typ AHP), jednak nie jest ono obligatoryjne w celu diagnozy AHP. Badania te, mogą być również przydatne w identyfikacji ryzyka rozwoju choroby wśród członków rodziny chorego [Pischik 2015, Balwani 2017].

Zgodnie z zaleceniami AGA z 2023 roku kobiety w wieku 15–50 r.ż. z niewyjaśnionym, nawracającym silnym bólem brzucha bez jasnej przyczyny po wstępnej diagnostyce powinny zostać objęte badaniami przesiewowymi w kierunku AHP [AGA 2023].

AHP jest chorobą, która początkowo nie jest rozpoznawana, bądź zostaje zdiagnozowana nieprawidłowo. Zdarza się również, że chorzy przychodzący do lekarza zostają zignorowani i uznani za jedynie poszukujących dostępu do leków przeciwbólowych [Naik 2016].

Czynniki, które przyczyniają się do opóźnienia lub nieprawidłowej diagnozy obejmują [Naik 2016]:

- 1) brak świadomości występowania rzadkich zaburzeń związanych z porfirią wśród części lekarzy;
- 2) występowanie złożonych i niespecyficznych objawów choroby;
- 3) leczenie chorych przez wielu lekarzy z powodu poszczególnych objawów choroby;
- 4) czynniki poprzedzające (np. menstruacja, ciąża, zakażenia), które utrudniają ocenę objawów [Balwani 2016, Pischik 2015, Naik 2016, Divecha 2016].

Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród dostawców usług medycznych, w której oceniano wzorce diagnostyczne wśród 38 chorych na AHP z Kanady wskazują, że odsetek chorych,

u których początkowo postawiono błędną diagnozę oszacowano w zakresie od 32% do 58%. Do najczęstszych błędnych rozpoznań należały: niespecyficzny ból brzucha, depresja i stres [Roblin 2020].

Czas do postawienia właściwego rozpoznania oceniano w prospektywnym, obserwacyjnym badaniu *EXPLORE*. Badanie to obejmowało 112 chorych na AHP z nawracającymi atakami porfirii lub stosujących profilaktyczne leczenie w celu zapobiegania atakom w wywiadzie. Chorzy leczeni byli w 14 ośrodkach w Europie (63 chorych) i 7 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych (49 chorych) [EXPLORE 2020]. Według danych z badania, uzyskanie trafnego rozpoznania zajęło w przypadku 61% chorych ponad 5 lat. Z kolei w innym badaniu obserwacyjnym, z udziałem 108 chorych na AHP w Stanach Zjednoczonych, wykazano, że średni czas do postawienia prawidłowego rozpoznania wynosi około 15 lat [Bonkovsky 2014].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

AHP charakteryzuje się ostrymi atakami, które w przypadku braku podjęcia leczenia potencjalnie zagrażają życiu oraz w przypadku wielu chorych – przewlekłymi, wyniszczającymi objawami, które negatywnie wpływają na codzienne funkcjonowanie i jakość życia chorych [Bissel 2017, Besur 2014, EXPLORE 2020, Wang 2019]. W przypadku większości chorych na AHP początek objawów występuje pomiędzy drugą a czwartą dekadą życia [Elder 2013, Bonkovsky 2014].

Objawy kliniczne AHP różnią się w zależności od czterech podtypów. AIP i ADP zwykle występują jako ostre ataki wyłącznie obejmujące organy wewnętrzne i unerwiające je autonomiczny układ nerwowy, podczas gdy u chorych z HCP lub VP mogą wystąpić ostre ataki z fototoksycznością skórą z powodu nagromadzenia porfiryn w skórze. W tej grupie chorych porfiryny mogą gromadzić się również w skórnych naczyniach krwionośnych podczas ataków lub niezależnie od nich [Stein 2013].

Oprócz związku ataków AHP z rozległą dysfunkcją autonomicznego, ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, u większości chorych objawowych (tj. tych, którzy doświadczają ostrych ataków), występują również objawy przewlekłe pomiędzy atakami oraz długotrwałe powikłania [EXPLORE 2020, Neeleman 2018].

Ostre ataki

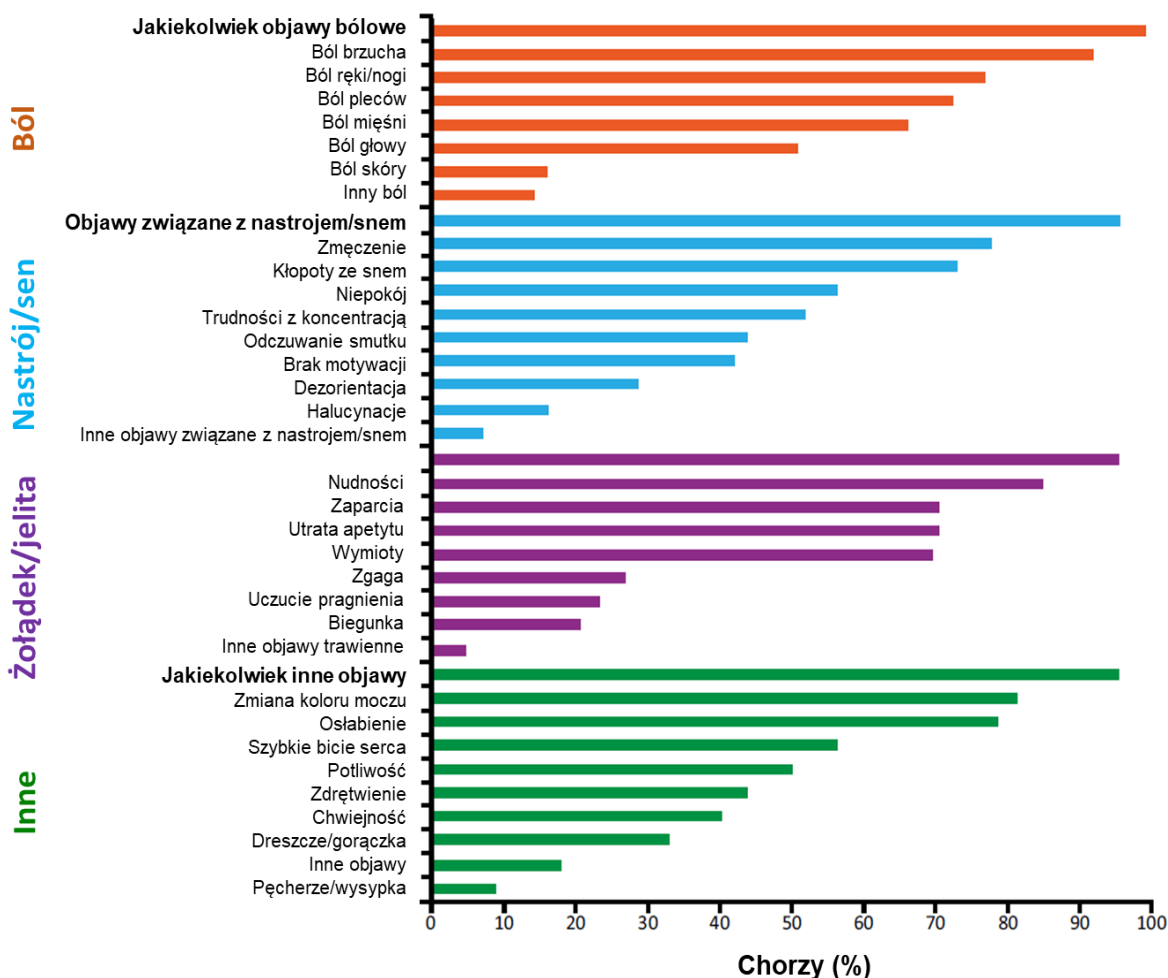
Ataki AHP manifestują się jako epizody potencjalnie skrajnego obezwładnienia, charakteryzujące się współwystępowaniem szeregu niespecyficznych objawów [Simon 2018]. Ataki rozpoczynają się intensywnym, zwykle rozproszonym i coraz bardziej uporczywym bólem brzucha oraz osłabieniem mięśni. Następnie pojawiają się nudności i wymioty, zaparcia lub biegunka, nadciśnienie, tachykardia, ból kończyn, głowy, szyi lub klatki piersiowej, gorączka oraz objawy neurologiczne, w tym splątanie, halucynacje, drgawki i napady padaczkowe [Szlendak 2016, Bissell 2015]. Objawy nerwowo-trzewne są na ogół nie do odróżnienia w różnych podtypach AHP, ale mogą się znacząco różnić pomiędzy poszczególnymi chorymi [Balwani 2016, Pischik 2015].

Na rysunku poniżej przedstawiono zróżnicowanie i częstość występowania objawów w czasie ataków AHP w populacji 112 chorych pochodzących z badania *EXPLORE*.

Najbardziej obciążającym i najczęstszym objawem ataku AHP był rozproszony ból nerwowo-trzewny o ciężkim nasileniu obejmujący brzuch, kończyny lub plecy. W czasie ataku porfirii 98% chorych zgłaszało ból, w tym ból brzucha (92%), ból kończyn (77%), ból pleców (72%), ból mięśni (66%) i ból głowy (51%) [EXPLORE 2020].

Rysunek 2.

Zróźnicowanie i częstość objawów zgłaszanych przez chorych na AHP w trakcie trwania ataków



Dane z badania *EXPLORE* [EXPLORE 2020] dotyczącego 112 chorych na AHP (Europa, n=63 chorych, Stany Zjednoczone, n=49 chorych);

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *EXPLORE 2020*

Intensywność bólu brzucha okazała się dla chorych duża (>7 cm w wizualnej skali analogowej od 0 do 10 cm) oraz mocno obciążająca (chorzy opisując nasilenie bólu używali sformułowań „brutalny”, „nie do pogodzenia z życiem”) [Pischik 2015, Simon 2018, APF 2017, Gill 2019]. Objawy żołądkowo-jelitowe w czasie ostrego ataku zgłaszało 95% chorych, przy czym najczęstsze były nudności (85%), utrata apetytu (71%), zaparcia (71%) i wymioty (70%) [EXPLORE 2020]. Najbardziej uciążliwe dla chorych objawy dotyczyły nudności i wymiotów (chorzy opisywali je jako „ciągłe” lub „nieubłagane” [APF 2017].

Zaburzenia nastroju i snu raportowano u 94% chorych doświadczających ostrego ataku. Specyficzne objawy obejmowały zmęczenie (78%), trudności ze snem (73%), niepokój (56%),

trudności z koncentracją (52%) i odczuwanie smutku (44%) [EXPLORE 2020]. Relacje chorych i ich opiekunów opisują szereg objawów psychiatrycznych doświadczanych podczas ostrego ataku, w tym zmiany nastroju, utratę pamięci, psychozę i halucynacje, dezorientację, strach i niepokój [Gill 2019].

Ostre ataki trwają zwykle do 1 lub 2 tygodni [Puy 2010]. Większość chorych wraca po wystąpieniu ataku do zdrowia, jednak stopień osłabienia mięśni, konieczność stosowania wentylacji mechanicznej, porażenie opuszkowe, zaburzenia świadomości i rozwój hiponatremii korelują z gorszym rokowaniem [Pischik 2015]. W wyniku ataków o ciężkim nasileniu, może również wystąpić trwale porażenie czterokończynowe, jednak występuje ono rzadko [Alqwaify 2019].

W badaniu *EXPLORE* u chorych na AHP, którzy doświadczyli nawracających ataków, odnotowano 6 (zakres: 0; 52) (mediana) ostrych ataków w czasie 12 miesięcy, z czego w przypadku 4 (zakres: 0; 50) (mediana) wymagane było zastosowanie leczenia (hemina) lub hospitalizacja [EXPLORE 2020]. Chorzy z nawracającymi atakami korzystali z pomocy pogotowia ratunkowego średnio 3,6 razy i byli hospitalizowani przez noc średnio 5,1 razy w czasie roku, co oznacza wysoki zakres wykorzystania świadczeń opieki zdrowotnej wśród chorych na AHP [EXPLORE 2020].

Przewlekłe objawy choroby

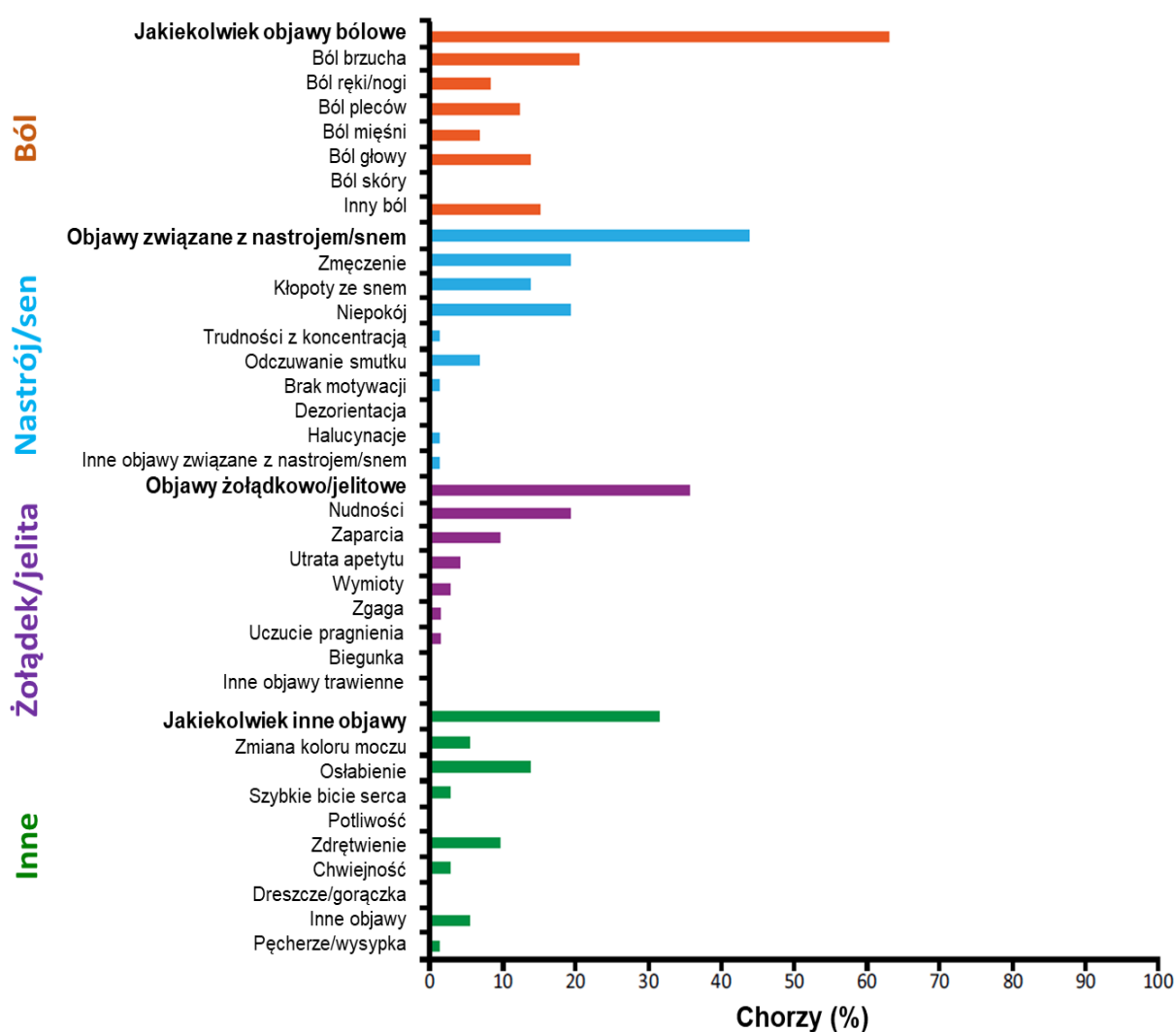
Większość chorych na AHP doświadcza przewlekłych, wyniszczających objawów pomiędzy atakami, które wyraźnie negatywnie wpływają na ich aktywność społeczną i zawodową oraz jakość życia. W badaniu *EXPLORE* przewlekłe objawy zgłosiło 65% chorych, przy czym aż 71% z nich zgłosiło występowanie objawów na co dzień [EXPLORE 2020]. Silny, przewlekły ból, zdefiniowany jako utrzymujący się lub nawracający, trwający powyżej 3 miesięcy, był doświadczany przez 63% chorych z przewlekłymi objawami występującymi pomiędzy atakami [Treede 2015].

U chorych na AHP może również wystąpić przewlekły ból związany z aksonalną polineuropatią ruchową, a przewlekłe objawy bólowe mogą prowadzić do depresji i lęku o ciężkim nasileniu, wymagających korzystania ze świadczeń opieki psychiatrycznej [Cardenas 2018, Wang 2019]. Przewlekły ból niezwiązany z atakami utrzymuje się niezależnie od stosowania heminy lub leków opioidowych w trakcie trwania ataku [EXPLORE 2020].

Inne częste objawy przewlekłego AHP to zmęczenie, nudności, niepokój i lęk przed objawami ataku [EXPLORE 2020, Simon 2018].

Rysunek poniżej przedstawia zróżnicowanie i częstość występowania objawów choroby u chorych na AHP doświadczanych pomiędzy atakami, na podstawie danych przedstawionych w badaniu *EXPLORE*.

Rysunek 3.
Zróżnicowanie i częstość objawów zgłaszanych przez chorych na AHP pomiędzy atakami



Dane z badania *EXPLORE* [EXPLORE 2020] dotyczącego chorych na AHP. Przewlekłe objawy między atakami były zgłaszane przez 73 (65%) chorych; wartości procentowe przedstawiono w odniesieniu do 73 chorych.

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *EXPLORE 2020*

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Ze względu na fakt, iż AHP jest chorobą rzadką dane dotyczące rokowania osób z tym schorzeniem są ograniczone.

W ostatnich latach poprawa w zakresie rozpoznawania choroby i możliwość bezzwłocznego podjęcia leczenia ostrych ataków za pomocą heminy radykalnie obniżyły śmiertelność związaną z atakami [Wang 2019, Jaramillo-Calle 2019].

Pomimo to, ogólna oczekiwana długość życia chorych na AHP może być zmniejszona z powodu znacznie zwiększonego ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (HCC) i innych długoterminowych powikłań [Baravelli 2020]. Ponadto, wśród chorych na AHP odnotowano wyższy odsetek samobójstw w porównaniu z populacją ogólną (3,7% vs 0,01%). Dotyczy to szczególnie osób doświadczających nawracających ataków [Neeleman 2018, Naik 2016].

W przebiegu AHP dochodzi do powstawania długotrwałych powikłań, do których należą:

- przewlekła choroba nerek (PChN) i zaburzenia czynności nerek – są potencjalnymi długoterminowymi powikłaniami AHP. PChN obserwuje się u >50% chorych, a schyłkową niewydolność nerek u 6,7% chorych [Pischik 2015, Pallet 2015, Stewart 2012]. Wysokie stężenie toksycznego metabolitu ALA wywołuje uszkodzenie naczyń, a powtarzające się ataki mogą powodować ostre uszkodzenie nerek i progresję do nieodwracalnej PChN [Pallet 2018];
- rak wątrobowokomórkowy (HCC) – w populacji ogólnej zgony z powodu raka wątroby stanowią mniej niż 1% wszystkich zgonów w Kanadzie [Brenner 2020]. Szacunkowo 10% chorych na AHP umiera z powodu raka wątroby, a HCC jest częstym długotrwałym powikłaniem AHP [Stewart 2012, Hartwell 2011, Baravelli 2020, Innala 2011, Lang 2015]. HCC może wystąpić u chorych na AHP, niedoświadczających ataków ani niewykazujących objawów marskości wątroby [Pischik 2015, Stewart 2012]. Może to wynikać z bezpośredniej rakotwórczości ALA, zmniejszenia wychwytywania wolnych rodników z powodu zredukowanej ilości enzymów antyoksydacyjnych zawierających hem lub genów supresorowych nowotworów będących bezpośrednio lub pośrednio pod wpływem mutacji w genie HMBS [Stewart 2012, Peoc'h 2018];
- nadciśnienie tętnicze – AHP może prowadzić do zwiększonego długoterminowego ryzyka wystąpienia przewlekłego, utrzymującego się nadciśnienia tętniczego, które

dotyczy aż 68% chorych [Wang 2019, Stewart 2012, Pallet 2018]. U chorych na AIP zgłaszano zgony z powodu powikłań nadciśnienia tętniczego [Stewart 2012];

- polineuropatia – u chorych na AHP może rozwinąć się przewlekły ból związany z aksonalną polineuropatią ruchową. Przewlekłe objawy bólowe mogą prowadzić do ciężkiej depresji i lęku, co może wymagać opieki psychiatrycznej [Wang 2019, AGA 2023].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Monitorowanie przebiegu AHP powinno być ciągłe i dostosowane do stanu klinicznego chorego. Ma ono bowiem zasadnicze znaczenie w zapobieganiu ostrym atakom i długotrwałym powikłaniom oraz w przypadku hospitalizacji [Balwani 2017].

Nie istnieje wystandaryzowana klasyfikacja określająca ciężkość przebiegu choroby w AHP. W publikacji Neeleman 2018 zaproponowano kategoryzację opartą na częstotliwości występowania ataków, wyróżniając następujące kategorie choroby:

- nawracająca (co najmniej cztery ataki rocznie);
- objawowa (co najmniej jeden atak rocznie, lecz nie zdefiniowany jako atak nawracający);
- bezobjawowa (nosiciele mutacji bez udowodnionych ataków) [Neeleman 2018].

Według zaleceń AGA 2023:

- chorzy z AHP powinni być monitorowani raz w roku pod kątem chorób wątroby;
- chorzy z AHP, niezależnie od nasilenia objawów, powinni być poddawani badaniom przesiewowym w kierunku raka wątrobowokomórkowego, począwszy od 50. roku życia, z ultrasonografią wątroby co 6 miesięcy;
- chorzy z AHP w trakcie leczenia powinni być monitorowani raz w roku pod kątem przewlekłej choroby nerek za pomocą pomiaru stężenia kreatyniny w surowicy i eGFR [AGA 2023].

Zgodnie 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)*” monitorowanie chorych przebiega w następujący sposób:

- 1) Raz w miesiącu wykonuje się:
 - o pełną morfologię krwi ze wzorem odsetkowym;
 - o badania biochemiczne (sód, potas, mocznik, kreatynina i eGFR, albumina, kwas moczowy, wapń, białko całkowite, glukoza, lipaza, amylaza, ferrytyna) - badania przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie raz na pół roku lub gdy są wskazania kliniczne;
 - o badania czynności wątroby: AspAT, AlAT, ALP, bilirubina (całkowita i bezpośrednia) – przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie raz na pół roku lub gdy są wskazania kliniczne;
 - o badania krzepliwości krwi: czas protrombinowy (PT), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), ocena D-dimerów, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) – przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie raz na pół roku lub gdy są wskazania kliniczne.
- 2) Raz na 6 miesięcy:
 - o ocena jakości życia mierzona w skali PCS SF-12;
 - o stężenie ALA i PBG w moczu.
- 3) Raz na 12 miesięcy dokonuje się oceny skuteczności terapii:
 - o roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR) w postaci ataków wymagających hospitalizacji lub podania heminy w warunkach szpitalnych,
 - o liczba dni stosowania heminy rocznie,
 - o stężenie ALA i PBG w moczu,
 - o jakość życia mierzona w skali PCS SF-12 [Program Lekowy].

Opis efektów zdrowotnych analizowanych u chorych na AHP przedstawiono w rozdziale 6.

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Chociaż wszystkie typy AHP stanowią choroby rzadkie, dane z populacyjnych badań genetycznych wskazują, że częstość występowania nosicieli mutacji związanej z AHP wynosi od 1:1 300 do 1:1 785 i jest znacznie wyższa niż wcześniej sądzono [Wang 2021].

Częstość występowania objawowej AHP szacuje się w Europie na 1 na 100 000 osób [NICE 2021], natomiast zgodnie z danymi Orphanet z 2025 roku, chorobowość dla AHP w Europie wynosi około 1/ 75 000 osób [Orpha AHP]. U większości chorych po 1 lub kilku atakach następuje powrót do zdrowia. U około 10% chorych ataki mogą nawracać. W przypadku chorych z nawracającymi ciężkimi atakami najczęściej obserwuje się występowanie objawów przewlekłych [NICE 2021].

Zgodnie z danymi Orphanet w 80% przypadków populację osób chorych stanowią kobiety, w większości w wieku od 20 do 45 lat [Orpha AHP, Wang 2021].

Częstość występowania AHP w Polsce szacuje się na 1,5 na 100 000 osób [Wasilewski 2024]. Współczynnik chorobowości dla AIP i VP w Polsce wynosi z kolei odpowiednio 7,2 (95%CI: 3,6; 12,2) i 0,40 (95% CI: <0,1; 2,0) na milion osób. Szacowany współczynnik zapadalności w Europie wynosi 0,13 (95%CI: 0,11; 0,16) dla AIP i 0,08 (95% CI: 0,06; 0,10) dla VP na milion osób, a w Polsce jest to odpowiednio: 0,16 (95% CI: 0,08; 0,27) i 0,01 (95% CI: <0,001; 0,05) [Raport AOTMiT 2020].

Szacowane częstości występowania i zapadalności na HCP w Polsce nie są znane, lecz w większości krajów europejskich ocenia się je na zbliżone do częstości występowania/zapadalności na VP [Elder 2013]. ADP występuje niezwykle rzadko, z mniej niż 10 przypadkami stwierdzonymi na całym świecie [Elder 2013].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia będącej integralną częścią niniejszej analizy.

Obciążenie chorobą

Całokształt objawów AHP, jak również przewlekły charakter choroby wpływają negatywnie na jakość życia, jak również funkcjonowanie chorych w przestrzeni społecznej i zawodowej. Ze względu na nieprzewidywalność i nasilenie objawów AHP wielu chorych jest niezdolnych do pracy lub uczęszczania do szkoły. Chorzy zmagają się także z obniżoną socjalizacją oraz zwiększonymi wskaźnikami depresji i lęku [Neeleman 2018, Simon 2018].

Należy podkreślić, że ze względu na przewlekły charakter choroby, chorzy w każdej chwili mogą spodziewać się epizodów zaostrzenia choroby, które w znacznym stopniu ograniczają ich codzienne funkcjonowanie oraz mogą prowadzić do trwałych uszkodzeń narządów. Do najczęstszych powikłań AHP należą bóle i niedowłady kończyn, zwykle wymagające

wdrożenia wczesnej rehabilitacji. Niejednokrotnie, chorzy są zmuszeni do zmiany miejsca zamieszkania, aby być bliżej ośrodka, w którym się leczą [Wasilewski 2024].

Badanie *EXPLORE*, dotyczące naturalnego przebiegu AHP wykazało, że 68% chorych na AHP nie pracowało w pełnym wymiarze godzin, a spośród zatrudnionych chorych na AHP (niezależnie od wymiaru czasu pracy) 52% chorych straciło średnio 40 dni roboczych przez rok z powodu AHP. Chorzy zgłaszali również, że doświadczali znacznych problemów z poruszaniem się, bólem i lękiem/depresją, a 51% chorych na AHP zgłaszało niezdolność do wykonywania codziennych czynności [EXPLORE 2020].

W publikacji *Dickey 2022* przedstawiono wyniki badania, w którym oceniano wpływ ostrej porfirii wątrobowej na zdrowie fizyczne i emocjonalne chorych z perspektywy globalnej. Wzięli w nim udział dorośli chorzy ze Stanów Zjednoczonych, Włoch, Hiszpanii, Australii, Meksyku i Brazylii, którzy doświadczyli co najmniej jednego ataku porfirii w ciągu ostatnich dwóch lat lub otrzymywali dożylnie heminę i/lub glukozę w celu zapobiegania atakom. Uczestnicy wypełnili internetową ankietę oceniającą ich dane demograficzne, charakterystykę zdrowotną oraz wyniki zgłaszane przez chorych [Dickey 2022].

Wyniki badania jednoznacznie wskazują, że chorzy z ostrą porfirią wątrobową doświadczają znacznego obciążenia chorobą, nawet jeśli ich ataki są sporadyczne lub stosują leczenie profilaktyczne. Ponad 70% chorych zgłosiło, że ich zdrowie fizyczne, emocjonalne i finansowe jest przeciętne lub złe. Spośród chorych, którzy odczuwali ból, zmęczenie i osłabienie mięśni, odpowiednio 94,3%, 95,6% i 91,4% stwierdziło, że objawy te ograniczały ich codzienne aktywności. Depresja o umiarkowanym do ciężkiego stopnia występowała u 58,7% chorych, a lęk na podobnym poziomie – u 48,9% chorych. Spośród chorych zatrudnionych 36,8% zgłosiło spadek produktywności w pracy. Ponadto 85,9% chorych musiało zmienić lub dostosować swoje cele życiowe z powodu AHP [Dickey 2022].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu AHP przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie zapisów obecnie obowiązującego oraz proponowanych zmian 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)*”.

W rozdziale 3.7.3 omówiono ponadto problem niezaspokojonej potrzeby medycznej.

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej.

Nie zidentyfikowano wytycznych polskich w analizowanym wskazaniu. Uwzględniono jedynie wytyczne wydane nie wcześniej niż w 2020 roku.

Poniżej przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja	Rok wydania	Cel
<i>Idiaquez</i>	2024 [Idiaquez 2024] ²	Diagnostyka i leczenie ostrej porfirii wątrobowej
<i>AGA</i> ³	2023 [AGA 2023]	Diagnostyka i leczenie ostrej porfirii wątrobowej
<i>Moghe</i>	2023 [Moghe 2023]	Diagnostyka i leczenie ostrej porfirii wątrobowej
<i>Expert consensus statement on acute hepatic porphyria in Belgium</i>	2022 [Gilles 2022]	Leczenie ostrej porfirii wątrobowej

² Wytyczne kanadyjskie

³ Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne

Najnowsze odnalezione wytyczne kliniczne zalecają terapię giwosyranem m.in. u chorych z nawracającymi napadami (4 lub więcej rocznie).

Wytyczne w ramach początkowej terapii ratunkowej we wczesnych stadiach ostrego ataku porfirii wątrobowej zalecają zastosowanie ładowania węglowodanami. Zgodnie z zaleceniami AGA z 2023 roku ostre napady AHP, które są na tyle ciężkie, że wymagają przyjęcia do szpitala, powinny być leczone dożylną hemina, podawaną codziennie, najlepiej przez żyłę centralną o wysokim przepływie. Profilaktyczna terapia hemina, podawana w warunkach ambulatoryjnych, powinna być rozważana u chorych z nawracającymi napadami (4 lub więcej rocznie).

Zgodnie z dokumentem *Gilles 2022* hemina nie jest zatwierdzona w przewlekłym leczeniu profilaktycznym, zapobiegającym nawrotom ataków porfirii wątrobowej i wytyczne te wskazują na niezaspokojoną potrzebę wprowadzenia do praktyki klinicznej dodatkowych opcji leczenia AHP w tym zakresie.

Przeszczepienie wątroby w przypadku AHP powinno być ograniczone do chorych z niekontrolowanymi objawami i znacznie obniżoną jakością życia, którzy nie odpowiadają na farmakoterapię.

Szczegółowe zalecenia przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ostrej porfirii wątrobowej

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
<i>Idiaquez 2024</i>	Givosyran	Givosyran podaje się podskórnie w dawce 2,5 mg/kg raz w miesiącu u dorosłych w wieku 18 lat i starszych. Po rozpoczęciu leczenia zaleca się monitorowanie powikłań.
<i>AGA 2023</i>		Profilaktyczna terapia GIW, podawana w warunkach ambulatoryjnych, powinna być rozważana u chorych z nawracającymi napadami (4 lub więcej rocznie).
<i>Moghe 2023</i>		Givosyran podaje się podskórnie w dawce 2,5 mg/kg raz w miesiącu. Po rozpoczęciu leczenia zaleca się monitorowanie czynności wątroby, nerek i poziomu homocysteiny. U chorych leczonych GIW w trakcie wizyt kontrolnych należy również badać poziom ALA, PBG, porfiryń oraz kreatyniny.
<i>Expert consensus statement on acute hepatic porphyria in Belgium (Gilles 2022)</i>		W badaniach fazy 3 givosyran uzyskał pozytywne wyniki kliniczne dotyczące skuteczności, co może zmienić algorytm leczenia AHP.
<i>Idiaquez 2024</i>	Hemina	- Specyficzną metodą leczenia ostrego ataku porfirii jest infuzja heminy, utlenionej pochodnej hemu. Wlew heminy, zazwyczaj w dawce od 3 do 4 mg/kg/dobę, stosuje się po potwierdzeniu rozpoznania AIP lub w przypadku wysokiego podejrzenia choroby, w zależności od stanu klinicznego chorego. - Chociaż leczenie heminą jest oficjalnie wskazane w leczeniu ostrych ataków porfirii, od dawna praktyką kliniczną jest stosowanie jej w sposób profilaktyczny. Profilaktyczne stosowanie heminy zazwyczaj stosowane jest u chorych z nawracającymi atakami, zwłaszcza ze znanymi czynnikami wyzwalającymi (na przykład związanymi z cyklem miesięczkowym). W takich przypadkach można zorganizować comiesięczne, dwutygodniowe lub cotygodniowe infuzje. Tacy chorzy są bardziej narażeni na przeładowanie żelazem i powinni być monitorowani pod tym kątem.
<i>AGA 2023</i>		- Ostre napady AHP, które są na tyle ciężkie, że wymagają przyjęcia do szpitala, powinny być leczone dożylną heminą, podawaną codziennie, najlepiej przez żyłę centralną o wysokim przepływie. - Profilaktyczna terapia heminą, podawana w warunkach ambulatoryjnych, powinna być rozważana u chorych z nawracającymi napadami (4 lub więcej rocznie).
<i>Moghe 2023</i>		Hemina działa krótko i jest podawana jako codzienny wlew przez 4 lub więcej dni w celu leczenia ostrych ataków AHP. Może jednak również zapobiegać atakom, jeśli jest podawana co tydzień lub nawet dwa razy w tygodniu. Profilaktyka

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		polega na podawaniu zaplanowanych wlewów przy braku objawów, a jeśli leczenie przynosi efekty, zasadność dalszego stosowania profilaktyki hemina można ponownie ocenić, przerywając leczenie po 6-12 miesiącach. Alternatywą jest podanie pojedynczego wlewu heminy „na żądanie”, gdy zaczynają się objawy, a tym samym przerwanie ataku i uniknięcie hospitalizacji oraz pełnego cyklu leczenia hemina. Podejście to wymaga dostępności ośrodka infuzyjnego, w którym możliwe jest podanie heminy w krótkim czasie.
<i>Expert consensus statement on acute hepatic porphyria in Belgium (Gilles 2022)</i>		• Chorzy z ostrymi atakami – hemina jest jedyną terapią zatwierdzoną i refundowaną w Belgii. Objawy ostrego ataku zwykle ustępują w czasie kilku dni od rozpoczęcia terapii hemina, a większość chorych wraca do zdrowia w czasie 1–2 tygodni. Badania nad hemina w AHP wykazały redukcję stężeń ALA/PBG, prekursorów porfiryny oraz zmniejszenie wydalania ALA/PBG i biomarkerów wraz z moczem; • Chorzy poddani leczeniu profilaktycznemu – hemina nie jest zatwierdzona jako przewlekła terapia zapobiegająca atakom, jednak istnieją przypadki stosowania profilaktyki hemina w zapobieganiu atakom u niektórych chorych. Krótki czas działania heminy ogranicza jej skuteczność w stosowaniu profilaktycznym i przyczynia się do resztkowej aktywności ataku. Istnieją ograniczone dane wskazujące na skuteczność profilaktyki hemina. Częste podawanie heminy może prowadzić do zwiększonego ryzyka zakażeń, wynikających z założonych na stałe cewników żylnych, jak również przeciążenia wątroby żelazem, uszkodzenia i zwłóknienia wątroby, postępującej choroby wątroby, niewydolności serca i/lub dysfunkcji endokrynologicznych, które są opisywane w literaturze jako długoterminowe zdarzenia niepożądane. Wykazano również, że częste stosowanie heminy powoduje tachyfilaksję, co wymaga zwiększania dawek lub częstotliwości podawania w czasie w celu utrzymania skuteczności. Pomimo tych ograniczeń, niektórzy chorzy są leczeni poza wskazaniami rejestracyjnymi za pomocą regularnych, częstych profilaktycznych wlewów heminy z powodu braku odpowiedniej alternatywy terapeutycznej, co pozostawia znaczną niezaspokojoną potrzebę dodatkowych opcji leczenia nawracającego AHP; • Chorzy z cyklicznymi atakami AHP związanymi z cyklem miesięczkowym – nie przeprowadzono prób ani systematycznych badań potwierdzających skuteczność profilaktycznego stosowania heminy w rutynowej praktyce.
<i>Idiaquez 2024</i>	Ładowanie węglowodanami	• Podawanie węglowodanów z glukozą jest od dawna stosowane jako część leczenia ostrych ataków AHP. Infuzję glukozy należy rozpocząć natychmiast po podejrzeniu AHP do czasu podania heminy. Podanie węglowodanów następuje z docelowym spożyciem 300-500 g/d. Roztwór 10% dekstrozy z 0,9% NaCl z szybkością 120-150 ml/h (podawany jednocześnie) zapewni dawkę węglowodanów wynoszącą 288-360 g dekstrozy na dobę. Podawanie węglowodanów nie powinno jednak opóźniać podania heminy w poważnym ataku.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
AGA 2023		Dożylne ładowanie węglowodanami (około 300 g/d u dorosłych) jest powszechnie stosowane we wczesnych stadiach ostrych ataków.
Moghe 2023		Podawanie węglowodanów doustnie lub dożylnie zapewnia zastąpienie składników odżywczych i hamuje produkcję nadmiaru wątrobowego ALAS1. Węglowodany są zwykle podawane w postaci dożylnego 10% roztworu dekstrozy w wodzie lub soli fizjologicznej w celu dostarczenia od 300 do 500 g glukozy dziennie, przy czym ważne jest monitorowanie hiponatremii. Doustne roztwory polimerów glukozy mogą być stosowane, jeśli są tolerowane. Podawanie węglowodanów nie powinno jednak opóźniać podania heminy w przypadku wystąpienia ostrego ataku.
Expert consensus statement on acute hepatic porphyria in Belgium (Gilles 2022)		Chorzy w początkowych stadiach ostrego ataku – leczenie podtrzymujące za pomocą dożylnej glukozy, zazwyczaj dużych dawek opioidowych leków przeciwbólowych i przeciwwymiotnych wraz z wyeliminowaniem znanych wyzwalaczy, takich jak zakażenia, niektóre leki lub post.
Idiaquez 2024	Analogi GnRH	W przypadku chorych z cyklem miesięczkowym jako wyraźnym czynnikiem wyzwalającym i powtarzającymi się atakami, agoniści hormonu uwalniającego gonadotropiny mogą być skuteczne w zmniejszaniu zarówno częstości, jak i stopnia nasilenia ataków porfirii. Analogi GnRH można bezpiecznie podawać w połączeniu z heminą.
AGA 2023		Wiele kobiet, które doświadczają ataków związanych z cyklem miesięczkowym, można leczyć hormonalną terapią supresyjną, polegającą na podawaniu agonistów GnRH. Terapia ta, ma jednak ograniczoną skuteczność.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
<i>Moghe 2023</i>		U niektórych kobiet z AHP występują częste cykliczne ataki podczas fazy lutealnej, gdy poziomy progesteronu są wysokie. Tłumienie owulacji poprzez leczenie analogiem GnRH może zapobiegać takim atakom. Po wykazaniu skuteczności w zapobieganiu atakom, jedną z opcji jest dodanie plastra na skórę z niską dawką estradiolu po kilku miesiącach, aby zapobiec objawom menopauzy i utracie gęstości kości.
<i>AGA 2023</i>	Ortotopowe przeszczepienie wątroby (OLT)	Przeszczepienie wątroby w przypadku AHP powinno być ograniczone do chorych z niekontrolowanymi objawami i znacznie obniżoną jakością życia, którzy nie odpowiadają na farmakoterapię.
<i>Expert consensus statement on acute hepatic porphyria in Belgium (Gilles 2022)</i>		Chorzy z ciężkimi, upośledzającymi, nieuleczalnymi atakami, opornymi na terapię heminą – OLT stosuje się w bardzo rzadkich przypadkach. Jest to inwazyjna opcja leczenia, która niesie ze sobą ryzyko związane z trwającą całe życie immunosupresją, ale skutecznie leczy AHP i zapobiega nawrotom ataków.

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

3.7.2.1. Aktualnie obowiązujący Program Lekowy B.128.FM.

Praktyka kliniczna leczenia ostrej porfirii wątrobowej (AHP) w Polsce w znacznym stopniu definiowana jest zapisami aktualnie obowiązującego 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)*”.

Do Programu obecnie kwalifikowani są chorzy w oparciu o ocenę stanu klinicznego:

- 1) wiek ≥ 12 lat;
- 2) udokumentowane rozpoznanie ostrej porfirii wątrobowej (w tym jej podtypów: AIP, HCP, VP, ADP) na podstawie stanu klinicznego, co najmniej 1 udokumentowana wartość PBG lub ALA w moczu lub osoczu $\geq 4 \times$ GGN w czasie ostatniego roku przed kwalifikacją do programu lub w jego trakcie oraz jedno z poniższych:
 - a) udokumentowana obecność genetycznych mutacji w genie związanym z ostrą porfirią wątrobową, zdefiniowanym jako dowolny z poniższych:
 - AIP: mutacja w genie HMBS;
 - HCP: mutacja w genie CPOX;
 - VP: mutacja w genie PPOX;
 - ADP: mutacja w genach homozygotycznych lub złożonych genach heterozygotycznych ALAD;
 - b) cechy kliniczne chorego oraz diagnostyczne kryteria biochemiczne wskazujące na AHP, nawet jeżeli wyniki badań genetycznych chorego nie wykazały mutacji w genie związanym z porfirią ($<5\%$);
- 3) aktywna choroba, z co najmniej 2 atakami porfirii wymagającymi hospitalizacji lub podania heminy w warunkach szpitalnych w czasie 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu;
- 4) gotowość do przestrzegania wymogów związanych z kontrolą urodzeń w okresie leczenia.

Ponadto, do Programu lekowego kwalifikowani są również chorzy, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Przeciwwskazaniem do udziału w Programie jest spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- 1) ALT $>2 \times$ GGN;
- 2) bilirubina całkowita (TBL) $>1,5 \times$ GGN (dla chorych z zespołem Gilberta TBL $>2 \times$ GGN);
- 3) INR $>1,5$ (dla chorych przyjmujących leki przeciwzakrzepowe INR $>3,5$);
- 4) eGFR $<15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ przy zastosowaniu wzoru MDRD;
- 5) reakcje alergiczne na oligonukleotyd lub N-acetylogalaktozaminę w wywiadzie;
- 6) nietolerancja iniekcji podskórnych w wywiadzie;
- 7) aktywne zakażenie HIV lub potwierdzone obecne lub przewlekłe zakażenie HCV lub HBV;
- 8) ciąża lub planowanie ciąży w trakcie leczenia;
- 9) karmienie piersią;
- 10) każdy stan który w opinii lekarza sprawiłby, że chory mógłby nie przyjąć odpowiedniej dawki lub który mógłby zakłócać zgodność, bezpieczeństwo chorego lub udział chorego w programie (...);
- 11) nawracające zapalenie trzustki lub ostre zapalenie trzustki w wywiadzie z aktywnością choroby w czasie ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu;
- 12) wcześniejsze leczenie giwosyranem sodowym (nie dotyczy chorych, którzy byli leczeni giwosyranem sodowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego).

Raz na 6 miesięcy oceniane są:

- 1) jakość życia mierzona w skali PCS SF-12;
- 2) poziom ALA i PBG w moczu.

Ocena skuteczności terapii dokonywana jest raz na rok i obejmuje:

- 1) roczny wskaźnik ataków porfirii (AAR) w postaci ataków wymagających hospitalizacji lub podania heminy w warunkach szpitalnych,
- 2) liczbę dni stosowania heminy rocznie,
- 3) stężenie ALA i PBG w moczu,
- 4) jakość życia mierzoną w skali PCS SF-12.

Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o w/w kryteria oraz ocenę stanu klinicznego chorego dokonywaną przez Zespół Koordynacyjny.

Chory jest wykluczany z udziału w Programie w przypadku braku skuteczności leczenia stwierdzonego przez Zespół Koordynacyjny na podstawie:

- braku odpowiedzi na leczenie zdefiniowanego jako wzrost PBG i ALA w moczu w porównaniu z poziomem wyjściowym po 6 miesiącach leczenia miesięcznymi iniekcjami zgodnie z ChPL lub;
- braku odpowiedzi na leczenie zdefiniowanego jako wzrost PBG i ALA w moczu w porównaniu z poziomem wyjściowym po 12 miesiącach leczenia miesięcznymi iniekcjami zgodnie z ChPL.

Pozostałe kryteria wyłączenia z Programu obejmują klinicznie istotnie podwyższenie wartości w wynikach badań czynności wątroby zgodnie z oceną lekarza prowadzącego, eGFR <15ml/min/1,73m² przy zastosowaniu wzoru MDRD, zakażenie HIV, HCV lub HBV, zapalenie trzustki; nadwrażliwość na lek, ciąży oraz karmienie piersią.

Aktualny czas leczenia w Programie jest określony jako czas do wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub braku skuteczności terapii.

3.7.2.2. Proponowane zmiany zapisów w Programie Lekowym B.128.FM.

W porównaniu do obecnie obowiązującego Programu Lekowego B.128.FM., proponowane kryteria włączenia do Programu zostały rozszerzone o następujący zapis: *do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą i/lub okresem karmienia piersią, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.*

W zakresie kryteriów stanowiących przeciwwskazania do włączenia do programu zaproponowano usunięcie pkt 12: *wcześniejsze leczenie giwosyranem sodowym (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni giwosyranem sodowym w ramach innego sposobu finansowania*

terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego).

Pozostałe zapisy aktualnie obowiązującego 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)” pozostają bez zmian.

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Ostra porfiria wątrobową charakteryzuje się potencjalnie ciężkimi i zagrażającymi życiu atakami nerwowo-trzewnymi, a niektórzy chorzy doświadczają przewlekłych objawów między atakami, które negatywnie wpływają na codzienne funkcjonowanie i jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) [EXPLORE 2020, Besur 2014, Szlendak 2016, Balwani 2017].

Brak odpowiednich opcji leczenia w celu zmniejszenia częstości ataków prowadzi do dużego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej i naraża chorych na ryzyko zdarzeń potencjalnie zagrażających życiu [Szlendak 2016, Rudnick 2018]. Ponadto, AHP ma negatywny wpływ na chorych w ich najlepszych latach pracy, ograniczając przy tym ich samowystarczalność i perspektywy zatrudnienia [Bronish 2019].

Warto zaznaczyć, że ze względu na przewlekły przebieg choroby, chorzy muszą być przygotowani na możliwość nagłych epizodów jej zaostrzenia, które nie tylko znacząco utrudniają codzienne funkcjonowanie, lecz także mogą prowadzić do trwałych uszkodzeń narządów. Do najczęstszych powikłań w przebiegu AHP należą bóle oraz niedowłady kończyn, często wymagające szybkiego rozpoczęcia rehabilitacji. Niekiedy chorzy zmuszeni są do zmiany miejsca zamieszkania, by znajdować się bliżej ośrodka specjalistycznego, w którym są leczeni [Wasilewski 2024].

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. Jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną w Polsce, stosowaną w profilaktyce ataków AHP. Przed wprowadzeniem giwosyranu do praktyki klinicznej opcje postępowania w przypadku AHP koncentrowały się na eliminowaniu czynników wyzwalających ataki, leczeniu przewlekłego bólu przy zastosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego oraz stosowaniu terapii ratunkowej w przypadku wystąpienia ataku (tj. m.in. stosowania heminy). Miało to na celu przyspieszenie ustępowania objawów

i skrócenie czasu hospitalizacji spowodowanej leczeniem ataku [Anderson 2019, Balwani 2017].

W 2017 roku giwosyran otrzymał od FDA status terapii przełomowej w profilaktyce ostrych ataków u chorych na AHP [FDA Grant 2017]. Status ten nadawany jest substancjom, które leczą ciężką lub zagrażającą życiu chorobę lub zaburzenie oraz są poparte wstępnymi dowodami klinicznymi na temat uzyskiwania przez chorych znacznej poprawy w stosunku do obecnego leczenia [FDA Grant 2017]. Giwosyran został zatwierdzony przez FDA w dniu 20 listopada 2019 r. do leczenia osób dorosłych na AHP. Od tego czasu uzyskał pozytywną opinię CHMP, a następnie został zarejestrowany w leczeniu AHP u chorych w wieku ≥ 12 lat przez EMA, uzyskując dodatkowo status leku sierocego w marcu 2020 r. [EMA EPAR 2020].

Należy podkreślić, iż giwosyran został pozytywnie oceniony przez AOTMiT przy tworzeniu pierwszej listy leków o wysokim poziomie innowacyjności i został umieszczony na pierwszej liście leków o wysokim poziomie innowacyjności [TLI 2021]. Giwosyran był pierwszą terapią objętą finansowaniem przez Ministerstwo Zdrowia w ramach Funduszu Medycznego. Jest refundowany od 1 stycznia 2022 roku u chorych z ostrą porfirią wątrobową [Obwieszczenie MZ 2022].

Giwosyran podawany raz w miesiącu w dawce 2,5 mg/kg mc. istotnie i konsekwentnie zmniejszał stężenie ALA i PBG, będące czynnikami związanymi z objawami AHP. Spowodowało to klinicznie istotne zmniejszenie średniego rocznego wskaźnika ataków wymagających hospitalizacji, pilnych wizyt lekarskich i dożylnego podawania heminy w porównaniu z brakiem leczenia. Zbiornicze dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że ogólny profil bezpieczeństwa i tolerancji giwosyranu u chorych na AHP jest akceptowalny [Sardh 2019, Balwani 2020, Bonkovsky 2019, Vassiliou 2019].

4. Interwencja – giwosyran

Produkt leczniczy Givlaari® został dopuszczony do obrotu 2 marca 2020 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Alnylam Netherlands B.V.

Lek Givlaari® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 189 mg/ml.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie EMA:

- produkt leczniczy Givlaari® oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta, co oznacza że ten lek podlega dodatkowemu monitorowaniu;
- lek Givlaari® został oznaczony jako lek sierocy. Oznacza to, że został opracowany do stosowania w leczeniu rzadkiej, zagrażającej życiu lub przewlekłe wyniszczającej choroby;
- lek Givlaari® został włączony do programu PRIME (leki priorytetowe) w trakcie jego opracowywania. PRIME to program uruchomiony przez EMA w celu zwiększenia wsparcia dla rozwoju leków ukierunkowanych na niezaspokojone potrzeby medyczne. Ten dobrowolny program opiera się na wzmocnionej współpracy i wczesnym dialogu z podmiotami odpowiedzialnymi dla obiecujących leków, aby zoptymalizować plany rozwoju i przyspieszyć proces oceny, umożliwiając wcześniejsze udostępnienie leków chorym [EMA 2025].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 3.
Charakterystyka produktu leczniczego Givlaari®

Kod ATC⁴	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu, kod ATC: A16AX16
Działanie leku	Giwosyran jest dwuniciowym małym interferującym kwasem rybonukleinowym (siRNA), który w mechanizmie interferencji RNA powoduje w hepatocytach rozpad matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) syntazy kwasu delta-aminolewulinowego typu 1 (ALAS1), co prowadzi do zmniejszenia ilości indukowanego wątrobowego mRNA ALAS1 w kierunku prawidłowego poziomu. Skutkiem tego jest zmniejszenie stężenia we krwi neurotoksycznych produktów pośrednich, mianowicie kwasu aminolewulinowego (ALA) i porfobilinogenu — kluczowych czynników przyczynowych ataków i innych objawów chorobowych AHP.

⁴ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy GIVLAARI® jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dawkowanie:</u> Zalecana dawka produktu leczniczego GIVLAARI® wynosi 2,5 mg/kg mc. raz na miesiąc we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkę ustala się w oparciu o faktyczną masę ciała. 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]. <i>Pominięcie dawki</i> W przypadku pominięcia dawki produkt leczniczy GIVLAARI® należy podać jak najszybciej. Po podaniu dawki mającej na celu zastąpienie dawki pominiętej podawanie produktu należy wznowić w odstępach comiesięcznych. <i>Modyfikacja dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych</i> U chorych z klinicznie istotnym wzrostem aktywności aminotransferaz, którzy przerwali leczenie, po czym doszło u nich do zmniejszenia aktywności aminotransferaz, można rozważyć wznowienie podawania produktu w dawce 1,25 mg/kg mc. raz na miesiąc. Sposób podawania: Wyłącznie do stosowania podskórnego. Produkt leczniczy GIVLAARI® dostarczany jest w postaci gotowego do użycia roztworu w jednorazowej fiole. • Wymaganą objętość produktu leczniczego GIVLAARI® należy obliczyć na podstawie zalecanej dawki w zależności od masy ciała; • Maksymalna dopuszczalna objętość pojedynczego wstrzyknięcia wynosi 1,5 ml. Jeśli dawka jest większa niż 1 ml, będzie potrzebna więcej niż jedna fiole; • Jeśli wymagana objętość dawki jest większa niż 1,5 ml, należy ją podawać w postaci kilku wstrzyknięć (z łączną dawką miesięczną podzieloną po równo pomiędzy strzykawki, przy czym każde wstrzyknięcie powinno zawierać mniej więcej taką samą objętość), aby zminimalizować potencjalny dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia z powodu dużej objętości podania; • Produkt leczniczy GIVLAARI® należy wstrzykiwać podskórnym w brzuch; inne możliwe miejsca wstrzyknięcia to udo i ramię; • W przypadku kolejnych wstrzyknięć lub dawek zaleca się zmianę, w sposób rotacyjny, miejsca wstrzyknięcia; Produktu leczniczego GIVLAARI® nie należy podawać do tkanki bliznowatej ani w obszarach, które są zaczerwienione, zajęte stanem zapalnym lub obrzękiem. Produkt leczniczy GIVLAARI® przeznaczony jest do stosowania w ramach terapii długoterminowej.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Program lekowy: <i>Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2)</i>
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie produktem leczniczym GIVLAARI® należy rozpoczynać pod nadzorem członka fachowego personelu medycznego posiadającego doświadczenie w leczeniu porfirii.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Nie ma konieczności modyfikacji dawki u chorych w wieku > 65 lat oraz u chorych w wieku ≥12 i < 18. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny ≤1 × GGN i aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) >1 × GGN lub stężenie bilirubiny >1 × GGN do 1,5

	× GGN). Produkt leczniczy GIVLAARI® nie był badany u chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u chorych z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥ 15 do < 90 ml/min/1,73 m²]. Produkt leczniczy GIVLAARI® nie był badany u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek ani u chorych poddawanych dializoterapii. Przeciwskazaniem do stosowania produktu leczniczego GIVLAARI® jest ciężka nadwrażliwość (np. anafilaksja) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u chorych z podtypami AHP innymi niż AIP [koproporfiria dziedziczna (HCP), porfiria mieszana (VP) oraz porfiria z niedoboru dehydratazy ALA (ADP)] są ograniczone. Należy to wziąć pod uwagę podczas szacowania indywidualnego stosunku korzyści do ryzyka w wymienionych wyżej rzadkich podtypach AHP. 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. U chorych leczonych giwosyranem obserwowano wzrost aktywności aminotransferaz. Wzrost aktywności aminotransferaz występował najczęściej po upływie od 3 do 5 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. 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 zakrzepowozatorowych. 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. 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. 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/metabolitów do mleka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego GIVLAARI®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Brak danych dotyczących wpływu giwosyranu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykryto wpływu na płodność u samców ani samic. Produkt leczniczy GIVLAARI® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Należy monitorować chorego pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych anafilaksji. 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. 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. 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. Produkt leczniczy GIVLAARI® jest oznaczony czarnym trójkątem, co oznacza, że będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. <u>Najczęściej występujące działania niepożądane zgłaszane u chorych leczonych giwosyranem obejmowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia (T80)*, nudności (R11)* i zmęczenie (R53)*.</u>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Givlaari® jest finansowany od 01.01.2022 r. w ramach Funduszu Medycznego – <i>Technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności (TLI)</i> w ramach Programu Lekowego B.128.FM: „<i>Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2)</i>”.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Givlaari®

*kod ICD-10 przypisany wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych [Klasyfikacja ICD-10]

4.1. Rekomendacje dotyczące giwosyranu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji dla ocenianej interwencji⁵ wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG⁶ (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awttc.nhs.wales>
- CDA-AMC (uprzednio CADTH, kanadyjska agencja oceny technologii medycznych)⁷ – <https://www.cda-amc.ca/>;

⁵ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

⁶ Funkcjonowanie AWMSG jest wspierane poprzez działalność walijskiego centrum ds. leków i toksykologii (AWTTC) w zakresie tworzenia rekomendacji oraz strategii dot. przepisywania leków i rozwoju opieki zdrowotnej [AWTTC 2024]

⁷ W maju 2024 r. kanadyjska agencja leków zmieniła nazwę z CADTH (ang. *Canada's Drug and Health Technology Agency*) na CDA-AMC (ang. *Canada's Drug Agency*-fr. *L'Agence des médicaments du Canada*) [CDA-AMC 2024]

- HAS⁸ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Łącznie odnaleziono 5 rekomendacji dla giwosyranu w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat [SMC 2022, NICE 2021, HAS 2021, CADTH 2021, G-BA 2020]. Dodatkowo na stronie AWMSG odnaleziono informację o wykluczeniu wniosku ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE [AWMSG 2020].

Dokument wydany przez G-BA w 2020 roku zawiera rekomendację pozytywną, natomiast rekomendacje wydane przez CADTH 2021, HAS 2021, NICE 2021 to rekomendacje pozytywne warunkowe.

W rekomendacjach CADTH oraz HAS zawarto ograniczenia dotyczące refundacji giwosyranu do populacji chorych na AHP w wieku ≥ 18 lat i z ≥ 4 atakami porfirii (według CADTH 2021) lub z ≥ 2 atakami porfirii (według HAS 2021), wymagającymi hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub dożylnego podania preparatu heminy.

NICE rekomenduje objęcie refundacją giwosyranu w populacji chorych w wieku ≥ 12 lat oraz z klinicznie potwierdzonymi nawracającymi atakami o ciężkim nasileniu (≥ 4 ataki w czasie

⁸ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

12 miesięcy). Dokument G-BA zaleca finansowanie leczenia giwosyranem zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

Wydanie pozytywnej rekomendacji przez SMC nie było możliwe. Powodem było niezłożenie wniosku ze strony podmiotu posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Rekomendacja wydana przez SMC w 2022 roku była zatem negatywna [SMC 2022].

Szczegółowe dane dotyczące wydanych rekomendacji znajdują się w tabeli poniżej. W przypadku zidentyfikowania kilku dokumentów wydanych przez tę samą organizację, prezentowano wyłącznie najnowszą wersję rekomendacji.

Tabela 4.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Giwosyran	SMC 2022	Negatywna	Chorzy na ostrą porfirię wątrobową w wieku ≥ 12 lat	Niełożenie wniosku ze strony podmiotu posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	NICE 2021	Pozytywna warunkowa	Chorzy na ostrą porfirię wątrobową w wieku ≥ 12 lat	NICE zaleca objęcie refundacją giwosyranu w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u chorych w wieku ≥ 12 lat, tylko w przypadku spełnienia następujących warunków: - ograniczenie refundacji do chorych z klinicznie potwierdzonymi nawracającymi atakami o ciężkim nasileniu (≥ 4 ataki w czasie 12 miesięcy); - dostarczenie leku przez firmę zgodnie z umową (<i>ang. commercial agreement</i>). Komitety NICE uznał, że giwosyran zapewnia znaczące korzyści kliniczne w porównaniu z BSC oraz, że terapia giwosyranem jest skuteczna w zakresie zmniejszenia częstości występowania ostrych ataków, poprawy objawów przewlekłych i poprawy jakości życia chorych na AHP. Komitety NICE stwierdził, że ICER dla giwosyranu w omawianej populacji chorych prawdopodobnie zawiera się w zakresie, który NICE uznaje za efektywny kosztowo dla technologii innowacyjnych.
	G-BA 2020	Pozytywna	Chorzy na ostrą porfirię wątrobową w wieku ≥ 12 lat	W dokumencie G-BA przedstawiono dane dotyczące dodatkowych korzyści ze stosowania giwosyranu. G-BA oparł swoją rekomendację na danych pochodzących z III fazy badania ENVISION porównującego giwosyran z PLC. W badaniu stwierdzono istotną statystycznie przewagę giwosyranu w porównaniu z PLC w zakresie częstości występowania ostrych ataków porfirii (zarówno dla liczby ataków, rocznego wskaźnika częstości ataków oraz liczby chorych bez ataków).
	CADTH 2021	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na ostrą porfirię wątrobową	CADTH zaleca objęcie refundacją giwosyranu w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych chorych, tylko w przypadku spełnienia następujących warunków:

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				- ograniczenie refundacji do chorych z ≥ 4 atakami, wymagającymi hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub dożylnego podania preparatu heminy w roku poprzedzającym datę przepisania leku; - zmniejszenie rocznego wskaźnika ataków po 12 miesiącach terapii w porównaniu z wartością początkową; - przepisywanie leku powinno być ograniczone do lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu AHP; - niestosowanie givosyranu w skojarzeniu z profilaktycznie podawaną heminą.
	HAS 2021	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na ostrą porfirię wątrobową	HAS zaleca objęcie refundacją givosyranu w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej tylko w populacji chorych w wieku ≥ 18 lat z aktywną chorobą definiowaną jako ≥ 2 ataki porfirii wymagające hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub leczenia heminą w domu w czasie ostatnich 6 miesięcy. HAS nie rekomenduje objęcia refundacją givosyranu w tej jednostce chorobowej u chorych niespełniających kryteriów włączenia do badania <i>ENVISION</i>, w szczególności u chorych z przerywanymi ostrymi atakami porfirii (1-3 ataki w roku), a także u chorych w wieku od 12 do 18 lat. Na podstawie dostępnych danych z badania <i>ENVISION</i> z 12 miesięcznym okresem obserwacji, HAS uznał, że givosyran charakteryzuje się korzystnym stosunkiem skuteczności do ryzyka w populacji dorosłych chorych na AHP z nawracającymi atakami o ciężkim nasileniu. HAS zauważa również, że nie jest dostępne alternatywne leczenie dla givosyranu w profilaktyce ostrych ataków związanych z porfirią wątrobową. Wskazuje również na brak danych dla dłuższego okresu stosowania tego leku a także badań dotyczących chorych w wieku od 12 do 18 lat.

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania giwosyranu w analizowanym wskazaniu.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnej rekomendacji wydanej przez AOTMiT. Jest to podyktowane finansowaniem giwosyranu w ramach Funduszu Medycznego oraz obecnością giwosyranu na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. W raporcie przeprowadzonym przez AOTMiT w 2020 roku dotyczącym oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego znajdują się m.in. informacje dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa oraz analizy kosztowej produktu leczniczego Givlaari® [Raport AOTMiT 2020].

Na podstawie danych pochodzących z badania *ENVISION* uznano istotną korzyść ze stosowania giwosyranu w kontekście poprawy jakości życia (komponent fizyczny kwestionariusza SF-12) a także statystycznie istotnej redukcji rocznego wskaźnika ataków oraz liczby dni stosowania heminy. Według raportu Agencji, ze względu na przewlekły charakter choroby a także konieczność przyjmowania przez chorych stałego leczenia, okres obserwacji badania *ENVISION* jest niewystarczający do oceny długoterminowych korzyści i bezpieczeństwa leczenia omawianej interwencji. [Raport AOTMiT 2020].

Aktualna praktyka kliniczna leczenia AHP w Polsce została zdefiniowana zapisami obowiązującego 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)*”, który omówiono w rozdziale 3.7.2.

⁹ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

5. Komparatory

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu porfirii wątrobowej (rozdział 3.7) stwierdzono, że aktualnie opcje postępowania w przypadku AHP obejmują głównie eliminowanie czynników wyzwalających atak, radzenie sobie z przewlekłym bólem oraz stosowanie terapii ratunkowej u chorych doświadczających ostrych ataków [Anderson 2019, Balwani 2017, CADTH 2019].

Hemina nie jest zarejestrowana w przypadku przewlekłego leczenia zapobiegającego atakom. W praktyce klinicznej stosowana jest jedynie w leczeniu ostrych ataków porfirii [Raport AOTMiT 2020].

Leczenie objawowe obejmuje m.in. stosowanie leków obniżających ciśnienie krwi, opioidów, środków przeciwwymiotnych i hamujących nudności oraz środków przeciwzapalnych i przeciwbólowych w leczeniu łagodnego bólu. Leczenie bólu oparte na opioidach jest często stosowane w leczeniu silnego bólu brzucha występującego w przebiegu AHP [Pischik 2015].

Aktualnie nie istnieje żadna inna skuteczna opcja leczenia chorych z populacji docelowej poza giwosyranem, który stanowi przedmiot niniejszego wniosku refundacyjnego. Giwosyran modyfikuje przebieg choroby i jest produktem leczniczym zapobiegawczym w leczeniu AHP, w związku z czym jest przeznaczony do stosowania jako terapia długoterminowa, natomiast terapie ratunkowe są stosowane jako środek wspomagający, doraźny u chorych, u których pomimo leczenia giwosyranem wystąpi ostry atak [Balwani 2020].

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011, z późn. zmianami] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna

technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W związku z obecnym brakiem innego niż GIW skutecznego leczenia, jako komparator dla analizowanej interwencji u chorych na AHP, stanowiący aktualną praktykę kliniczną zdefiniowano najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które polega na leczeniu objawowym oraz stosowaniu terapii ratunkowej w przypadku wystąpienia ostrych ataków choroby.

Należy podkreślić, że ze względu na zróżnicowany przebieg choroby i szeroki zakres towarzyszących jej objawów postępowanie stosowane w ramach BSC powinno być dostosowane indywidualnie dla każdego chorego. Oznacza to, że BSC jest zbiorem interwencji i działań, w oparciu o które nie jest możliwe zdefiniowanie stałych schematów postępowania.

Wyjątkowo, w najcięższych przypadkach, kontynuuje się terapię heminą, ale nie jest to postępowanie standardowe w zapobieganiu atakom jest to jedynie terapia, którą należy traktować jako ratującą życie.

W poniższym rozdziale przedstawiono opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania w ramach BSC u chorych na AHP.

5.1. BSC

Na podstawie analizy wytycznych praktyki klinicznej w rozpatrywanym wskazaniu stwierdzono iż brak jest innych, skutecznych, opcji terapeutycznych niż produkt leczniczy Givlaari®, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną [Raport AOTMiT 2020].

W ramach BSC w praktyce klinicznej stosowane jest:

- 1) leczenie objawowe (wspomagające), w tym m.in.:
 - stosowanie opioidów;
 - stosowanie środków przeciwwymiotnych i hamujących nudności;
 - stosowanie środków przeciwzapalnych i przeciwbólowych w leczeniu łagodnego bólu;
 - leczenie nadciśnienia tętniczego, tachykardii;
 - leczenie powikłań neurologicznych: polineuropatii, porażenia.

Dodatkowo, w szczególnej populacji obejmującej kobiety z cyklicznymi atakami AHP związanymi z cyklem miesięczkowym mogą być podawane analogi hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) [Stein 2013]. Jednak badanie *EXPLORE* wykazało, że tylko 6% chorych, przyjmowało analogi GnRH w celu zapobiegania atakom AHP [EXPLORE 2020]. Skuteczność analogów GnRH w zapobieganiu atakom AHP zakwestionowano również w badaniu, w którym wykorzystano dane pochodzące z ośrodków zajmujących się AHP. Spośród 15 z 21 chorych (71%), którym przepisano analogi GnRH przed rozpoczęciem profilaktyki heminą, 11 chorych przerwało leczenie z powodu braku skuteczności leczenia i utrzymywania się ostrych ataków AHP, podczas gdy tylko 1 chora kontynuowała terapię agonistą GnRH [Marsden 2015].

- 2) terapia ratunkowa w przypadku ostrych ataków, która polega przede wszystkim na stosowaniu dożylnych wlewów heminy. Dodatkowo, możliwe jest zastosowanie terapii polegającej na dożylnym podaniu glukozy.

Leczenie objawowe (wspomagające)

Leczenie objawowe może obejmować leczenie bólu, nadciśnienia tętniczego, tachykardii, nudności, wymiotów i drgawek. Leczenie bólu oparte na opioidach jest często stosowane w leczeniu silnego bólu brzucha występującego w przebiegu AHP. Łagodny ból można leczyć z zastosowaniem acetaminofenu i leków przeciwzapalnych [Pischik 2015, Stein 2013].

Terapia ratunkowa w przypadku ostrych ataków

Terapia ratunkowa odgrywa ważną rolę w leczeniu AHP, nawet przy dostępności giwosyranu. W przypadku wystąpienia ostrego ataku możliwe jest zastosowanie terapii ratunkowej polegającej na 30-minutowym dożylnym wlewie heminy [AGA 2023, Anderson 2019, Panhematin Product Monograph 2019].

Profilaktyczna terapia heminą, podawana w warunkach ambulatoryjnych, powinna być rozważana u chorych z nawracającymi napadami (4 lub więcej rocznie), zwłaszcza ze znanymi czynnikami wyzwalającymi (na przykład związanymi z cyklem miesięczkowym). W takich przypadkach można zorganizować comiesięczne, dwutygodniowe lub cotygodniowe infuzje [Idiaquez 2024, AGA 2023].

Kolejną opcją terapii ratunkowej w przypadku chorych doświadczających ostrego ataku jest ładowanie węglowodanami. Jednakże, ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących

skuteczności tej terapii, eksperci zgadzają się, że ładowanie węglowodanami powinno ograniczać się do leczenia łagodnych ataków lub jako środek tymczasowy do czasu podania heminy [Pischik 2015, Anderson 2019, Balwani 2017].

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące finansowania wybranych leków stosowanych w ramach BSC w Polsce.

Tabela 5
Charakterystyka wybranych opcji stosowanych w ramach BSC u chorych na AHP

Komparator	Leki opioidowe	Leki przeciwwymiotne i hamujące nudności	Hemina	Leki na nadciśnienie
Przykładowa substancja	Morfina (Morphini sulfas WZF®)	Ondansetron (Atossa®)	Hemina (Human Hemin Orphan Europe®)	Amlodypina (Agen®)
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Naturalne alkaloidy opium; morfina Kod ATC: N02AA01	Leki przeciwwymiotne i zapobiegające nudnościom. Antagoniści receptora serotoninowego 5-HT ₃ ; Kod ATC: A04AA01	Inne czynniki hematologiczne; Kod ATC: B06AB	Antagoniści wapnia, wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym, Kod ATC: C08CA01
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.03.1998 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.07.2012r. Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 grudzień 1997 r.; EGIS Pharmaceuticals PLC	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 styczeń 2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5 maj 2014 r.; Recordati Rare Diseases	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 kwietnia 2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lutego 2014 r.; Zentiva k.s.
Działanie leku	Morfina jest alkaloidem opium. Jest silnym opioidowym lekiem przeciwbólowym, skutecznym w leczeniu bólów pochodzenia nocyceptywnego. Działa poprzez receptory opioidowe rozmieszczone w ośrodkowym układzie nerwowym. Szczególne powinowactwo wykazuje do receptorów μ . Morfina działa przeciwbólowo poprzez ośrodkowy układ nerwowy. Wywołuje także senność, zmiany nastroju, obniżenie temperatury ciała, zależne od dawki zahamowanie czynności oddechowej. Działanie przeciwbólowe powodowane jest również przez modyfikację	Działanie ondansetronu wynika z jego antagonistycznego wpływu na receptory 5-HT ₃ neuronów znajdujących się zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym układzie nerwowym	Podanie heminy powoduje na zasadzie sprzężenia zwrotnego, poprzez zmniejszenie niedoboru hemu, hamowanie aktywności syntazy kwasu delta-aminolewulinowego, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania porfiryn oraz toksycznych prekursorów hemu	Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia, należącym do grupy dihydropirydyny i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny wynika bezpośrednio z jej działania zmniejszającego napięcie mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych.

Komparator	Leki opioidowe	Leki przeciwwymiotne i hamujące nudności	Hemina	Leki na nadciśnienie
	uwalniania substancji neuroprzebieżnikowych z włókien nerwowych aferentnych. Do migracji i zwiększonej koncentracji receptorów opioidowych dochodzi w tkankach zmienionych zapalnie, co wpływa na obwodowe działanie przeciwbólowe morfiny.			
Zarejestrowane wskazanie	Ból ostry i przewlekły o nasileniu od umiarkowanego do silnego, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych innych niż opioidowe. Morfina jest stosowana we wszystkich rodzajach bólu, w tym pooperacyjnych i przewlekłych, najczęściej pochodzenia nowotworowego, z wyjątkiem bólu spowodowanego skurczem mięśni gładkich, np. dróg żółciowych.	Zapobieganie i leczenie nudności oraz wymiotów wywołanych chemioterapią i radioterapią nowotworów. Zapobieganie i leczenie nudności oraz wymiotów w okresie pooperacyjnym	Leczenie ostrych napadów porfirii wątrobowej (ostra porfiria przerywana, porfiria mieszana, dziedziczna koproporfiria).	- Nadciśnienie tętnicze; - Przewlekła, stabilna dławica piersiowa; - Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetal)
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Dawkowanie należy ustalać indywidualnie dla każdego chorego. Dawkowanie zwykle stosowane: Dorośli: w ostrym bólu zwykle 10 mg do 15 mg (0,1 do 0,15 mg/kg mc.) podskórnie lub domięśniowo, albo 2 mg do 8 mg dożylnie (z szybkością 2 mg/min). W razie potrzeby dawki można powtarzać co 4 godziny w bólu przewlekłym 5 mg do 20 mg doustnie, podskórnie lub domięśniowo co 4 godziny. Dzieci: zwykle stosuje się podskórnie lub domięśniowo 0,1 do 0,2 mg/kg mc., w razie potrzeby co 4 godziny;	Dorośli: drogę podania i dawkę należy dostosować indywidualnie w zakresie od 8 mg do 32 mg ondansetronu na dobę.	Zalecana dawka dzienna wynosi 3 mg/kg m.c. raz dziennie przez cztery dni, po przygotowaniu roztworu w szklanej butelce przez rozcieńczenie w 100 ml 0,9% chlorku sodu, podawanego w infuzji dożylnej przez co najmniej 30 minut do dużej żyły przedramienia lub żyły centralnej przez filtr osadzony w linii infuzyjnej. Dawka nie powinna przekraczać 250 mg (1 ampulka) dziennie.	W leczeniu zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i dławicy piersiowej, dawka początkowa wynosi zazwyczaj 5 mg amlodypiny raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg raz na dobę w zależności od indywidualnej reakcji chorego na leczenie. U chorych z nadciśnieniem tętniczym produkt leczniczy Agen® stosowano jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi oraz

Komparator	Leki opioidowe	Leki przeciwwymiotne i hamujące nudności	Hemina	Leki na nadciśnienie
	nie należy przekraczać 15 mg na dawkę; nie zaleca się podawania morfiny doustnie; u noworodków zalecana dawka to 0,1 mg/kg mc. Podskórnie, w razie potrzeby co 4 do 6 godzin. W przypadku stosowania produktu u noworodków lub niemowląt zaleca się stałą obserwację.			inhibitorami konwertazy angiotensyny.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji np. leczenie bólów o dużym nasileniu, nieustępujących po podaniu nieopiodowych leków przeciwbólowych; Dodatkowo: Wykaz A: Nowotwory złośliwe (bezpłatnie do limitu), Wykaz D (bezpłatnie)	<u>Poziom odpłatności:</u> Bezpłatnie Wskazanie: w ramach C.0.09 Dodatkowo: Wykaz D (bezpłatnie) oraz Wykaz A (nowotwory złośliwe; ryczałt)	<u>Poziom odpłatności:</u> Koszt heminy może być rozliczany w ramach świadczenia 5.52.01.0001525: Produkt leczniczy niezawarty w kosztach leczenia jawnej postaci ostrej porfirii wątrobowej (hemina ludzka) – w trybie ambulatoryjnym	<u>Poziom odpłatności:</u> 30% (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe)

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Morphini sulfas WZF®, ChPL Atossa®, ChPL Human Hemin Orphan Europe®, ChPL Agen®, ZARZĄDZENIA NR 48/2025/DSOZ oraz Obwieszczenia MZ

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla giwosyranu w populacji docelowej raportowane będą m.in. następujące kategorie punktów końcowych:

- 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).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Celem leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Givlaari® jest zapobieganie ostrym atakom porfirii poprzez zmniejszenie stężenia w osoczu toksycznych metabolitów ALA i PBG, odpowiedzialnych za ataki, jak i inne objawy choroby przewlekłej. Wybór złożonego punktu końcowego w postaci ataków porfirii jako pierwszorzędowego punktu końcowego oraz stężeń

ALA/PBG w moczu jako drugorzędowych punktów końcowych) uznany został przez EMA za prawidłowy [EMA EPAR 2020].

Złożony drugorzędowy punkt końcowy dotyczący ataków porfirii, na który składają się najczęstsze i najcięższe ataki (wymagające hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub dożylnego podawania heminy w domu) uważa się za istotny klinicznie. Infuzje heminy są dla chorych na AHP dużym obciążeniem i niosą ze sobą ryzyko innych chorób takich jak przeładowanie żelazem lub zakażenia związane z cewnikowaniem. Zmniejszenie zapotrzebowania na infuzje jest zatem korzystne dla chorego i powinno być oceniane jako drugorzędowy punkt końcowy [EMA EPAR 2020].

Wszystkie pozostałe punkty końcowe zgłaszane przez chorych (np. codzienny najgorszy ból, nudności, zmęczenie i związana z nimi jakość życia) są również uważane za istotne klinicznie, ze względu na przewlekły charakter AHP objawiający się bólem oraz niską jakością życia pomiędzy atakami [EMA EPAR 2020].

Wszystkie punkty końcowe dotyczące skuteczności giwosyranu oceniane m.in. w badaniu *ENVISION* uważa się za jasno zdefiniowane i istotne klinicznie.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem 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* [Rozporządzenie MZ 2023].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy *ChPL Givlaari®*, jak również Programu lekowego i wytycznych klinicznych, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 6.
Schemat PICOS

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]. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u chorych w wieku od ≥12 do <18 lat.	Inna niż wymieniona.
Komparatory	BSC W ramach BSC w praktyce klinicznej stosowane jest: 1) 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; 2) 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.	Niezgodny z założonym.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	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).	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opracowania poglądowe, opis przypadku, 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 jednoramiennie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁰).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: do analizy abstrakty konferencyjne będą włączane, jeśli będą zawierać dodatkowe dane lub dane dla dłuższego okresu obserwacji względem 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.

¹⁰ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	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.

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 7.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego 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.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7 i 5

8. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja kliniczna porfirii wątrobowej.....	14
Tabela 2. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ostrej porfirii wątrobowej.....	30
Tabela 3. Charakterystyka produktu leczniczego Givlaari®	39
Tabela 4. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	45
Tabela 5 Charakterystyka wybranych opcji stosowanych w ramach BSC u chorych na AHP	52
Tabela 6. Schemat PICOS	59
Tabela 7. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	62

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Patofizjologia porfirii wątrobowej.....	16
Rysunek 2. Zróżnicowanie i częstość objawów zgłaszanych przez chorych na AHP w trakcie trwania ataków	20
Rysunek 3. Zróżnicowanie i częstość objawów zgłaszanych przez chorych na AHP pomiędzy atakami.....	22

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Alqwaify 2019	Alqwaify M., Bril V., Dodig D. Acute intermittent porphyria: a report of 3 cases with neuropathy. Case Rep Neurol. 2019;11(1):32-36
Anderson 2005	Anderson K.E., Bloomer J.R., Bonkovsky H.L., i in. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. Ann Intern Med. 2005;142(6):439-450
Anderson 2019	Anderson K., Acute Hepatic Porphyrias: Current Diagnosis & Management, Mol Genet Metab. 2019 November ; 128(3): 219–227
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
APF 2017	American Porphyria Foundation. The Voice of the Patient: Patient-focused Drug Development Meeting. Acute Porphyrias. 2017
Balwani 2016	Balwani M. What hematologists need to know about acute hepatic porphyria. Clin Adv Hematol Oncol. 2016;14(11):858-861
Balwani 2017	Balwani M., Wang B., Anderson K.E., i in. Acute hepatic porphyrias: recommendations for evaluation and long-term management. Hepatology. 2017;66(4):1314-1322
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
Baravelli 2020	Baravelli C.M., Aarsand A.K., Sandberg S., i in. Sick leave, disability, and mortality in acute hepatic porphyria: a nationwide cohort study. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):56.
Besur 2014	Besur S., Hou W., Schmeltzer P., Bonkovsky H., Clinically Important Features of Porphyrin and Heme Metabolism and the Porphyrias, Metabolites 2014, 4, 977-1006
Bissell 2015	Bissell D.M., Wang B. Acute hepatic porphyria. J Clin Transl Hepatol. 2015;3(1):17-26
Bissell 2017	Bissell D.M., Anderson K.E., Bonkovsky H.L., Porphyria. N Engl J Med. 2017;377(9):862-872
Bonkovsky 2014	Bonkovsky H.L., Maddukuri V.C., Yazici C. i in. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. Am J Med. 2014;127(12):1233-1241
Bonkovsky 2019	Bonkovsky H.L., Dixon N., Rudnick S., Pathogenesis and clinical features of the acute hepatic porphyrias (AHPs), Mol Genet Metab 2019;128(3):213-218.
Brenner 2020	Brenner D.R., Weir H.K., Demers A.A. i in. Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ. 2020;192(9):E199-E205
Bronish 2019	Bronish O., Stauch T., Haverkamp T., i in. Acute porphyrias: a German monocentric study of the biochemical, molecular genetic, and clinical data of 62 families. Ann Hematol. 2019;98(12):2683-2691
CADTH 2019	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Hemin for injection (Panhematin): budget impact analysis. 16 October 2019
ChPL Agen®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Agen®
ChPL Atossa®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atossa®
ChPL Givlaari®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Givlaari®
ChPL Human Hemin Orphan Europe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Human Hemin Orphan Europe®
ChPL Morphini sulfas WZF®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Morphini sulfas WZF®
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

Referencja	Opis bibliograficzny
	Worldwide Patient Experience Research (POWER) study, JIMD Reports, 2023; 64:104–113
Divecha 2016	Divecha C., Tullu M.S., Gandhi A., Deshmukh C.T. Acute intermittent porphyria: A critical diagnosis for favorable outcome. Indian J Crit Care Med. 2016;20(7):428-431
Elder 2013	Elder G., Harper P., Badminton M. I in., The incidence of inherited porphyrias in Europe, Journal of inherited metabolic disease 2013, 36(5), 849-857.
EMA 2025	European Medicines Agency (EMA), Givlaari, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/givlaari#product-info (data dostępu: 16.05.2025 r.)
EMA EPAR 2020	European Medicines Agency (EMA). Givlaari European Public Assessment Report (EPAR) medicine overview. 2020; https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/givlaari (data dostępu 16.05.2025 r.)
EXPLORE 2020	Gouya L., Ventura P., Balwani M., i in. EXPLORE: a prospective, multinational, natural history study of patients with acute hepatic porphyria with recurrent attacks. Hepatology. 2020;71(5):1546-1558
FDA Grant 2017	Alnylam Pharmaceuticals. FDA Grants Breakthrough Therapy Designation for Alnylam's Givosiran for the Prophylaxis of Attacks in Patients with Acute Hepatic Porphyria. May 31 2017; https://investors.alnylam.com/press-release?id=21396 (data dostępu 16.05.2025 r.)
Gill 2019	Gill L., Burrell S., Chamberlayne J. i in. Burden of illness in acute hepatic porphyria (AHP): insights from patient and caregiver members of the British Porphyria Association. Presented at the International Congress on Porphyrins and Porphyrias (ICPP) 2019 Milan, Italy, 8–11 September, 2019
Hartwell 2011	Hartwell D., Jones J., Baxter L., Shepherd J. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2011;15(17):i-xii, 1-210
Innala 2011	Innala E., Andersson C. Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria: a 15-year follow-up in northern Sweden. J Intern Med. 2011;269(5):538-545
Jaramillo-Calle 2019	Jaramillo-Calle D.A., Aguirre Acevedo D.C., Acute hepatic porphyrias in Colombia: an analysis of 101 patients, JIMD Rep. 2019;44:65-72
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/012?url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZHZhd2llLmdvdi5wbC9yZXNvdXJjZS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMDBDRDEw (data dostępu: 16.05.2025 r.)
Lang 2015	Lang E., Schafer M., Schwender H., i in. Occurrence of malignant tumours in the acute hepatic porphyrias. JIMD Rep. 2015;22:17-22
Marsden 2015	Marsden J.T., Guppy S., Stein P., i in. Audit of the use of regular haem arginate infusions in patients with acute porphyria to prevent recurrent symptoms. JIMD Rep. 2015;22:57-65
Naik 2016	Naik H., Stoecker M., Sanderson S.C., i in. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: a qualitative study, Mol Genet Metab, 2016;119(3):278-283
Neeleman 2018	Neeleman R.A., Wagenmakers M., Koole-Lesuis R.H. i in. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria, J Inherit Metab Dis, 2018;41(5):809-817
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.
Obwieszczenie MZ 2022	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r.

Referencja	Opis bibliograficzny
Orpha AHP	Orphanet: Acute hepatic porphyria. https://www.orpha.net/en/disease/detail/95157 (data dostępu: 16.05.2025 r.)
Pallet 2015	Pallet N., Mami I., Schmitt C. i in. High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria, <i>Kidney Int</i> , 2015;88(2):386-395
Pallet 2018	Pallet N., Karras A., Thervet E., i in. Porphyria and kidney diseases, <i>Clin Kidney J</i> 2018;11(2):191-197
Panhematin Product Monograph 2019	Recordati Rare Diseases Canada Inc. Panhematin (hemin) 268 mg/vial, sterile powder for reconstitution for injection Product Monograph. 16 October 2019 https://www.cadth.ca/hemin-injection-panhematin-budget-impact-analysis (data dostępu: 16.05.2025)
Peoc'h 2018	Peoc'h K., Manceau H., Karim Z., i in. Hepatocellular carcinoma in acute hepatic porphyrias: a Damocles Sword, <i>Mol Genet Metab</i> 2018
Pischik 2015	Pischik E., Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria, <i>Appl Clin Genet</i> 2015;8:201-214
Program lekowy B.128.FM	Załącznik B.128.FM. „Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2)” do Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.
Puy 2010	Puy H., EXPLORE L., Deybach J.C. Porphyrias, <i>Lancet</i> 2010;375(9718):924-937
Ramanujam 2015	Ramanujam, V. M. S., Anderson, K. E., Porphyria diagnostics—part 1: a brief overview of the porphyrias, <i>Current protocols in human genetics</i> 2015, 86(1), 17-20.
Raport AOTMiT 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Givlaari (giwosyran) we wskazaniu: ostra porfirię wątrobową 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: 16.05.2025 r.)
Roblin 2020	Roblin S., Meninger S., Murray S. i in. Analysis of symptoms, diagnostic patterns, and Canadian provider perspective of acute hepatic porphyria. [Presented at the Canadian Digestive Diseases Week (CDDW) 2020, Montreal, Canada, 27 February to 1 March, 2020], <i>J Can Assoc Gastroenterol</i> 2020;3 (Suppl 1): 31-32
Rozporządzenie MZ	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 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
Rudnick 2018	Rudnick S.R., Pedro H., Merkel M., i in. The patient odyssey to confirmed acute hepatic porphyria diagnosis: Clinical characteristics and healthcare utilization of patients preceding diagnosis of acute hepatic porphyria. Presented at the American College of Gastroenterology (ACG) Annual Scientific Meeting Philadelphia, PA, October 5-10, 2018
Sardh 2019	Sardh E., Harper P., Balwani M., i in. Phase 1 trial of an RNA interference therapy for acute intermittent porphyria. <i>N Engl J Med</i> . 2019; 380(6): 549-558
Simon 2018	Simon A., Pompilus F., Querbes W., i in. Patient perspective on acute intermittent porphyria with frequent attacks: a disease with intermittent and chronic manifestations, <i>Patient</i> 2018;11(5):527-537
Stein 2013	Stein P., Badminton M., Barth J., i in. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. <i>Ann Clin Biochem</i> 2013; 50: 217–223
Stewart 2012	Stewart M.F. Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up, <i>J Clin Pathol</i> 2012;65(11):976-980

Referencja	Opis bibliograficzny
Szlendak 2016	Szlendak U., Bykowska K., Lipniacka A., Clinical, biochemical and molecular characteristics of the main types of porphyria, Adv Clin Exp Med 2016;25(2):361-368
TLI 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 r.
Treede 2015	Treede R.D., Rief W., Barke A., i in. A classification of chronic pain for ICD-11. Pain. 2015;156(6):1003-1007
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Vassiliou 2019	Vassiliou D., Sardh E., Harper P. A drug-drug interaction study to investigate the effect of givosiran on the activity of 5 major drug metabolizing CYP450 enzymes in subjects with acute intermittent porphyria (AIP) who are chronic high excretors (CHE). Presented at the International Congress on Porphyrins and Prophyrias (ICPP) 2019 Milan, Italy, 8-11 September, 2019
Wang 2019	Wang B., Rudnick S., Cengia B. i in., Acute hepatic porphyrias: review and recent progress, Hepatol Commun 2019;3(2):193-206
Wang 2021	Wang B. Novel treatment options for acute hepatic porphyrias. Curr Opin Gastroenterol. 2021 May 01; 37(3): 194–199
Wasilewski 2024	Wasilewski R., Ostro porfiria wątrobowa: rzadka choroba wymagająca uwagi, 2024
ZARZĄDZENIE NR 48/2025/DSOZ	ZARZĄDZENIE NR 48/2025/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 30 czerwca 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AGA 2023	Wang B., Bonkovsky H., Lim J., Balwani M., AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Acute Hepatic Porphyrias: Expert Review, Gastroenterology 2023;164:484–491
AWMSG 2020	All Wales Medicine Strategy Group (AWMSG), https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/givosiran-givlaari/ (data dostępu: 16.05.2025 r.)
CADTH 2021	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Reimbursement Recommendation, Givosiran (Givlaari), Indication: For the treatment of acute hepatic porphyria (AHP) in adults, September 2021, Volume 1, Issue 9, https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0679%20Givlaari%20-%20CADTH%20Final%20Rec-pw.pdf (data dostępu: 16.05.2025 r.)
G-BA 2020	Justification to the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Givosiran (Acute Hepatic Porphyria, ≥ 12 Years), https://www.g-ba.de/beschluesse/4500/ (data dostępu: 16.05.2025 r.)
Gilles 2022	Gilles A., Vermeersch S., Vermeersch P., i in. Expert consensus statement on acute hepatic porphyria in Belgium, Acta Clinica Belgica 2022, 77:4, 735-741
HAS 2021	Haute Autorité de Santé, Commission De La Transparence Avis, givosiran, GIVLAARI, 189 mg/1 ml, solution injectable, Mise à disposition en ville, 24 Mars 2021, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19110_GIVLAARI_PIS_INS_AvisDef_CT19110.pdf (data dostępu: 16.05.2025 r.)
Idiaquez 2024	Idiaquez J., Mann A., Khandelwal A. i in., Canadian guidance for diagnosis and management of acute hepatic porphyrias, Clinical Biochemistry, Volumes 131–132, October 2024

Referencja	Opis bibliograficzny
Moghe 2023	Moghe A., Erwin A., Dickey A. i in., Acute hepatic porphyrias: Recommendations for diagnosis and management with real-world examples, Molecular Genetics and Metabolism, Volume 140, Issue 3, November 2023
NICE 2021	Givosiran for treating acute hepatic porphyria, https://www.nice.org.uk/guidance/hst16/resources/givosiran-for-treating-acute-hepatic-porphyria-pdf-50216262207685 (data dostępu: 16.05.2025 r.)
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium, Givosiran 189mg/mL solution for injection (Givlaari®), 4 February 2022, 1