IGNORANTIA NOCET

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
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 Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@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 wpływu na system ochrony zdrowia 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
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Kontrola jakości
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Zdefiniowanie populacji; • Oszacowanie wielkości populacji docelowej; • Opracowanie możliwych scenariuszy; • Aspekty etyczne i społeczne
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Ocena kosztów; • Wnioski końcowe
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Kontrola jakości

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AHP	ang. *acute hepatic porphyria* – ostra porfiria wątrobowa
ALA	ang. *aminolevulinic acid* – kwas delta-aminolewulinowy
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. *Budget Impact Analysis* – analiza wpływu na budżet
BSC	ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające
CHMP	ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use* – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EPAR	ang. *European Public Assessment Report* – Raport EMA
FDA	ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FM	Fundusz Medyczny
GIW	giwosyran
ICD-10	ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
mc.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PBG	porfobilinogen
PLN	polski złoty
RSS	ang. *risk sharing scheme* – schemat podziału ryzyka
VAT	ang. *value-added tax* – podatek od wartości dodanej

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o ponownym finansowaniu ze środków publicznych leku Givlaari® (giwosyran, GIW) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat chorych na ostrą porfirię wątrobową.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli i młodzież w wieku od 12 lat chorzy na ostrą porfirię wątrobową.

Ostra porfiria wątrobowa 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 [*EXPLORE* (*Gouya 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, ostra porfiria wątrobowa ma negatywny wpływ na chorych w okresie ich najlepszej wydajności w 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 w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej, 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 leczenia ataków AHP. Przed wprowadzeniem giwosyranu do praktyki klinicznej opcje postępowania w przypadku leczenia ostrej porfirii wątrobowej 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 poważną 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*].

Giwosyran podawany raz w miesiącu w dawce 2,5 mg/kg mc. istotnie i konsekwentnie zmniejsza stężenie ALA i PBG, będące czynnikami związanymi z objawami AHP. Powoduje to klinicznie istotne zmniejszenie średniego rocznego wskaźnika ataków wymagających hospitalizacji, pilnych wizyt lekarskich i dożylnego podawania heminy w porównaniu z brakiem leczenia. Zbiorcze 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*].

[redacted]

Obecnie lek Givlaari® (giwosyran) jest refundowany nieprzerwanie od stycznia 2022 roku w ramach *Programu lekowego B.128.FM*.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację, w której giwosyran nie będzie dłużej refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat chorych na ostrą porfirię wątrobową stosowane jest najlepsze leczenie wspomagające. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której giwosyran stosowany w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat chorych na ostrą porfirię wątrobową będzie dalej finansowany ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Całkowite koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia) zostały ujęte w ramach następujących kategorii kosztowych:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia chorób przewlekłych;
- koszty leczenia napadu porfirii;
- koszty leczenia uzależnienia od opioidów;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty opieki paliatywnej.

Kategorie te są tożsame z kategoriami kosztowymi analizowanymi w Analizie ekonomicznej, która stanowi integralną część raportu oceny technologii medycznej.

W obliczeniach analizy uwzględniono też założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka (RSS). Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) przedstawiono w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto

3-letni horyzont czasowy. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

WYNIKI

Oszacowanie populacji

[redacted]

Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego

[redacted]

Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS

[redacted]

Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS

Wariant populacji	Wartość inkrementalna w 1. roku analizy	Wartość inkrementalna w 2. roku analizy	Wartość inkrementalna w 3. roku analizy
Wydatki inkrementalne ogółem (PLN)			
Minimalny	42 397 233,28	44 063 910,27	46 854 254,58
Prawdopodobny	44 932 143,46	51 677 691,86	58 882 677,36
Maksymalny	48 312 023,71	61 829 400,63	74 920 574,40
Wydatki inkrementalne związane z ceną leku Givlaari® (PLN)			
Minimalny	[redacted]		
Prawdopodobny			
Maksymalny			

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy (zarówno w wersji z RSS jaki i bez RSS) mają następujące parametry / scenariusze:

[redacted]

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu giwosyranu (Givlaari®) do ponownego finansowania w ramach programu lekowego.

Bezpośrednią konsekwencją odnowienia decyzji refundacyjnej dla leku Givlaari® będzie utrzymanie zwiększonych szans na skuteczne leczenie ostrej porfirii wątrobowej. [redacted] W konsekwencji finansowanie leku Givlaari® zapewni dorosłym i młodzieży w wieku od 12 lat chorym na ostrą porfirię wątrobową ciągły dostęp do skutecznego leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. [redacted]

Przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, wnioski z analizy nie ulegają zmianie.

[redacted]

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej odnowienia refundacji dla leku Givlaari® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

Konkludując należy oczekiwać, że odnowienie decyzji refundacyjnej dla leku Givlaari® przyczyni się do utrzymania poprawy diagnostyki i leczenia chorób rzadkich w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o ponownym finansowaniu ze środków publicznych leku Givlaari® (giwosyran) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat chorych na ostrą porfirię wątrobową.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o ponownym finansowaniu ze środków publicznych leku Givlaari® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań*, *Wytyczne AOTMiT* oraz *Ustawę o refundacji*.

2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego. [redacted]

3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.

4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz komparatora (najlepsze leczenie wspomagające, BSC).

5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.

6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o ponownym finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.

7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji o ponownym finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.

8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).

9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMiT* horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości refundacji bądź liczby leczonych chorych) oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2026 do końca grudnia 2028 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, iż zgodnie z *Ustawą o refundacji*, decyzja o finansowaniu ze środków publicznych dla leków, dla których nieprzerwanie obowiązywała decyzja administracyjna o objęciu refundacją przez okres dłuższy niż 3 lata, wydawana jest na okres 3. lat.

Powyższe potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny[1])
- oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego, dlatego w niniejszej analizie przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

[1] Zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej.*

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację, w której technologia wnioskowana nie będzie dłużej refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

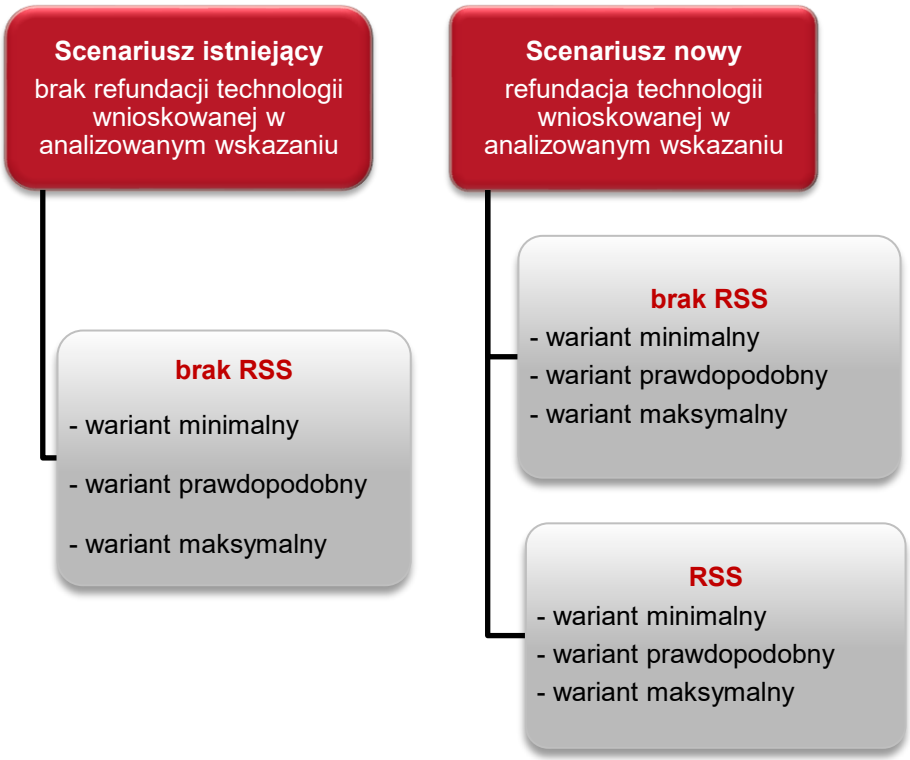
W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest dalej refundowana w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat chorych na ostrą porfirię wątrobową. W scenariuszu tym lek dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS).

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana. Zdefiniowano ją w oparciu o ChPL wnioskowanej technologii. Zgodnie z *ChPL Givlaari®*, giwosyran wskazany jest do stosowania w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (AHP, ang. *acute hepatic porphyria*) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może być zastosowana jest zbieżna z populacją wskazaną we wniosku refundacyjnym oraz ocenianą w niniejszej analizie. Wielkość tej populacji przedstawiono poniżej (rozdział 2.5.2.).

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

[redacted]

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie giwosyran jest w Polsce refundowany w *Programie lekowym B.128.FM*. Na podstawie danych ze *Sprawozdań NFZ* określono, iż w 2024 roku liczba chorych leczonych giwosyranem w *Programie lekowym B.128.FM* wyniosła 22 i wartość ta odpowiada wielkości populacji, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów, jakie lek Givlaari® osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej (rozdział 2.5.2.).

2.5.4.1. Udziały w rynku

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

[redacted]

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej odnowienia refundacji dla giwosyranu, substancja ta nie będzie stosowana.

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

Tabela 6.
Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	[redacted]	art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. a
Populacja docelowa, wskazana we wniosku		art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	22	art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. c
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	[redacted]	art. 6 ust. 1 pkt 2
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	0	art. 6 ust. 1 pkt 4

2.6. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się chorego do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny obciążenia finansowego w praktyce, związanego z chorobą, w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu badań włączonych do *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu zapisów programu lekowego w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia chorób przewlekłych;
- koszty leczenia napadu porfirii;
- koszty leczenia uzależnienia od opioidów;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty opieki paliatywnej.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Ponieważ poszczególne kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach *Analizy ekonomicznej* w analizie wpływu na system ochrony zdrowia zaprezentowano jedynie koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz modelowanie i podsumowanie kosztów.

2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej

Do obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz ceny jednostkowej wnioskowanej prezentacji leku.

2.6.1.1. Dawkowanie

GIWOSYRAN

Na podstawie *ChPL Givlaari®* i *Programu lekowego B.128.FM* określono, że w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat chorych na ostrą porfirię wątrobową giwosyran podawany jest w dawce 2,5 mg/kg mc. raz na miesiąc we wstrzyknięciu podskórnym. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

2.6.1.2. Cena wnioskowanej prezentacji leku

Obecnie lek jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Uwzględniona w niniejszej analizie prezentacja jest jedyną wnioskowaną, w związku z czym przyjęto, że prezentacja ta będzie podstawą limitu w grupie.

[redacted]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 7.).

Tabela 7.
Charakterystyka kosztowa leku Givlaari® (PLN)

[redacted]

2.6.1.3. Zestawienie kosztów leku

Na podstawie dawkowania przedstawionego w rozdziale 2.6.1.1., średniej masy ciała chorych przedstawionej w *Analizie ekonomicznej* oraz ceny jednostkowej wnioskowanej prezentacji leku wyznaczono koszt leku w przeliczeniu na opakowanie oraz w rocznym okresie. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Koszt leku w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Substancja	Koszt opakowania		Koszt na rok	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Giwosyran bez RSS	[redacted]			
Giwosyran z RSS				

[redacted]

2.6.2. Pozostałe kategorie kosztowe

W obliczeniach analizy wpływu na budżet uwzględniono dokładnie te same kategorie kosztów jak w *Analizie ekonomicznej* – dokładny opis sposobu oszacowania kosztów znajduje się w rozdziale 6. *Analizy ekonomicznej*.

2.6.3. Modelowanie kosztów

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 3-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia giwosyranem odbywa się płynnie w czasie całego roku. Stosowanie najlepszego leczenia wspomagającego nie wymaga spełnienia kryteriów kwalifikacji jakie występują w przypadku kwalifikacji chorego do *Programu lekowego B.128.FM*. Tym samym w ramieniu komparatora nie występuje opóźnienie w przyznaniu dostępu do leczenia. W związku z powyższym w ramieniu komparatora (najlepsze leczenie wspomagające) przyjęto, iż wszyscy chorzy rozpoczynają leczenie jednocześnie.

W tabeli poniżej przedstawiono sposób naliczania kosztów w ramieniu interwencji (giwosyran), który następnie krótko omówiono.

Tabela 9.
Odsetek chorych leczonych w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w ciągu roku

Miesiąc	Odsetek chorych włączanych w danym miesiącu	Liczba możliwych miesięcy leczenia w 1. roku	[redacted]
1	8,33%	12	[redacted]
2	8,33%	11	[redacted]
3	8,33%	10	[redacted]
4	8,33%	9	[redacted]
5	8,33%	8	[redacted]
6	8,33%	7	[redacted]
7	8,33%	6	[redacted]
8	8,33%	5	[redacted]
9	8,33%	4	[redacted]
10	8,33%	3	[redacted]
11	8,33%	2	[redacted]
12	8,33%	1	[redacted]

W pierwszej kolumnie powyższej tabeli przedstawiono okres w ciągu roku, w którym chory przystępuje do leczenia, w drugiej kolumnie znajdują się udziały chorych odzwierciedlające równomierną zachorowalność (i rozpoczęcie terapii przez chorych) w ciągu roku. W trzeciej kolumnie przedstawiono liczbę możliwych miesięcy leczenia chorego w pierwszym roku w zależności od momentu rozpoczęcia leczenia. [redacted]

[redacted]

Na podstawie przedstawionych powyżej obliczeń i założeń naliczono koszty leczenia w pierwszym, drugim oraz trzecim roku horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet. W poniższej tabeli przedstawiono natomiast średnie koszty roczne (od 1. do 7. roku terapii) na 1. chorego ponoszone w terapii giwosyranem w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego w wariancie uwzględniającym umowę podziału ryzyka.

Tabela 10.
Koszty ponoszone w terapii giwosyranem w zależności od roku rozpoczęcia leczenia – pers. płatnika publicznego z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka (PLN)

[redacted]

2 [redacted]

[redacted]

Zgodnie z powyższą tabelą średni roczny koszt leczenia chorego rozpoczynającego terapię giwosyranem w danym roku wynosi [redacted] PLN. W drugim roku średni roczny koszt leczenia chorego wynosi [redacted] PLN. Z kolei w trzecim roku średni roczny koszt leczenia chorego wynosi [redacted] PLN itd. W pierwszym roku horyzontu analizy BIA uwzględniono koszt leczenia chorych, którzy rozpoczęli stosowanie giwosyranu w 2022, 2023, 2024, 2025 i 2026 roku ponoszony w 2026 roku. W drugim roku horyzontu analizy BIA uwzględniono koszt leczenia chorych, którzy rozpoczęli stosowanie giwosyranu w 2022, 2023, 2024, 2025, 2026 i 2027 roku ponoszony w 2027 roku itd.

2.6.4. Podsumowanie kosztów

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie średnich kosztów rocznych.

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone w terapii giwosyranem u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia.

Tabela 11.
Koszty ponoszone w terapii giwosyranem u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia – pers. płatnika publicznego (PLN)

[redacted]

[redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone na lek Givlaari® w terapii giwosyranem u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia.

Tabela 12.
Koszty ponoszone na lek Givlaari® w terapii giwosyranem u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia – pers. płatnika publicznego (PLN)

[redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone w terapii komparatorem u chorych w populacji docelowej.

Tabela 13.
Koszty ponoszone w terapii komparatorem w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)

[redacted]

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych oraz przyjętych założeń, a także scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry analizy wpływu na budżet				
Horyzont czasowy analizy	3-letni	n/d	n/d	Rozdział 2.2.
Liczebność populacji docelowej	Rozdział 2.5.2.	Rozdział 2.5.2.	Rozdział 2.5.2.	Rozdział 2.5.2.
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Rozdział 2.5.4.1.	Rozdział 2.5.4.1.	Rozdział 2.5.4.1.	Rozdział 2.5.4.1.
Liczebność chorych leczonych technologią wnioskowaną	Rozdział 2.5.4.2.	Rozdział 2.5.4.2.	Rozdział 2.5.4.2.	Rozdział 2.5.4.2.
[redacted]				
Dawkowanie	Rozdział 2.6.1.1.	Rozdział 2.6.1.1.	Rozdział 2.6.1.1.	Rozdział 2.6.1.1.
Parametry kosztowe				
VAT	8%	n/d	n/d	*Ustawa o refundacji*
[redacted]				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[redacted]					
Uwzględnienie kosztu podania wnioskowanej technologii	Tak	alter	Nie	W analizie podstawowej uwzględniono koszt podania wnioskowanej technologii. W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływu na budżet wpływa nieuwzględnienie kosztu podania wnioskowanej technologii.	Założenie
Koszty	n/d	n/d		n/d	*Analiza ekonomiczna*
Pozostałe parametry					
Liczba dni w roku	365,25	n/d		n/d	Założenie

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego. Wydatki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wydatków z perspektywy płatnika publicznego. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano, biorąc pod uwagę liczebność populacji docelowej właściwej dla 2025 roku. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego[3]. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około [redacted] PLN w skali roku, składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii wynosi około [redacted] PLN.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

[3] W niniejszej analizie scenariusz istniejący dla 2026, 2027 i 2028 roku obrazuje sytuację, w której wnioskowana technologia nie będzie dłużej refundowana. Scenariusz istniejący dla 2025 roku dotyczy sytuacji, w której wnioskowana technologia jest dalej refundowana.

Tabela 15.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

[redacted]

Tabela 16.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
	1. rok analizy	2. rok analizy	3. rok analizy	1. rok analizy	2. rok analizy	3. rok analizy	1. rok analizy	2. rok analizy	3. rok analizy
Całkowite koszty różniące (PLN)									
minimalny	[redacted]						42 397 233,28	44 063 910,27	46 854 254,58
prawdopodobny							44 932 143,46	51 677 691,86	58 882 677,36
maksymalny							48 312 023,71	61 829 400,63	74 920 574,40
[redacted]									
[redacted]									

3. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. e*xtreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 2.7.

Wyniki analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego. W związku z tym w poniższych tabelach przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

[redacted]

Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 17.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS

[redacted]

Tabela 18.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego w wersji bez RSS

[redacted]	Inkrementalny koszt całkowity			[redacted]
	I rok	II rok	III rok	
	44 932 143	**51 677 692**	**58 882 677**	
	42 397 233	44 063 910	46 854 255	
	48 312 024	61 829 401	74 920 574	
	41 428 866	48 736 242	56 277 928	
	48 435 420	54 619 142	61 487 427	
	44 869 905	51 602 756	58 796 197	

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca odnowienia refundacji dla produktu Givlaari® (giwosyran) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat chorych na ostrą porfirię wątrobową, w ramach dostępności w programie lekowym, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia ponownego finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie ponowną refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Ostra porfiria wątrobowa 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 [*EXPLORE* (*Gouya 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, ostra porfiria wątrobowa ma negatywny wpływ na chorych w okresie ich najlepszej wydajności w 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 w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej, 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 leczenia ataków AHP. Przed wprowadzeniem giwosyranu do praktyki klinicznej opcje postępowania w przypadku leczenia ostrej porfirii wątrobowej 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 poważną 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*].

Giwosyran podawany raz w miesiącu w dawce 2,5 mg/kg mc. istotnie i konsekwentnie zmniejsza stężenie ALA i PBG, będące czynnikami związanymi z objawami AHP. Powoduje to klinicznie istotne zmniejszenie średniego rocznego wskaźnika ataków wymagających hospitalizacji, pilnych wizyt lekarskich i dożylnego podawania heminy w porównaniu z brakiem leczenia. Zbiorcze 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*].

Decyzja dotycząca objęcia ponowną refundacją produktu Givlaari® dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem chorych spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Pozytywna decyzja dotycząca ponownego finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącą stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 19.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	**Żadne**
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	**Tak**
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	**Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych**
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	**Tak***
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	**Nie**

Warunek	Wartość
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	**Nie**
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	**Nie**
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	**Nie**
powodować dylematy moralne;	**Nie**
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	**Nie**
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	**Nie**
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	**Nie**
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	**Nie**
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	**Nie**
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	**Nie**
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	**Nie**

*W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej odnowienia refundacji dla wnioskowanej technologii chorzy nie będą mieli dostępu do terapii stanowiącej aktywne leczenie, dostępne będzie wyłącznie najlepsze leczenie wspomagające.

6. Ograniczenia

[redacted]

W analizie uwzględniono, że nowodiagnozowani chorzy będą stopniowo, w ciągu całego roku, kwalifikowani do leczenia w programie lekowym. W scenariuszu, w którym giwosyran nie będzie dłużej refundowany wszyscy chorzy zmieniają leczenie na najlepsze leczenie wspomagające.

[redacted]

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu przepisania i podania leków, kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztu leczenia chorób przewlekłych, kosztu leczenia napadu porfirii, kosztu leczenia uzależnienia od opioidów, kosztu kwalifikacji chorych do programu lekowego, kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, kosztu opieki paliatywnej.

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy (obejmujący okres od stycznia 2026 do końca grudnia 2028 roku) zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 2.2.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Givlaari®. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o ponownym zakwalifikowaniu Givlaari® (giwosyran) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności lek stosowany w programie lekowym.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym. Stanowią ją dorośli i młodzież w wieku od 12 lat chorzy na ostrą porfirię wątrobową.

Wpływ na system ochrony zdrowia określono w odniesieniu do następujących obszarów:

- populacyjnych (oszacowanie potencjału rynkowego leku oraz prognoza liczebności populacji, która prawdopodobnie skorzysta z leku w sytuacji jego sfinansowania);
- finansowych (analiza wpływu na budżet);
- organizacji udzielania świadczeń;
- etycznych i społecznych.

[redacted]

Konstrukcja analizy wpływu na budżet objęła zestawienie ze sobą dwóch scenariuszy, w którym pierwszy zakłada brak refundacji, a drugi odnowienie decyzji refundacyjnej dla technologii wnioskowanej. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjenta.

Analizę wykonano dla okresu od stycznia 2026 roku do końca grudnia 2028 roku , który stanowi horyzont czasowy analizy. Elementy analizy wpływu na budżet objęły: estymację populacji docelowej i udziałów rynkowych technologii wnioskowanej oraz analizę kosztową.

W analizie uwzględniono koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia chorób przewlekłych, koszty leczenia napadu porfirii, koszty leczenia uzależnienia od opioidów, koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty opieki paliatywnej.

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej. Cenę zbytu netto giwosyranu otrzymano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*].

Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne zostały określone zgodnie z metodyką zaproponowaną w *Wytycznych AOTMiT*.

Oszacowanie populacji

[redacted]

Bezpośrednią konsekwencją odnowienia decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii będzie utrzymanie zwiększonych szans na skuteczne leczenie ostrej porfirii wątrobowej. W konsekwencji finansowanie leku Givlaari® zapewni dorosłym i młodzieży w wieku od 12 lat chorym na ostrą porfirię wątrobową ciągły dostęp do skutecznego leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.

[redacted]

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej odnowienia refundacji dla leku Givlaari® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej

Zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* lek Givlaari® jest aktualnie finansowany w ramach grupy limitowej *1237.0, Giwosyran*. Dostępna jest jedna prezentacja leku, która stanowi we wspomnianej grupie podstawę limitu. Niniejszy wniosek dotyczy odnowienia decyzji refundacyjnej dla wspomnianej prezentacji leku Givlaari®.

Na podstawie art. 15 ust. 2. pkt 1 *Ustawy o refundacji* należy więc stwierdzić, iż lek Givlaari® spełnia kryteria kwalifikacji do już istniejącej grupy limitowej ze względu na obecność tej samej nazwy międzynarodowej w porównaniu do już refundowanego w Polsce produktu leczniczego Givlaari®. W odniesieniu do prezentacji już refundowanej w ramach wskazanej grupy limitowej *1237.0, Giwosyran* niniejszy wniosek obejmuje odnowienie decyzji refundacyjnej dla dostępnej prezentacji leku.

8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 20.
Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.2.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2.
7.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
8.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
8.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 8.1.
9.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
10.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
11.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
11.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
12.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach ⊕ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), ⊕ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	TAK
12.1.	Wskazano dowody niespełnienia wymagań, o których mowa: ⊕ w art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji* (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: ⊕ w art. 15 ust. 2. pkt 1 *Ustawy o refundacji* (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej)	TAK, rozdział 8.1.

9. Spis tabel

[redacted]

10. Spis rysunków

11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna	*Givlaari® (giwosyran) w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Analiza ekonomiczna*, MAHTA 2025
Analiza kliniczna	*Givlaari® (giwosyran) w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Analiza kliniczna*, MAHTA 2025
Analiza problemu decyzyjnego	*Givlaari® (giwosyran) w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2025
Anderson 2019	Anderson K., Acute *Hepatic Porphyrias: Current Diagnosis & Management*, Mol Genet Metab. 2019 November ; 128(3): 219–227
Badanie EXPLORE	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
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
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
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.
Bronish 2019	Bronisch 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
ChPL Givlaari®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Givlaari®
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
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 27.05.2025 r.)
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 27.05.2025 r.)
Program lekowy B.128.FM	Program lekowy „Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat" (ICD-10: E80.2) regulowany załącznikiem B.128.FM do *Wykazu leków refundowanych*

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych
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*. N Engl J Med. 2019; 380(6): 549-558
Sprawozdania NFZ	Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. - IV kwartał 2024 r.
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
Ustawa o refundacji	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.)
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
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 excreters (CHE)*. Presented at the International Congress on Porphyrins and Prophyrias (ICPP) 2019 Milan, Italy, 8-11 September, 2019
Wasilewski 2024	Wasilewski R., *Ostra porfiria wątrobowa: rzadka choroba wymagająca uwagi*, 2024
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych*, Warszawa 2016
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie nr 29/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 24 kwietnia 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe