

Warszawa, dn. 20 sierpnia 2025 r.

Szanowny Pan
Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **Givlaari® (giwosyran)**, w ramach istniejącego programu lekowego, we wskazaniu: „**Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat**”; znak pisma zlecającego, sygnatura i data wpłynięcia do AOTMiT: PLR.4500.1530.2025.6.DGO; 11.07.2025

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo otrzymane 31 lipca 2025 roku, znak sprawy DIPOTM.423.1.1.2025 dotyczące niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Givlaari® (giwosyran), roztwór do wstrzykiwań, 189 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 08720165814046;**

w ramach istniejącego programu lekowego, we wskazaniu: „**Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat**”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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 (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345) Medison Pharma Sp. z o.o., będąca Wnioskodawcą, przesyła uzupełnienie analiz HTA.

Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie DIPOTM.423.1.1.2025 dot. analizy HTA dla leku Givlaari®.

1. Uwaga Agencji

W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§3 Rozporządzenia).

a. Przegląd systematyczny w AKL przeprowadzono w kwietniu 2025 roku, natomiast w AE – pod koniec maja. Dokumentacja została złożona pod koniec czerwca 2025 roku. W toku własnego wyszukiwania zidentyfikowano publikację Ozaki 2025¹, a po złożeniu wniosku udostępniono ocenę efektywności dla Givlaari², które powinny zostać uwzględnione w prowadzonych analizach.

b. Przedstawione w AKL dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej interwencji pochodzące z: EMA/EudraVigilance, VigiAccess oraz FDA wymagają aktualizacji. Ponadto proszę o uzupełnienie informacji o komunikaty z bazy FAERS.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Przegląd systematyczny w głównych bazach informacji medycznej został przeprowadzony 22 kwietnia 2025 r. Wskazana powyżej publikacja *Ozaki 2025* nie spełnia kryteriów PICOS przyjętych w analizie klinicznej. Zgodnie z przyjętymi kryteriami w analizie nie uwzględniono badań, w których uczestniczyli wyłącznie chorzy rasy azjatyckiej. Tymczasem publikacja *Ozaki 2025* dotyczy jednoramiennego, otwartego badania, w którym wzięło udział tylko 10 chorych z Japonii.

Raport z oceny efektywności leku Givlaari® został ukończony 26.06.2025 roku. Przychylając się do prośby Agencji, wnioski z *Raportu oceny efektywności dla leku Givlaari®* zostały uwzględnione w analizie klinicznej.

Wyszukiwanie w ramach oceny dodatkowego bezpieczeństwa givosyranu przeprowadzono 12 maja 2025 roku. Przychylając się do prośby Agencji przeprowadzono aktualizację wyszukiwania danych dotyczących oceny dodatkowego bezpieczeństwa givosyranu z EMA/EudraVigilance, VigiAccess oraz FDA oraz uwzględniono komunikaty z bazy FAERS.

¹ N. Ozaki et al., Efficacy and safety of givosiran in Japanese patients with acute hepatic porphyria: clinical findings from an expanded access study. *Scientific Reports* 15 (15321), 2025. doi: 10.1038/s41598-025-99526-3.

²

<https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2025%2006%2026%20OT%20425%203%202025%20Givlaari%20Raport%20oceny%20efektywno%C5%9Bci%20TLI.pdf>

2. Uwaga Agencji

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD):

Uwagi dodatkowe:

- a. *W przedstawionej dokumentacji odnotowano rozbieżności pomiędzy zapisami zaproponowanego programu lekowego a treścią analizy problemu decyzyjnego (APD), w szczególności w zakresie kryteriów kwalifikacji pacjentów oraz określenia czasu leczenia. Zaleca się doprecyzowanie oraz ujednolicenie zapisów programu z założeniami przyjętymi w analizach, celem zapewnienia spójności merytorycznej i umożliwienia rzetelnej oceny zasadności proponowanych zmian. Należy również zwrócić uwagę, że [REDACTED]*

Odpowiedź Wnioskodawcy

Odnotowane rozbieżności pomiędzy zapisami uzgodnionego programu lekowego a zapisami zaproponowanego programu lekowego, przedstawionego w ramach analizy problemu decyzyjnego,

[REDACTED]. Przychylając się jednak do prośby Agencji, ujednolicono zapisy zaproponowanego programu lekowego przedstawione w analizie problemu decyzyjnego z zapisami uzgodnionego programu, celem zapewnienia spójności merytorycznej.

3. Uwaga Agencji

W ramach analizy klinicznej (AKL):

Uwagi dodatkowe:

- a. *W przeglądzie systematycznym odrzucona została publikacja Guida 2024, gdzie jako przyczynę podano niewłaściwą metodykę (badanie retrospektywne, opis serii przypadków). Choć badanie to nie posiada charakteru porównawczego i obarczone jest typowymi ograniczeniami dla analiz obserwacyjnych (m.in. brak randomizacji, ryzyko błędów selekcji), stanowi istotne uzupełnienie wiedzy na temat skuteczności terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Obserwacje te mogą mieć znaczenie zwłaszcza w kontekście populacji odbiegającej od tej objętej badaniem RCT.*

Odpowiedź Wnioskodawcy

W ramach analizy klinicznej uwzględniono badanie *Kubisch 2024* stanowiące obserwacyjne, jednoramienne badanie rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania włączono 28 chorych dorosłych z rozpoznaniem AHP i towarzyszącymi objawami wywołanymi przez porfirię, leczonych GIW w latach

2018-2024 w Centrum leczenia Porfirii w Chemnitz (Niemcy), akredytowanym przez Międzynarodową Sieć Porfirii (Ipnet).

Wskazana publikacja *Guida 2024* została wykluczona z analizy na etapie selekcji pełnych tekstów, gdyż jest to retrospektywna seria 11 przypadków (ang. *case series*). Zgodnie z kryteriami PICOS, przyjętymi w analizie klinicznej, opisy/serie przypadków nie były włączane do analizy.

Przychylając się jednak do prośby Agencji publikacja *Guida 2024* została uwzględniona w analizie klinicznej, jako uzupełniające źródło danych na temat skuteczności terapii giwosyranem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

4. Uwaga Agencji

W ramach analizy ekonomicznej (AE):

Uwagi dodatkowe:

- a. *W analizie przyjęto założenie, iż leczenie ataków porfirii będzie realizowane w ramach leczenia szpitalnego, przy jednoczesnym uwzględnieniu współpłacenia pacjenta za wybrane produkty lecznicze dostępne na receptę. Należy jednak podkreślić, że zgodnie z art. 35 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2024.146 t.j.), świadczeniodawca zobowiązany jest do zapewnienia wszystkich leków niezbędnych do realizacji świadczenia gwarantowanego. Tym samym, przyjęte w analizie założenie pozostaje w sprzeczności z obowiązującymi przepisami prawa oraz nie odpowiada rzeczywistej organizacji udzielania świadczeń w warunkach szpitalnych. W konsekwencji prowadzi to do zaniżenia kosztów po stronie płatnika publicznego w analizie ekonomicznej, co może istotnie wpłynąć na wyniki oceny efektywności kosztowej przedstawionej w dokumentacji przedłożonej do Agencji.*

Odpowiedź Wnioskodawcy

W analizie ekonomicznej zmodyfikowano sposób wyceny kosztu leczenia napadu porfirii, tj. w przypadku produktów dostępnych na receptę, w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej uwzględniono cenę detaliczną (pełnopłatną) danego leku. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Uwaga Agencji

W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

Uwagi dodatkowe:

- a. *Należy podkreślić, że nieprawidłowe uwzględnienie kosztów w analizie ekonomicznej może mieć również wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet (BIA), prowadząc do ich potencjalnego niedoszacowania.*

Odpowiedź Wnioskodawcy

Wyniki analizy wpływu na budżet zostały zaktualizowane w związku z uwagą dotyczącą analizy ekonomicznej (AE).

Uwaga Agencji

W ramach źródeł informacji przedstawionej dokumentacji:

1. Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§8 ust. 1 pkt Rozporządzenia):

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zwracam się z prośbą o udostępnienie powyższych publikacji lub wskazanie alternatywnych źródeł danych. Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień a także aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów.

Odpowiedź Wnioskodawcy

[REDACTED] Analizy zostały zaktualizowane względem aktualnego na dzień uzupełnienia minimalnych wymagań Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień. Należy zaznaczyć, iż ceny substancji, które określono na podstawie Baz leków nie zmieniły się względem pierwotnych wersji analiz. Tym samym są one aktualne w momencie składania uzupełnień.