



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Givlaari (givosiranum)**

we wskazaniu:

zgodnym z zapisami programu lekowego B.128.FM.
Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP)
u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2)

Analiza weryfikacyjna

DIPOTM.423.1.1.2025

Data ukończenia: 18 września 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Medison Pharma sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Medison Pharma sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Medison Pharma sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹⁾ podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

²⁾ podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AFP	American Porphyria Foundation
AGA	American Gastroenterological Association
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHP	ostra porfiria wątrobowa (acute hepatic porphyria)
AIP	ostra przerywana porfiria (acute intermittent porphyria)
AKL	analiza kliniczna
ALA	kwas delta-aminolewulinowy
ALADP/ADP	porfiria z niedoboru ALA-dehydratazy (ALA dehydratase deficiency porphyria)
ALAS1	syntaza kwasu aminolewulinowego typu 1 (aminolevulinic acid synthase 1)
ARR	roczna częstość napadów (annualized attack rate)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	analiza wpływu na budżet
BIMDG	British Inherited Metabolic Diseases Group
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (best supportive care)
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DB	podwójne zaślepienie (double blind)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górna granica normy
GIW	giwosyran
GnRH	gonadoliberyna
HAS	Haute Autorité de Santé
HCP	dziedziczna koporfiria (hereditary coproporphyria)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IHiT	Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OLE	otwarta faza przedłużona (open-label extension)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBG	porfobilinogen
PCA	analgezja kontrolowana przez pacjenta (patient-controlled analgesia)
PCS	sumaryczna komponenta fizyczna (physical component summary)
PGI-C	Patient Global Impression of Change

PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QM	raz na miesiąc
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	rożnica ryzyka (risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWD	real-world data
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse event)
SC	podskórnice (subcutaneous)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SF-12	12-punktowy skrócony kwestionariusz do oceny stanu zdrowia
siRNA	interferujący kwas rybonukleinowy (small interfering ribonucleic acid)
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa refundacji	o ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa świadczeniach	o ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
VP	porfiria mieszana (variegate porphyria)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WTP	gotowość do zapłaty (willingness to pay)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	14
4. Ocena analizy klinicznej	15
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	15
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	15
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	16
4.1.1.2. Ocena badań	17
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	19
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	20
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	20
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	21
5. Ocena analizy ekonomicznej	23
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	23
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	23
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	24
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	25
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	25
5.2.2. Wyniki analizy progowej	26
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	26
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	27
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	28
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	29
6. Ocena analizy wpływu na budżet	30
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	30
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	30
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	30
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	30
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	30
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	31
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	32
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	32
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	33

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	34
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	35
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	38
10.	Źródła	40

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 11.07.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1530.2025.6.DGO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Givlaari (givosiranum), roztwór do wstrzykiwań, 189 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 08720165814046
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wiek od 12 lat (ICD-10: E80.2).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- 1237.0, Givosyran

Proponowana cena zbytu netto:

—

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny

Alnylam Netherlands B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Holandia

Wnioskodawca

Medison Pharma Sp. z o.o.

Hrubieszowska 2

01-209 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Givlaari we wskazaniu: leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (ang. *acute hepatic porphyria*, AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Givlaari jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Schemes*, RSS) zawiera ograniczoną liczbę mechanizmów w porównaniu do aktualnie obowiązujących rozwiązań. Wnioskodawca zobowiązuje się jedynie do:

[Redacted text block]

W aktualnie obowiązującym RSS zagwarantowano dodatkowo:

[Redacted text block]

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Givlaari

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Givlaari roztwór do wstrzykiwań, 189 mg/ml, 1 fiol. po 1 ml	159 215,68	171 952,93	174 112,93	174 112,93	bezpłatnie	nd
Z RSS		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	nd

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Ostre porfirie wątrobowe są chorobami zależnymi od wrodzonych błędów metabolicznych biosyntezy hemu ujawniającymi się w klinicznej postaci pod wpływem działania różnorodnych czynników egzogennych i endogennych. Wyróżniamy cztery typy ostrych porfiri: ostrą przerywaną porfirię (AIP- *Acute Intermittent Porphyria*), porfirię mieszaną (VP – *Variegate Porphyria*), dziedziczną koproporfię (HCP – *Hereditary Coproporphyria*) i porfirię z niedoboru ALA-dehydratazy (ALADP - *ALA Dehydratase Deficiency Porphyria*). Choć każdej ostrej porfirii odpowiada niedobór innego enzymu, klinicznie są często trudne do rozróżnienia. Zespół objawów występujący w ostrych porfiriach może sugerować zupełnie inną jednostkę chorobową np.: ostre bóle brzucha (nasuwające podejrzenie zapalenia otrzewnej, porażenia jelit i pęcherza moczowego), porażenia mięśni doprowadzające niekiedy do niewydolności oddechowej, zaburzenia psychiczne sugerujące psychozę,

a w części przypadków różnorodne zmiany skórne. Rozmaitość objawów prowadzi często do niewłaściwych rozpoznań i późniejszego leczenia lekami nasilającymi atak porfirii. Śmiertelność w pełnoobjawowym ataku choroby sięga około 10%. Wczesna, nawet niepełna diagnoza ma znaczenie rokownicze i pozwala uniknąć leczenia objawowego (często lekami szkodliwymi), niepotrzebnych laparotomii zwiadowczych prowadzących do rozwoju pełno objawowego ciężkiego napadu choroby. Porfiria jest chorobą często pomijaną w diagnostyce różnicowej bólów brzucha, chorób psychicznych czy też nietypowych polineuropatii. Porfirie, ze względu na różnorodną symptomatologię, nie należą do żadnej specjalności medycznej. Rzeczywista częstość występowania porfirii w Polsce nie jest znana. Na podstawie badań Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (IHIT) możemy w przybliżeniu określić, że 1 osoba obciążona porfirią przypada na około 10-15 tys. mieszkańców co daje w skali całego kraju około 4000-5000 osób. Na porfirię chorują głównie ludzie młodzi w wieku 20-40 lat. W materiale IHIT znajduje się 586 osób, które przeżyły ataki ostrych porfirii wątrobowych.³

U większości osób z objawową postacią AIP występuje zaledwie kilka ataków w ciągu życia, jednak u około 3%–8% choroba ma charakter nawrotowy.⁴

Alternatywne technologie medyczne

Poza giwosyranem, wytyczne kliniczne wskazują na kilka alternatywnych technologii medycznych. Podstawowym leczeniem ostrych ataków pozostaje hemina podawana dożylnie. Jest to terapia skuteczna, znacząco skracająca czas trwania i nasilenie objawów ataków, choć jej stosowanie obarczone jest pewnymi ograniczeniami, takimi jak ryzyko przeciążenia żelazem, trombocytopenia, zapalenie żył czy utrata skuteczności przy długotrwałym stosowaniu. U kobiet z napadami związanymi z cyklem miesięczkowym można rozważyć zastosowanie analogów gonadoliberyny (GnRH).

Alternatywą jest podawanie dożylniej glukozy, najczęściej w postaci 10% roztworu dekstrozy. Wysokowęglowodanowa dieta (60–70% kalorii pochodzących z węglowodanów) także wywiera korzystny efekt. Terapia ta jest szczególnie użyteczna w łagodniejszych atakach lub jako postępowanie pomostowe do czasu włączenia heminy.

Leczenie objawowe stanowi istotny element terapii AHP. Atakom towarzyszą silne bóle, nudności i wymioty, a także zaburzenia elektrolitowe. W leczeniu bólu stosuje się opioidy, często w systemie PCA (ang. *patient-controlled analgesia*, analgezyja kontrolowana przez pacjenta), dobierając preparaty o najlepszym profilu bezpieczeństwa dla pacjentów z porfirią. Nudności i wymioty łagodzą leki przeciwwymiotne, takie jak chlorpromazyna, prometazyna czy ondansetron. W przypadku wystąpienia napadów drgawkowych stosuje się leki uznawane za bezpieczne w AHP, m.in. gabapentynę czy lorazepam, unikając leków indukujących cytochrom P450 (np. fenytoiny, karbamazepiny czy kwasu walproinowego). Niezbędna jest także kontrola i uzupełnianie zaburzeń elektrolitowych, szczególnie hiponatremii i hipomagnezemii.

W najcięższych i opornych przypadkach, szczególnie u pacjentów z częstymi hospitalizacjami i utrwalonymi objawami neurologicznymi, rozważa się przeszczepienie wątroby jako leczenie radykalne. Zabieg ten może prowadzić do stabilizacji lub poprawy objawów. Należy jednak podkreślić, że przeszczep nie zawsze wpływa na już istniejące powikłania nerkowe, dlatego jest zarezerwowany dla najbardziej zaawansowanych przypadków.

Podsumowując, alternatywne technologie medyczne stosowane w ostrej porfirii wątrobowej poza giwosyranem obejmują dożylnie podawanie heminy jako podstawa leczenia ataków i narzędzie profilaktyki, wlewy glukozy jako postępowanie wspomagające, leczenie objawowe dostosowane do obrazu klinicznego, a także analogi GnRH u wybranych pacjentek i przeszczepienie wątroby w sytuacjach oporności na inne metody.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wysłano prośby o opinie do czterech ekspertów. Otrzymano dwie odpowiedzi — jeden z ekspertów poinformował, że porfiria nie mieści się w zakresie jego specjalizacji, natomiast drugi przesłał opinię, która została uwzględniona w niniejszym raporcie.

Profesor Windyga, bazując na własnym doświadczeniu klinicznym, oszacował, że rocznie kwalifikować się będzie do leczenia ocenianą technologią około 30 pacjentów.

Jako istotne klinicznie punkty końcowe w leczeniu porfirii wskazano:

- zmniejszenie liczby zaostrzeń choroby,
- ograniczenie stosowania heminy,

³ W. Kucharski, A. Misiak, *Ostre porfirie wątrobowe: rozpoznanie, leczenie, czynniki wywołujące atak choroby*, Borgis - Postępy Nauk Medycznych 4/2000, s. 60-63, <https://www.czytelniamedyczna.pl/2855,ostre-porfirie-wtrobowe-rozpoznanie-leczenie-czynniki-wywoujce-atak-choroby.html>

⁴ Gouya, Laurent et al. *EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks*. Hepatology (Baltimore, Md.) vol. 71,5 (2020): 1546-1558. doi:10.1002/hep.30936

- redukcję wydalania PGB oraz ALA.

Wszystkie powyższe parametry powinny ulec zmniejszeniu o co najmniej 50%, co stanowi oczekiwany efekt terapeutyczny.

Podkreślono również, że nie istnieje alternatywna metoda leczenia zapobiegająca atakom u pacjentów z ostrą porfirią przerywaną (AIP).

Do zaproponowanych zmian w zapisach programu lekowego nie zgłoszono uwag.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Przegląd systematyczny wnioskodawcy uwzględniał różne badania i publikacje dotyczące leku Givlaari, w tym badanie rejestracyjne ENVISION, przegląd systematyczny oraz badanie rzeczywistej praktyki klinicznej.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Embase oraz Cochrane, identyfikując jedną dodatkową publikację, która nie została włączona do dalszych analiz ze względu na opisywanie populacji azjatyckiej.

Badanie ENVISION, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby przez okres 6 miesięcy, oceniało skuteczność giwosyranu (Givlaari) w porównaniu z placebo u pacjentów z ostrą porfirią przerywaną (AIP). W obu ramionach badania dopuszczono stosowanie leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care*, BSC). W drugiej części badania, które było przedłużonym okresem leczenia w warunkach otwartej próby (ang. *open-label extension*, OLE), wszystkim uczestnikom podawano jedną dawkę giwosyranu miesięcznie.

Giwosyran wykazał istotną statystycznie przewagę nad placebo (podczas fazy podwójnie zaślepionej) we wszystkich analizowanych punktach końcowych, przy czym każdy z nich uległ zmniejszeniu o co najmniej 50%:

- Roczna częstość napadów porfirii (ang. *annualized attack rate*, AAR): redukcja o 74% u pacjentów z AIP.
- Liczba dni stosowania heminy: zmniejszenie o 77%.
- Stężenie ALA i PBG w moczu: spadek odpowiednio o 86% i 91%.
- Poprawa jakości życia (PCS w SF-12): istotna poprawa w zakresie funkcjonowania fizycznego, bólu i zdrowia społecznego.

Dodatkowe obserwacje:

- Po 6 miesiącach leczenia, 50% pacjentów w grupie giwosyranu nie doświadczyło żadnych napadów porfirii, w porównaniu do 16,3% w grupie placebo. Uzyskane rezultaty utrzymywały się po zakończeniu fazy zaślepionej, a poprawę odnotowano także u pacjentów z grupy kontrolnej którzy przeszli na leczenie giwosyranem.
- Efekty terapeutyczne były spójne niezależnie od cech demograficznych, klinicznych i wcześniejszego leczenia.
- Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (Kubisch 2024, Guida 2024) potwierdzają skuteczność terapii obserwowaną w badaniu ENVISION.
- Należy jednak podkreślić, że brak bezpośrednich danych klinicznych dla niewystępujących w badaniu grup wiekowych oraz pacjentów z rzadkimi podtypami AHP istotnie ogranicza możliwość wiarygodnej ekstrapolacji wyników.

W ramach oceny przygotowanej przez AOTMiT na podstawie danych z SMPT (system monitorowania programów terapeutycznych) dla programu lekowego B.128.FM, możliwe było porównanie jedynie dwóch punktów końcowych (ALA i PBG). Wyniki uzyskane w praktyce klinicznej w Polsce były zbliżone do rezultatów badania ENVISION, co dodatkowo potwierdza skuteczność giwosyranu.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu ENVISION (faza III) zdarzenia niepożądane wystąpiły u 89,6% pacjentów leczonych giwosyranem i u 80,4% otrzymujących placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 20,8% pacjentów w grupie giwosyranu, bez dominacji konkretnego typu. Nie odnotowano zgonów w fazie zaślepionej ani otwartej; [redacted]

Najczęstsze działania niepożądane: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (36%), nudności (32,4%), zmęczenie (22,5%). Do odstawienia leku doprowadziły: podwyższony poziom aminotransferaz i reakcja anafilaktyczna (po 0,9%).

Zdarzenia szczególnego zainteresowania obejmowały zaburzenia wątrobowe, nerkowe oraz wzrost stężenia kreatyniny i obniżony eGFR – częstsze w grupie giwosyranu.

W praktyce klinicznej (Kubisch 2024) działania niepożądane wpłynęły negatywnie na leczenie u 21,4% pacjentów. Najczęstsze objawy: skurcze mięśni, nudności, zmęczenie.

Profil bezpieczeństwa uznaje się za dobrze udokumentowany, a tolerancję za ogólnie dobrą. Istotnym ograniczeniem pozostaje jednak brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa terapii. W kontekście przewlekłego charakteru porfirii wątrobowej i konieczności ciągłego stosowania leku, stanowi to istotną niepewność w ocenie pełnego profilu ryzyka.

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie giwosyranu w miejsce najlepszego leczenia wspomagającego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania giwosyran vs BSC wyniósł ok. [REDAKTOWANO] PLN/QALY w wariancie z RSS oraz ok. 832 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS. W przypadku uwzględnienia ceny giwosyranu z RSS, wartość ta znajduje się [REDAKTOWANO] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, wynosi [REDAKTOWANO] zł. Oszacowana wartość progowa jest [REDAKTOWANO] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zidentyfikowane rozbieżności względem odnalezionych analiz ekonomicznych oraz struktur modeli wynikają głównie z odmienności polskiego systemu refundacyjnego i polityki cenowej producenta, a także konieczności uwzględnienia odpowiednich zapisów wytycznych AOTMiT.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 3-letnim. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania giwosyranu ze środków publicznych nastąpi [REDAKTOWANO] wydatków płatnika publicznego o około [REDAKTOWANO] zł w 1. roku, [REDAKTOWANO] zł w 2. roku oraz około [REDAKTOWANO] zł w 3. roku (z uwzględnieniem RSS). Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 45 mln zł w 1. roku, 52 mln zł w 2. roku oraz około 59 mln zł w 3. roku.

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie wrażliwości [REDAKTOWANO]

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy prognozowaną liczbą pacjentów, którzy będą stosować giwosyran w przypadku jego dalszej refundacji ze środków publicznych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie zgłoszono uwag do zaproponowanych zmian w zapisach programu lekowego. Zmiany te mają charakter porządkujący i nie wpływają na merytoryczną treść programu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną oraz 4 rekomendacje pozytywne warunkowo.

W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na fakt wykazania statystycznie istotnej redukcji napadów porfirii u pacjentów leczonych ocenianą interwencją w porównaniu do komparatora oraz brak istotnych różnic między ramionami badania w częstości występowania działań niepożądanych.

Rekomendowane warunki objęcia technologii refundacją obejmują zawężenie populacji do dorosłych pacjentów (HAS) lub określają konkretną liczbę napadów porfirii, których musi doświadczyć pacjent w ciągu roku, aby kwalifikować się do leczenia produktem Givlaari (NICE, HAS, CDA-AMC).

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Givlaari (givosiranum) , roztwór do wstrzykiwań, 189 mg/ml, 1 fiol. 1 ml, GTIN: 08720165814046
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm. Kod ATC: A16AX16 .
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Givosyran jest dwuniciowym małym interferującym kwasem rybonukleinowym (ang. <i>small interfering ribonucleic acid</i> , siRNA), który w mechanizmie interferencji RNA powoduje w hepatocytach rozpad matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) syntazy kwasu aminolewulinowego typu 1 (ang. <i>aminolevulinic acid synthase 1</i> , 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 (ang. <i>aminolevulinic acid</i> , ALA) i porfobilinogenu (ang. <i>porphobilinogen</i>) — kluczowych czynników przyczynowych napadów i innych objawów chorobowych AHP.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta. 1) wiek ≥ 12 lat; 2) udokumentowana diagnoza ostrej porfirii wątrobowej (AIP – ostra porfiria przerywana, HCP – dziedziczna koproporfiria, VP – porfiria mieszana, ADP – porfiria z niedoborem dehydratazy kwasu aminolewulinowego) na podstawie stanu klinicznego, co najmniej 1 udokumentowana wartość porfobilinogenu (PBG) lub delta-kwasu aminolewulinowego (ALA) w moczu lub osoczu $\geq 4 \times$ górna granica normy (GGN) w ciągu 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 (AHP), zdefiniowanym jako dowolny z poniższych: • AIP: mutacja w genie HMBS, • HCP: mutacja w genie CPOX, • VP: mutacja w genie PPOX, • ADP: mutacja w genach homozygotycznych lub złożonych genów heterozygotycznych ALAD, b. cechy kliniczne pacjenta oraz diagnostyczne kryteria biochemiczne wskazujące na AHP, nawet jeżeli jeśli wyniki badań genetycznych pacjenta 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 ciągu 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 pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 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.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	2 marca 2020 r., numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EMEA/H/C/004775
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Givlaari jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (ang. <i>acute hepatic porphyria</i> , AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.
Status leku sierocznego	Tak – decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady – EU/3/16/1731 z 29.08.2016 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Givlaari, Program lekowy B.128.FM

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Gastroenterological Association (AGA) – <https://gastro.org/>
- British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG) – <https://bimdg.org.uk/>
- American Porphyria Foundation (APF) – <https://porphyriafoundation.org/>

Poza powyższymi stronami internetowymi, przeprowadzono również wyszukiwanie wolnotekstowe za pomocą wyszukiwarki Google używając słów: *acute porphyria guidelines*. Wyszukiwanie przeprowadzono 22.08.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 2 marca 2020 roku.

W wyniku przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano trzy aktualne opracowania wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki i leczenia ostrej porfirii wątrobowej.

Odnalezione wytyczne u pacjentów z częstymi lub nawracającymi napadami zalecają leczenie profilaktyczne, obejmujące regularne infuzje hemu lub stosowanie analogów gonadoliberyny. Nowoczesnym podejściem terapeutycznym jest zastosowanie giwosyranu, który zmniejsza produkcję toksycznych prekursorów hemu i może ograniczać częstość napadów w długoterminowej opiece.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AGA 2023	- Ostre napady AHP, które są na tyle ciężkie, że wymagają hospitalizacji, należy leczyć dożylną heminę, podawaną codziennie, najlepiej do żyły centralnej o wysokim przepływie. - Oprócz dożylną heminy, leczenie ostrych napadów powinno obejmować kontrolę bólu, stosowanie leków przeciwwymiotnych, leczenie nadciśnienia tętniczego, tachykardii, hiponatremii i hipomagnezemu – jeśli występują. - Pacjenci powinni być edukowani, aby unikać czynników wyzwalających napady, takich jak alkohol i leki porfyrinogenne. - Leczenie profilaktyczne heminą lub giwosyranem, podawane w warunkach ambulatoryjnych, należy rozważyć u pacjentów z nawrotowymi napadami (cztery lub więcej w ciągu roku). - Przeszczepienie wątroby należy rozważyć wyłącznie u pacjentów z uporczywymi objawami i znacznym pogorszeniem jakości życia, którzy nie odpowiadają na leczenie farmakologiczne.
Idiaquez 2024	Leczenie ostrego ataku – Ocena ciężkości napadu: - Łagodny atak: - Leczenie poprzez dożylne ładowanie węglowodanami (glukoza). - Jeśli brak odpowiedzi klinicznej – wdrożenie terapii swoistej (np. hemina). - Umiarkowany lub ciężki atak: - Podanie heminy oraz kontynuacja ładowania węglowodanami. - Leczenie objawowe (nudności, wymioty, ból brzucha, pobudzenie, drgawki). - Uwaga: Unikać leków porfirogennych, które mogą pogorszyć przebieg ataku. Leczenie wspomagające - Ból: morfina, inne opioidy – ogólnie bezpieczne. - Nudności: prochlorperazyna, ondansetron. - Pobudzenie: oksazepam, chlorpromazyna. - Zaparcia: środki zwiększające objętość stolca (np. senokot). - Nadciśnienie / tachykardia: bisoprolol, labetalol. - Drgawki: diazepam, klonazepam, siarczan magnezu, leczenie SIADH. - Neuropatia motoryczna: monitorowanie funkcji oddechowej (FVC, MIP). Prewencja nawrotów - Hemina – stosowana profilaktycznie u pacjentów z częstymi napadami. - Agoniści GnRH – skuteczne u kobiet z cyklicznymi atakami związanymi z miesiączką (można łączyć z heminą). Giwosyran – nowoczesna terapia zmniejszająca częstość i nasilenie napadów.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Moghe 2023	Leczenie ostrych napadów <u>Leczenie objawowe i wspomagające:</u> - Odstawienie leków nasilających AHP. - Hospitalizacja przy silnych objawach (ból, nudności, wymioty, pobudzenie, osłabienie mięśni). - Monitorowanie równowagi elektrolitowej (np. hiponatremii) i stanu odżywienia. Leczenie ukierunkowane na chorobę - Ładowanie węglowodanami (doustnie lub dożylnie). - Dożylna hemina – standardowa dawka: 3–4 mg/kg/dzień przez 4 dni lub do ustąpienia objawów. Zalecenia dotyczące stylu życia i diety - Unikanie czynników wyzwalających: alkohol, tytoń, leki indukujące ALAS1 i CYP. - Unikanie restrykcji kalorycznych (np. odchudzanie, choroba). - Radzenie sobie ze stresem psychicznym, który może nasilać objawy

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>, 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.	Tak	„Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu porfirii wątrobowej 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].”	Wybór prawidłowy. BSC uznano za odpowiedni punkt odniesienia, ponieważ giwosyran jest jedyną terapią modyfikującą przebieg choroby, która działa na przyczynę AHP, zapobiegając napadom. Dodatkowo, zgodnie z opinią eksperta, giwosyran stanowi jedyną opcję leczenia zapobiegającego atakom u pacjentów z ostrą porfirią przerywaną. Zachowano spójność wyboru komparatora w przedłożonych analizach.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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	Brak uwag.
Interwencja	Givlaari (giwosyran) w postaci roztworu do wstrzykiwań. Dawkowanie zgodnie z ChPL Givlaari: 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.	Brak uwag.
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.	Brak uwag.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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.	Brak uwag.
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opracowania poglądowe, opisy/serie przypadków, badania I lub II fazy, badania eskalacji dawki.	W obszarze chorób rzadkich <i>case series</i> mogą stanowić istotne źródło <i>real-world data</i> (RWD), dostarczając informacji o naturalnym przebiegu choroby, skuteczności i bezpieczeństwie interwencji w codziennej praktyce klinicznej. W sytuacjach, gdy dostępność badań o wysokim poziomie wiarygodności jest ograniczona, całkowite wykluczenie <i>case series</i> z przeglądu systematycznego może prowadzić do utraty cennych danych, które odzwierciedlają rzeczywiste doświadczenia pacjentów oraz lekarzy. Integracja takich dowodów – z zachowaniem krytycznej oceny jakości – może zwiększyć użyteczność wniosków przeglądu w kontekście decyzyjnym i klinicznym.
	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 - nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora).		
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.		
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: do analizy abstrakty konferencyjne będą włączane, jeśli będą zawierać dodatkowe dane lub dane dla dłuższego okresu obserwacji względem łączonych publikacji pełnotekstowych do badań randomizowanych	Niezgodne z założonymi.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przychylił się do uwag Agencji i włączył dodatkową publikację do analiz.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie pierwotne z randomizacją (ENVISION), porównujące GIW względem placebo,
- 1 przegląd systematyczny,
- 1 badanie rzeczywistej praktyki klinicznej,

oraz 7 publikacji dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa, 2 publikacje oceny stosunku korzyści do ryzyka i jedną poufną publikację. Dodatkowo, zgodnie z zaleceniami Agencji, uwzględniono jedną retrospektywną serię przypadków, która – mimo niespełniania kryteriów włączenia – została uznana przez analityków za istotne źródło dodatkowych informacji dla ocenianej technologii.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Embase (przez Ovid) oraz Cochrane, wykorzystując hasła związane z lekiem Givlaari. Przeszukiwania zostały zrealizowane 22 lipca 2025 roku. Zidentyfikowano jedną dodatkową publikację, która została udostępniona po złożeniu wniosku refundacyjnego. Ze względu jednak na fakt, że opisywała populację azjatycką, nie została włączona do dalszych analiz. W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych w analizach uwzględniono ocenę efektywności leku Givlaari, opracowaną przez Agencję i udostępnioną po złożeniu wniosku refundacyjnego.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
ENVISION Balwani 2020 Ventura 2022 Kuter 2023 Źródło finansowania: Alnylam Pharmaceuticals	- międzynarodowe - wieloośrodkowe, - III fazy, - randomizowane, - podwójnie ślepej próby*, - kontrolowane placebo, - hipoteza typu superiority, - okres obserwacji: 36 miesięcy *Po zakończeniu 6-miesięcznego okresu podwójnie zaślepionego (faza DB) chorzy mieli możliwość kontynuacji leczenia (faza OLE) GIW przez okres do 30 miesięcy. Łączny okres obserwacji w badaniu wynosił 36 miesięcy.	<u>Grupa A:</u> Giwosyran w dawce 2,5 mg/kg podawany podskórnym (ang. <i>subcutaneous</i>, SC), co miesiąc (QM), przez 6 miesięcy w 6-miesięcznym okresie podwójnie ślepej próby (DB), a następnie w dawce 2,5 mg/kg lub 1,25 mg/kg SC, QM przez 29 miesięcy w otwartym okresie przedłużenia (OLE). <u>Grupa B:</u> Dopasowane placebo (sól fizjologiczna [0,9% NaCl]) podawano SC, QM, przez 6 miesięcy w 6-miesięcznym okresie DB, a następnie podawano giwosyran w dawce 2,5 mg/kg lub 1,25 mg/kg SC, QM przez 29 miesięcy w okresie OLE Dodatkowo w obu ramionach badania chorzy mogli przyjmować leczenie zgodne ze lokalnym standardem opieki.	<u>Kryteria włączenia:</u> ≥ 12 lat, - zdiagnozowana ostra porfiria wątrobowa (ostra porfiria przerywana, dziedziczna korporifiria, porfiria Variegata, porfiria z niedoborem dehydratazy kwasu aminolewulinowego (ALA)), - podwyższone wartości porfobilinogenu (PBG) lub ALA w moczu lub osoczu w ciągu ostatniego roku, - aktywna choroba, z co najmniej 2 udokumentowanymi atakami porfirii w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - gotowość do zaprzestania lub nierozpoczynania profilaktycznego stosowania heminy przez cały czas trwania badania, - kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego w surowicy, nie karmić piersią i stosować akceptowalną antykoncepcję. <u>Kryteria wyłączenia:</u> - istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, - przewidywany przeszczep wątroby, - historia alergii na wiele leków lub nietolerancja zastrzyków podskórnych, - aktywne zakażenie wirusem HIV, wirusem zapalenia wątroby typu C lub wirusem zapalenia wątroby typu B, - historia nawracającego zapalenia trzustki.	Pierwszorzędowy: - roczny wskaźnik napadów (ang. <i>annualised attack rate</i>, AAR), który składał się z trzech elementów: - napadów wymagających hospitalizacji, - pilnej wizyty w ośrodku ochrony zdrowia lub - dożylnego podania heminy w domu. Pozostałe (wybrane): - liczba dni stosowania heminy rocznie, - stężenie ALA w moczu, - stężenie PBG w moczu, - jakość życia, - profil bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania, jak również pozostałych pozycji włączonych do przeglądu systematycznego, znajduje się w rozdziale 8.7 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Poprawność wyszukiwania systematycznego

- Zakres źródeł i zgodność z wytycznymi Agencji:
 - Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazach Medline, Embase, Cochrane Library oraz w rejestrach badań klinicznych, a także w serwisach agencji regulatorowych (EMA, FDA). Zakres źródeł jest zgodny z wytycznymi Agencji i adekwatny do tematu analizy — nie stwierdzono pominięcia kluczowych zasobów informacji.
- Strategia wyszukiwania:

- Zastosowano odpowiednią kombinację słów kluczowych i deskryptorów MeSH/Emtree dla substancji czynnej (givosiran). Połączenia logiczne były prawidłowe.
- Rzetelność wyszukiwania:
 - Nie stwierdzono niespójności pomiędzy opisem wyszukiwania a przedstawionymi wynikami.

Wyszukiwanie kontrolne i aktualizujące Agencji

- Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w tych samych bazach i rejestrach badań klinicznych, wykorzystując kwerendy zastosowane przez wnioskodawcę. Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia, które nie byłyby uwzględnione w analizie. Zalecono natomiast włączenie publikacji Guida 2024, która mimo niespełniania kryteriów włączenia, w opinii analityków, stanowiła istotne źródło danych uzupełniających dla ocenianej technologii.
- Wyniki wyszukiwania Agencji potwierdzają kompletność wyszukiwania wnioskodawcy.

Ocena jakości badań

- Wnioskodawca zastosował narzędzie Cochrane Risk of Bias 2.0 oraz skalę Jadad dla badań RCT, narzędzie AMSTAR 2 dla przeglądu systematycznego oraz skalę instytutu ekonomiki zdrowia (IHE) dla badań jednoramiennych.
- Porównanie oceny ryzyka błędu systematycznego Agencji z oceną wnioskodawcy dla głównego badania rejestracyjnego ENVISION:

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

	Wnioskodawca	AOTMiT
Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako <niskie, wysokie, pewne zastrzeżenia >	
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie ryzyko	Pewne zastrzeżenia
Brakujące dane o wynikach	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ogólne ryzyko błędu	Niskie ryzyko	Umiarkowane ryzyko

Źródło: opracowanie własne Agencji, AKL wnioskodawcy s. 45-47.

- Analitycy Agencji nie podzielają stanowiska wnioskodawcy w zakresie domeny dotyczącej odstępstw od przypisanych interwencji. Wpływ na odmienną ocenę miały informacje zawarte w EPAR Givlaari:
 - Brak zastosowania pasków maskujących na strzykawkach przed podaniem badanego leku w okresie 6-miesięcznej fazy DB (4 pacjentów, łącznie 17 przypadków w jednym ośrodku). Naruszenie to mogło skutkować ujawnieniem informacji o przydziale do grupy badanej lub kontrolnej.
 - Włączenie do badania pacjenta niespełniającego kryterium włączenia (brak wymaganej liczby ataków porfirii w okresie 6 miesięcy przed screeniowaniem).
 - Włączenie pacjenta niespełniającego kryterium dotyczącego zgody na stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia ocenianą technologią.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (AKL, s. 136):

- *brak pełnej zgodności populacji chorych uczestniczących w badaniu ENVISION z populacją zdefiniowaną w ChPL Givlaari – w badaniu nie uczestniczyli chorzy w wieku 12-18 lat oraz w wieku powyżej 65 r.ż.;*
 - *kryterium włączenia do badania ENVISION był wiek chorych od 12 r.ż., jednak w związku z niską częstością występowania AHP w tak młodej populacji, żaden chory w wieku 12-18 lat nie uczestniczył w badaniu. Zgodnie z informacją przedstawioną w EPAR Givlaari populacja chorych w badaniu mimo to jest reprezentatywna. Wynika to z faktu, że dane dotyczące farmakokinetyki wskazują na brak związku pomiędzy ekspozycją na GIW a wiekiem chorych oraz zakłada się, że profil bezpieczeństwa tych chorych będzie zbliżony do obserwowanego w programie badawczym dla GIW;*
 - *zgodnie z danymi z EMA EPAR 2020 skuteczność GIW u chorych w wieku powyżej 65 r.ż może być ekstrapolowana na podstawie wyników dla populacji chorych dorosłych w ogóle – dane dotyczące farmakokinetyki wskazują na brak związku pomiędzy ekspozycją na GIW a wiekiem chorych;*
- *wyniki dla porównania GIW względem BSC dostępne dla relatywnie krótkiego okresu obserwacji (6 miesięcy):*

- po 6 miesiącach leczenia u chorych leczonych GIW odnotowano korzystne efekty zdrowotne. Zasadniczo uniemożliwienie chorym przyjmującym do tej pory BSC podjęcia skutecznego leczenia już po tym okresie byłoby nieetyczne, zwłaszcza w sytuacji, kiedy nie jest dostępna żadna inna niż GIW skuteczna metoda leczenia AHP;
- argument o zbyt krótkim okresie obserwacji pojawił się w czasie, kiedy nie były jeszcze dostępne wyniki fazy OLE badania ENVISION – aktualnie badanie ENVISION ma status badania zakończonego i dostępne są wyniki dla pełnych 36 miesięcy trwania badania;
- większość chorych uczestniczących w badaniu (ok. 94% chorych) wykazywało typ AIP, jednak CHMP uznał za odpowiednie ekstrapolowanie wyników uzyskanych w tej populacji na chorych z wszystkimi pozostałymi typami AHP.

Komentarz Agencji: Ekstrapolacja wyników na niewystępujące w badaniu grupy wiekowe oraz na pacjentów z innymi typami AHP jest uzasadniona w świetle informacji zawartych w EPAR Givlaari, jednak brak bezpośrednich danych klinicznych dla tych populacji nadal stanowi istotne ograniczenie. Należy to wziąć pod uwagę podczas szacowania indywidualnego stosunku korzyści do ryzyka w rzadkich podtypach AHP.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT dla giwosyranu spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. Należy jednak podkreślić, że oceniana jednostka chorobowa należy do chorób rzadkich i dostępna baza dowodowa, podobnie jak w przypadku innych chorób rzadkich, jest ograniczona.

Analiza kliniczna opierała się na jakościowym podsumowaniu wyników jedynego dostępnego randomizowanego badania ENVISION. Z uwagi na powyższe nie było możliwe przeprowadzenia metaanalizy ani porównań pośrednich.

Ekstrakcja danych została przeprowadzona przez trzech niezależnych analityków, zgodnie ze zdefiniowanymi i przejrzystymi zasadami:

- uwzględniono wyłącznie wyniki odnoszące się do punktów końcowych wskazanych w Analizie problemu decyzyjnego i spełniających kryteria włączenia;
- zastosowano standaryzowane tabele do prezentacji danych (oddzielnie dla zmiennych dychotomicznych i ciągłych);
- odstąpiono od ekstrakcji eksploracyjnych punktów końcowych oraz wyników analiz post-hoc (zarówno z fazy randomizowanej badania, jak i jego otwartego przedłużenia oraz publikacji RWE);
- z publikacji Kuter 2023 nie uwzględniono punktów dotyczących stosowania opioidów oraz występowania ADA;
- w przypadku podania przez autorów wyników w różnych formach (średnie z 95% CI oraz mediany z IQR) ekstrahowano jedynie średnie z 95% CI;
- dla punktów końcowych, dla których publikacja zawierała wyniki analiz statystycznych względem grupy kontrolnej, przyjęto wartości raportowane przez autorów, nie przeprowadzając obliczeń własnych;
- nie uwzględniono wyników bezpieczeństwa w postaci zmiennych ciągłych;
- wyniki przedstawiono dla kluczowych okresów obserwacji (6, 24 i 36 miesięcy), rezygnując z ekstrakcji danych dla okresów pośrednich – z uwagi na ich przedstawienie w formie graficznej;
- nie odczytywano danych wyłącznie z wykresów/rysunków, jeżeli nie były one wystarczająco czytelne;
- zgodnie z Protokołem badania ENVISION analiza bezpieczeństwa miała charakter opisowy. Na potrzeby opracowania wyliczono parametry OR (iloraz szans) i RD (różnica ryzyka), jednak bez oceny istotności statystycznej między grupami.

Zastosowane zasady ekstrakcji danych należy uznać za prawidłowe, spójne z dobrą praktyką metodologiczną i adekwatne do celu analizy. Przyjęte podejście zapewniło przejrzystość, ograniczyło ryzyko selektywnego raportowania oraz umożliwiło rzetelną ocenę wyników.

Najistotniejszym ograniczeniem analizy klinicznej pozostaje oparcie syntezy wyłącznie na pojedynczym badaniu RCT, co ogranicza możliwość uogólniania wyników. Brak dodatkowych badań nie pozwala na ocenę spójności, heterogeniczności oraz wykonanie metaanalizy. Uzyskane wyniki zostały zestawione z dostępnymi danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej, co częściowo wspiera ich interpretację, jednak nie eliminuje wskazanych ograniczeń.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki z badania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Givlaari. W badaniu ENVISION brało udział 94 pacjentów z AHP [89 pacjentów z ostrą porfirią przerywaną (AIP), 2 pacjentów z porfirią mieszaną (VP), 1 pacjenta z koproporfią dziedziczną (HCP) oraz 2 pacjentów bez zidentyfikowanej mutacji w genie związanym z porfirią]. Zaprezentowano rezultaty jedynie dla fazy zaślepionej (okres obserwacji: 6 miesięcy), dla pacjentów z AIP (którzy stanowili zdecydowaną większość populacji), gdzie porównywano skuteczność ocenianej technologii z placebo (w obu ramionach badania można było dodatkowo stosować leczenie standardowe).

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności u pacjentów z AIP na podstawie badania ENVISION dla 6-miesięcznego okresu obserwacji prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby

Punkt końcowy	Placebo + BSC (N=43)	GIW + BSC (N=46)
Roczny wskaźnik napadów dotyczący złożonego punktu końcowego w postaci napadów porfirii (AAR)*		
Średni AAR (95% CI)	12,5 (9,4; 16,8)	3,2 (2,3; 4,6)
Współczynnik częstości (95% CI) (giwosyran/BSC)	0,26 (0,16; 0,41)	
Wartość p	<0,001	
Mediana AAR (Q1; Q3)	10,7 (2,2; 26,1)	1,0 (0,0; 6,2)
Liczba pacjentów bez napadów (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
Liczba dni stosowania heminy rocznie		
Średnia (95% CI)	29,7 (18,4; 47,9)	6,8 (4,2; 10,9)
Współczynnik (95% CI) (giwosyran/BSC)	0,23 (0,11; 0,45)	
Wartość p	<0,001	
Stężenie ALA w moczu		
Stężenie [mmol/mol Cr] LSM (SE)	23,2 (2,5)	4,0 (2,4)
Średnia (LS) różnica (SE) (giwosyran-BSC)	-19,1 (3,5)	
Wartość p	<0,001	
Stężenie PBG w moczu		
Stężenie [mmol/mol Cr] LSM (SE)	49,1 (5,0)	12,9 (4,6)
Średnia (LS) różnica (SE) (giwosyran-BSC)	-36,2 (6,8)	
Wartość p	<0,001	
PCS w SF-12		
Wizyta początkowa, średnia (SD)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Zmiana w 6. miesiącu względem wizyty początkowej, średnia LS (95% CI)	1,4 (-1,0; 3,9)	5,4 (3,0; 7,7)
Średnia (LS) różnica (95% CI) (giwosyran-BSC)	3,9 (0,6; 7,3)	
Nominalna wartość p	<0,05	

CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); Q1 = pierwszy kwartył; Q3 = trzeci kwartył; LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least square*); PCS = sumaryczna komponenta fizyczna (ang. *Physical Component Summary*); SF-12 = 12-punktowy skrócony kwestionariusz do oceny stanu zdrowia; GIW = giwosyran; BSC = leczenie wspomagające; SD = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy

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

Źródło: ChPL Givlaari, AKL wnioskodawcy rozdział 4.1.

Giwosyran istotnie redukował roczną częstość napadów porfirii (AAR) w porównaniu ze standardowym leczeniem— o 74% u pacjentów z AIP i o 73% w populacji ogólnej pacjentów z AHP. Efekt ten utrzymywał się przez 12 miesięcy i był spójny dla wszystkich składowych punktu końcowego oraz we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów, niezależnie od cech demograficznych, klinicznych i wcześniejszego leczenia.

Podczas terapii giwosyranem odnotowano korzystne efekty zdrowotne również w zakresie zmian stężenia ALA i PBG w moczu. W obu punktach końcowych wykazano istotną statystycznie przewagę giwosyranu nad leczeniem wspomagającym (BSC) w okresie 6 miesięcy.

W 6. miesiącu leczenia pacjenci otrzymujący ocenianą technologię wykazywali większą poprawę wyniku PCS w skali SF-12 w porównaniu z grupą BSC. Dodatkowo odnotowano spójne korzyści w zakresie domen: ból, role społeczne/zdrowie fizyczne oraz funkcjonowanie społeczne. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w domenach: ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, role społeczne/zdrowie emocjonalne, vitalność oraz zdrowie psychiczne.

Wyniki terapeutyczne utrzymywały się również po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej, co świadczy o trwałości efektu interwencji. Co więcej, poprawę zaobserwowano także u pacjentów, którzy początkowo znajdowali się w grupie kontrolnej, a następnie przeszli do ramienia leczonego giwosyranem.

Dane te znajdują potwierdzenie w rzeczywistej praktyce klinicznej (Kubisch 2024 oraz Guida 2024), w której również obserwowano porównywalną skuteczność terapii.

W odniesieniu do oceny efektywności⁵ przygotowanej przez Agencję na podstawie danych pozyskanych z bazy SMPT dla 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)*, ze względu na niekompletność informacji, możliwe było porównanie jedynie dwóch punktów końcowych: dotyczących stężenia ALA i PBG w moczu. Wyniki efektywności w tym zakresie okazały się zbliżone do rezultatów uzyskanych w badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Givlaari.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wnioskodawca ocenę przeprowadził względem następujących punktów końcowych:

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

W badaniu fazy 3 ENVISION wszystkie analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa tj. u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (N = 94). Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*, AE) w fazie DB odnotowano u 89,6% pacjentów leczonych giwosyranem (43/48) oraz u 80,4% pacjentów otrzymujących placebo (37/46). Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*, SAE) zgłoszono u 20,8% pacjentów w grupie giwosyranu (10/48) i u 8,7% pacjentów w grupie placebo (4/46). Różnica w częstości SAE nie była związana z występowaniem konkretnego rodzaju zdarzenia. W trakcie 6-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej oraz do 18. miesiąca obserwacji w fazie otwartej (ang. *open label extension*, OLE) nie odnotowano żadnych zgonów w żadnej z grup.

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

Zdarzeniami niepożądanymi szczególnego zainteresowania były zaburzenia wątrobowe, zaburzenia nerek oraz podwyższone stężenie kreatyniny lub obniżony eGFR. Zdarzenia te raportowano częściej w grupie chorych leczonych GIW w porównaniu z grupą kontrolną, jak również obserwowano wzrost częstości ich występowania u chorych, u których dokonano zmiany terapii z BSC na GIW.

Odnosząc się do rzeczywistej praktyki klinicznej przeanalizowano publikację Kubisch 2024 (N=26). Działania niepożądane spowodowały niezadowolające wyniki kliniczne u 6 (21,4%) chorych. Z powodu nasilonego zmęczenia dwóch pacjentów wycofało się z leczenia po 3-4 miesiącach terapii. Nie odnotowano zdarzeń zagrażających życiu. U wszystkich leczonych stwierdzono wzrost stężenia homocysteiny. Najczęstsze objawy obejmowały skurcze mięśni (36%) i nudności (29,1%), rzadziej zaburzenia snu, przyrost masy ciała, senność

⁵ Raport z oceny efektywności dla leku Givlaari, Agencja Oceny Technologii Medycznych, 26.06.2025 r. <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>.

i zmniejszenie wydajności. U 30,8% pacjentów wystąpił przemijający wzrost stężenia kreatyniny, u 11,5% obniżenie GFR. Zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych stwierdzono u 23,1% pacjentów (15,4% <1,5 GGN, 7,7% >1,5 GGN). U jednego chorego (3,8%) doszło do zakrzepicy zatokowo-żylnej mózgu.

W populacji pacjentów z AHP giwosyran cechuje się dobrze udokumentowanym profilem bezpieczeństwa i ogólną dobrą tolerancją przy dłuższym stosowaniu. Większość zdarzeń niepożądanych w badaniu ENVISION miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i/lub ustępowała bądź stabilizowała się w ciągu 6 miesięcy terapii.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Givlaari porównano z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC).

Populacja docelowa

Populację stanowili dorośli i młodzież w wieku od 12 lat chorzy na ostrą porfirię wątrobową.

Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjentów).

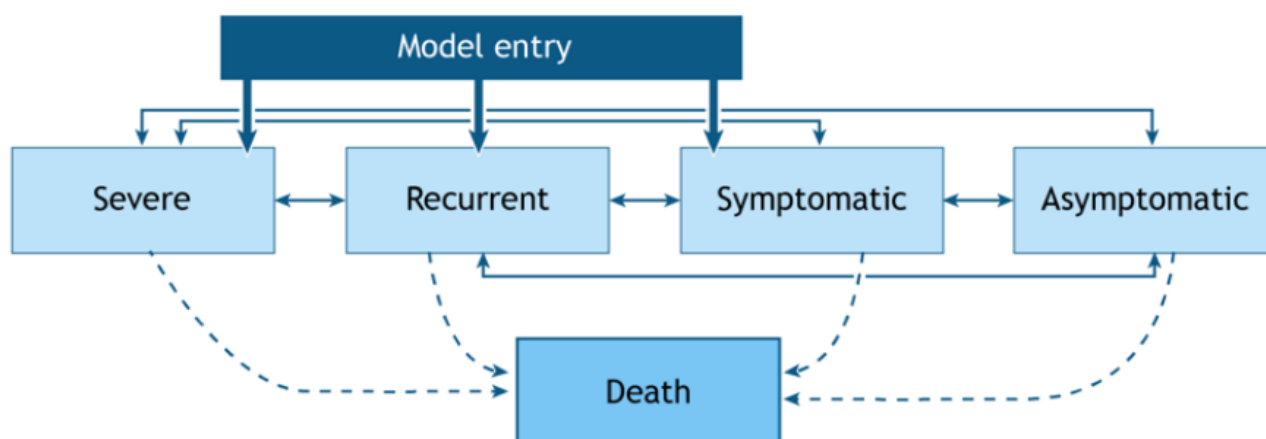
Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 58-letni horyzont czasowy (dożywotni).

Model

W analizie wykorzystano model Markowa, który dostosowano do warunków polskich.

[Redacted content]



Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy

Źródło: AE wnioskodawcy rozdział 5.1., str. 22.

Model ekonomiczny został opracowany w programie MS Excel.

W modelu przyjęto 6-miesięczny cykl oraz uwzględniono korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną givosyranu w analizowanym wskazaniu określono na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej, która oparta została o wyniki badania ENVISION (randomizowane badanie III fazy) w zakresie rocznego wskaźnika ataków (ang. *annualized attack rate*, ARR), jakości życia oraz

Uwzględniono także ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u chorych w fazie DB badania ENVISION.

Szczegóły dotyczące skuteczności klinicznej givosyranu w analizowanym wskazaniu przedstawiono w rozdziale 4.2 niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- 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 utraconej produktywności (analiza wrażliwości),
- koszty opieki paliatywnej.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych, nie mających wpływu na wyniki analizy.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6. AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wnioskodawcy określono w oparciu o jakość życia osoby zdrowej w Polsce, którą korygowano o obniżkę użyteczności wynikającą z występowania chorób przewlekłych oraz napadów porfirii. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.3. AE wnioskodawcy.

Tabela 9. Wartości parametrów uwzględnione w analizie podstawowej modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość parametru
Jakość życia populacji generalnej w wieku:	
od 35 do 44 lat	0,967
od 45 do 54 lat	0,935
od 55 do 64 lat	0,900
od 65 do 74 lat	0,860
od 75 lat	0,760

Źródło: AE wnioskodawcy, s. 87-89.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 10. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego

Parametr	GIW	BSC
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Bez uwzględnienia RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		832 043,19
Z uwzględnieniem RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Źródło: AE wnioskodawcy, s. 98-99.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie giwosyranu w miejsce najlepszego leczenia wspomagającego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania giwosyran vs BSC wyniósł ok. [redacted] PLN/QALY w wariancie z RSS oraz ok. 832 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS. W przypadku

uwzględnienia ceny givosyranu z RSS, wartość ta znajduje się [REDACTED] progu opłacalności⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy o refundacji.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono również wyniki z perspektywy wspólnej. Jednak ze względu na znikome różnice względem wyników uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego, nie zostały one przedstawione w niniejszej AWA.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED] zł. Oszacowana wartość progowa jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, analizę scenariuszy oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Szczegółowe informacje oraz parametry podlegające przeprowadzonym analizom wrażliwości znajdują się w rozdziałach 7., 9. oraz 10. AE wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z analizami wnioskodawcy, przy aktualnym progu opłacalności, prawdopodobieństwo, że wnioskowana technologia będzie efektywna kosztowo wynosi, w perspektywie płatnika publicznego, [REDACTED] w wariancie z RSS oraz [REDACTED] w wariancie bez RSS.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości oraz analiza scenariuszy



⁶ 217 641 PLN/QALY

⁷ 217 641 PLN/QALY

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 11. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	–
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (58-letni). W ramach analizy wrażliwości testowano 30-letni i 40-letni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie, ze względu na konstrukcję modelu, odstępiono od wykorzystania wartości użyteczności przedstawionych w odnalezionych publikacjach.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono wielokierunkową analizę wrażliwości, jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak jest danych umożliwiających weryfikację).

Wybrane ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 12 AE wnioskodawcy):

- W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywności). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.
- Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, odsetek płci żeńskiej) dla chorych na podstawie badania ENVISION związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce
- Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a najlepszym leczeniem wspomagającym oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności.
- Konserwatywnie w ramieniu komparatora dla odpowiednich stanów zdrowia przyjęto takie same wartości użyteczności jak w ramieniu interwencji.
- 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 utraconej produktywności (analiza wrażliwości), kosztu opieki paliatywnej.

- W ramieniu komparatora (najlepsze leczenie wspomagające, BSC) konserwatywnie nie naliczano kosztu leku ani kosztu podania.
- Wycenę poszczególnych zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, którego koszt zgodnie z Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna i uwzględnieniem wyceny punktowej wynosi 131,77 PLN.
- W niniejszej analizie założono, iż koszt podania wnioskowanej technologii będzie rozliczany w ramach świadczenia: Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.
- Przyjęto, iż koszt monitorowania leczenia chorych stosujących giwosyran rozliczany będzie w ramach świadczeń: Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat – 1 rok terapii oraz Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat – 2 i kolejny rok terapii. Z kolei w przypadku kwalifikacji chorych do programu lekowego założono, iż koszt ten będzie rozliczany w ramach świadczenia: Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności.
- W ramach kosztu opieki paliatywnej przyjęto, że połowa chorych przebywa w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym (50% chorych) a pozostali w hospicjum domowym (50% chorych).
- W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Givlaari®. Podejście takie jest zgodne z zapisami Ustawy o refundacji.
- Przyjęto długość jednego cyklu wynoszącą 6 miesięcy, tj. 182,625 dni.
- Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

Ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków Agencji:

Wszystkie ograniczenia wynikające z analizy klinicznej stanowią także ograniczenia analizy ekonomicznej. Z uwagi na fakt, że analiza ekonomiczna opiera się na danych klinicznych, wszelkie niepewności, ograniczenia metodologiczne lub brak jednoznaczności w wynikach badań klinicznych przekładają się bezpośrednio na ograniczenia w ocenie efektywności kosztowej.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Model dostarczony przez wnioskodawcę jest skonstruowany poprawnie i nie zawiera istotnych błędów metodologicznych. Najbardziej wrażliwe parametry zostały przetestowane w przeprowadzonej analizie wrażliwości. Analitycy Agencji nie stwierdzili pominięcia danych, które mogłyby istotnie wpłynąć na wynik analizy.

Wnioskodawca wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

W ramach analizy wewnętrznej weryfikowano wpływ zastosowania wartości zerowych lub skrajnych na wyniki modelu oraz założenia modelu dotyczące odsetka chorych w rozpatrywanych w modelu stanach. Wnioskodawca przedstawił raport z walidacji.

Walidacja zewnętrzna nie została wykonana ze względu na brak dostępnych danych długoterminowych oceniających skuteczność porównywanych interwencji.

W ramach oceny konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oraz porównano model z innymi modelami opisanymi w odnalezionych dokumentach. Wskazano, że rozbieżności względem odnalezionych publikacji wynikają głównie z odmienności polskiego systemu refundacyjnego i polityki cenowej producenta, a także konieczności uwzględnienia odpowiednich zapisów wytycznych AOTMiT.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Opis i działanie modelu są spójne, a przedstawione obliczenia zgodne z deklarowanymi założeniami.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2026 do końca grudnia 2028 roku.

Model

Model oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego, które przedstawiono w rozdziale 5.1.1. AWA.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację stanowili dorośli i młodzież w wieku od 12 lat z ostrą porfirią wątrobową (ang. *acute hepatic porphyria*, AHP).

Udziały w rynku



Uwzględnione koszty

Kategorie kosztowe analizy wpływu na budżet przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)	III rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	22*		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

*Liczba chorych leczonych giwosyranem w ramach PL B.128.FM. w 2024 r. Zgodnie z danymi SMPT, do 21 marca 2025 r. do programu lekowego zostało zakwalifikowanych 24 pacjentów.

Źródło: BIA wnioskodawcy, s. 17.

Aktualnie giwosyran jest finansowany w ramach programu lekowego B.128.FM. Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	56 604 676	68 152 738	78 651 555	■	■	■
Koszty pozostałe	-11 672 532	-16 475 046	-19 768 878	■	■	■
Koszty sumaryczne	44 932 143	51 677 692	58 882 677	■	■	■

Źródło: BIA wnioskodawcy, s. 32 oraz obliczenia własne Agencji na podstawie danych przedstawionych przez wnioskodawcę. Wartości przybliżono do pełnych jednośc.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania giwosyranu ze środków publicznych nastąpi ■ wydatków płatnika publicznego.

Prognozowany ■ wydatków całkowitych, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie około ■ zł w 1. roku, ■ zł w 2. roku oraz około ■ zł w 3. roku. Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 45 mln zł w 1. roku, 52 mln zł w 2. roku oraz około 59 mln zł w 3. roku.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki (analiza wartości skrajnych). Ponadto, testowano również alternatywne założenia do modelowania kosztów i przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie (analiza scenariuszy). Najbardziej znaczącą różnicę w stosunku do wariantu podstawowego analizy uzyskano ■

Zestawienie wszystkich parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, znajduje się w rozdz. 2.7 BIA wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 14. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Należy zaznaczyć, że liczebność populacji docelowej określono na podstawie [redacted]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 3-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	nd	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wartości skrajnych oraz analizę scenariuszy.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Wybrane ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 6 BIA wnioskodawcy):

- 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.
- 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.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego. W konsekwencji, wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Wraz z dokumentacją od wnioskodawcy, Ministerstwo przekazało Agencji program lekowy B.128.FM zawierający proponowane zmiany w zakresie kryteriów włączenia oraz wyłączenia. W poniższej tabeli przedstawiono obowiązujące obecnie zapisy oraz propozycje ich modyfikacji.

Tabela 15. Zestawienie zapisu oraz propozycji zmiany zapisy dotyczących kryteriów kwalifikacji oraz wyłączenia do PL B.128.FM

Aktualny zapis w programie lekowym B.128.FM	Propozycja zapisu
Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.	Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 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.
(...) 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).	Usunięcie zapisu.

W dodatkowym piśmie zlecającym przekazanym przez Ministerstwo Zdrowia zawarto prośbę o przedstawienie przez Agencję opinii w zakresie zasadności zaproponowanych zmian w kryteriach kwalifikacji i wyłączenia w ramach programu lekowego B.128.FM.

Powyższe propozycje skonsultowano z ekspertem, prof. dr. hab. n. med. Jerzym Windygą, który nie zgłosił żadnych uwag.

Zdaniem Agencji zaproponowana modyfikacja ma charakter porządkujący i nie wpłynie na zwiększenie potencjalnej populacji.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Givlaari (giwosyran) we wskazaniu: w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.08.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *Givlaari, giwosyran*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną oraz 4 rekomendacje pozytywne warunkowo.

W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na fakt wykazania statystycznie istotnej redukcji napadów porfirii u pacjentów leczonych ocenianą interwencją w porównaniu do komparatora oraz brak istotnych różnic między ramionami badania w częstości występowania działań niepożądanych.

Rekomendowane warunki objęcia technologii refundacją obejmują zawężenie populacji do dorosłych pacjentów (HAS) lub określają konkretną liczbę napadów porfirii, których musi doświadczyć pacjent w ciągu roku, aby kwalifikować się do leczenia produktem Givlaari (NICE, HAS, CDA-AMC).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Rekomendacje refundacyjne dla leku Givlaari (giwosyran) w leczeniu AHP

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2021 Link [dostęp: 25.08.2025 r.]	Giwośyran w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.	Pozytywna warunkowa Giwośyran jest zalecany jako opcja leczenia ostrej porfirii wątrobowej (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, tylko jeśli: • mają klinicznie potwierdzone ciężkie, nawracające ataki (4 lub więcej ataków w ciągu 12 miesięcy) oraz • firma udostępnia lek zgodnie z ustaleniami handlowymi. <u>Uzasadnienie:</u> AHP to rzadka, postępująca i potencjalnie zagrażająca życiu choroba, która może znacząco wpływać na jakość życia osób nią dotkniętych, a także ich rodzin i opiekunów. Osoby chore mogą doświadczać ostrych ataków objawiających się silnym bólem, nudnościami i zmęczeniem, które czasem prowadzą do drgawek i paraliżu. Mogą również cierpieć na przewlekły ból i przewlekłe zmęczenie. Standardowym leczeniem w NHS jest profilaktyczne podawanie arginianu hemu, które oferuje się większości osób z nawracającymi, ciężkimi atakami – mimo że stosowanie to wykracza poza zatwierdzony zakres dopuszczenia do obrotu (<i>off-label</i>). Nie przeprowadzono badań klinicznych bezpośrednio porównujących technologie. Jednak wyniki badań klinicznych oraz opinie ekspertów sugerują, że giwośyran zmniejsza liczbę ostrych ataków u osób z AHP, a także łagodzi objawy przewlekłe i poprawia jakość życia. Niektóre założenia zastosowane w modelach ekonomicznych są niepewne – w szczególności te dotyczące długości leczenia giwośyranem oraz skuteczności podawanego profilaktycznie arginianu hemu. Mimo to, giwośyran prawdopodobnie zapewnia istotne korzyści kliniczne i poprawia jakość życia pacjentów z AHP. Ponadto, zapewnia korzystny stosunek korzyści zdrowotnych do ponoszonych kosztów w kontekście wysoko specjalistycznych usług medycznych. W związku z tym giwośyran jest zalecany do stosowania w ramach NHS.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC 2021 Link [dostęp: 25.08.2025 r.]	Leczenie ostrej porfirii wątrobowej (AHP) u dorosłych.	Pozytywna warunkowa <u>Kryteria kwalifikacji pacjentów</u> Lek Givlaari powinien być refundowany wyłącznie w leczeniu pacjentów, którzy doświadczyli 4 lub więcej ataków wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub dożylnego podania heminy w roku poprzedzającym rok podania leku. <u>Warunki refundacji</u> Lek Givlaari powinien być refundowany tylko wtedy, gdy jest przepisywany przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu AHP, jeśli: nie jest stosowany w połączeniu z profilaktycznie stosowaną heminą i jeśli koszt leku Givlaari zostanie obniżony. Refundacja leku Givlaari powinna zostać odnowiona po 12 miesiącach, jeśli zmniejszy się roczny wskaźnik ataków. <u>Uzasadnienie</u> - dowody z 1 randomizowanego badania klinicznego wykazały, że giwosyran powoduje zmniejszenie rocznego wskaźnika ataków porfirii w porównaniu z placebo. - Givlaari spełnia niektóre z potrzeb określonych przez pacjentów, takich jak zapobieganie atakom, ale nie wydaje się zmniejszać objawów AHP. - Przy zastosowaniu ceny przedłożonej przez wnioskodawcę, produkt nie jest uznawany za efektywny kosztowo przy progu WTP równym 50 tys. USD/QALY dla wskazanej populacji, w porównaniu z BSC. Z tego względu wymagane jest obniżenie ceny produktu. Dowody ekonomiczne sugerują, że niezbędna jest redukcja ceny o 57% aby lek Givlaari był efektywny kosztowo. 3-letni wpływ na budżet wynosi 181 mln USD.
HAS 2020 Link [dostęp: 25.08.2025 r.]	Leczenie ostrej porfirii wątrobowej (AHP) u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia.	Pozytywna warunkowa Pozytywna: dla pacjentów ≥18 lat z aktywną postacią AHP (≥2 ostre napady w ciągu ostatnich 6 miesięcy wymagające hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub leczenia heminą IV w domu). Negatywna: dla pozostałych przypadków, w tym: - pacjentów z przerzwanymi ostrymi napadami (1–3 rocznie), - pacjentów w wieku 12–18 lat (brak wystarczających danych), - niekwalifikujących się do badania ENVISION. <u>Uzasadnienie</u> - wykazanie wyższości preparatu Givlaari (giwosyran) nad placebo pod względem liczby ostrych napadów porfirii (wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub podania dożylnego heminy w domu), częstotliwości podawania heminy w leczeniu napadów oraz bólu, a także utrzymania tej skuteczności przez 12 miesięcy, - braku alternatywnych terapii pozwalających zapobiegać ostrym napadom porfirii, - brak zgonów w badaniach klinicznych. Ograniczenia: - Brak danych dla młodzieży (12–18 lat). - Brak danych dla pacjentów z innymi typami porfirii. - Brak danych długoterminowych (>12 miesięcy). - Brak jednoznacznych wyników dotyczących jakości życia i bólu neuropatycznego. ASMR (fr. <i>Amélioration du Service Médical Rendu</i>): ASMR II – istotna poprawa w strategii terapeutycznej. Populacja docelowa: maksymalnie 60 pacjentów w skali kraju. Zalecenia: leczenie powinno być prowadzone przez specjalistów w ośrodkach referencyjnych, z monitorowaniem funkcji wątroby i nerek. Poziom refundacji: nie określono.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2021 Link [dostęp: 25.08.2025 r.]	Leczenie ostrej porfirii wątrobowej (AHP) u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia.	Pozytywna warunkowa Pozytywna: dla pacjentów ≥18 lat z aktywną postacią AHP (≥2 ostre napady w ciągu ostatnich 6 miesięcy wymagające hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub leczenia heminą IV w domu). Negatywna: dla pozostałych przypadków, w tym: - pacjentów z przerywanymi ostrymi napadami (1–3 rocznie), - pacjentów w wieku 12–18 lat (brak wystarczających danych). <u>Uzasadnienie</u> - Ostre porfirie są rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami, które mogą prowadzić do poważnych objawów neurologicznych. Nawracające ostre ataki powodują pogorszenie jakości życia. - Nie ma alternatyw dla giwosyranu w profilaktyce ostrych ataków związanych z AHP. - Na podstawie dostępnych danych z 12-miesięcznej obserwacji stosunek skuteczności do działań niepożądanych leku Givlaari (giwosyran) jest istotny u dorosłych pacjentów z AHP, u których występują ciężkie i nawracające napady. ASMR (fr. <i>Amélioration du Service Médical Rendu</i>): ASMR II – istotna poprawa w strategii terapeutycznej. Populacja: zgodna z wcześniejszą oceną. Zalecenia: pierwsze 6 podań w szpitalu, potem możliwe leczenie w warunkach domowych. Proponowany poziom refundacji: 65%.
IQWiG/G-BA 2020 Link Link [dostęp: 25.08.2025 r.]	Leczenie ostrej porfirii wątrobowej (AHP) u dorosłych i młodzieży ≥12 lat	Pozytywna G-BA uznał, że giwosyran zapewnia istotną dodatkową korzyść terapeutyczną w leczeniu AHP. <u>Uzasadnienie</u> - Statystycznie istotna redukcja liczby napadów w porównaniu do komparatora. - Poprawa stanu zdrowia wg wskaźnika PGI-C. - Nie stwierdzono istotnych różnic między ramionami badania w częstości występowania działań niepożądanych między grupami. Szacowana liczba pacjentów: 990–1719 – uznana za niedoszacowaną.

AHP – ostra porfiria wątrobowa (ang. *acute hepatic porphyria*), BSC – najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*), CDA-AMC – *Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada*, G-BA – *Gemeinsamer Bundesausschuss*, HAS – *Haute Autorité de Santé*, IQWiG – *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*, PGI-C – (ang. *Patient Global Impression of Change*), WTP – gotowość do zapłaty (ang. *willingness to pay*)

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 17. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Belgia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Bułgaria	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Chorwacja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Grecja	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Hiszpania	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Holandia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Litwa	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Szwajcaria	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Szwecja	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Givlaari jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

APD	Givlaari® (giwosyran) w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.1, [redacted], Warszawa, 20.08.2025 r.
AKL	Givlaari® (giwosyran) w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, Analiza kliniczna, Wersja 1.1, [redacted], Warszawa, 20.08.2025 r.
AE	Givlaari® (giwosyran) w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1, [redacted], Warszawa, 20.08.2025 r.
BIA	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, [redacted], Warszawa, 20.08.2025 r.
Uzupełnienie analiz	Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań.

Badania pierwotne i wtórne

Balwani 2020	Balwani M., Sardh E., Ventura P. i in., <i>Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria</i> , New England journal of medicine 2020, 382 (24), 2289-2301, DOI: 10.1056/NEJMoa1913147
Guida 2024	Guida, C. C., Nardella, M., Del Mar Ys Perez, A., Savino, M., Ferrara, G., Napolitano, F., Crisetti, A., Aucella, F., & Aucella, F. (2024). <i>Effectiveness and tolerability of givosiran for the management of acute hepatic porphyria: A monocenter real-life evaluation. Molecular genetics and metabolism reports</i> , 40, 101111. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2024.101111
Kubisch 2024	Kubisch, I., Wohmann, N., Wissniowski, T. T., Stauch, T., Oettel, L., Diehl-Wiesenecker, E., Somasundaram, R., & Stölzel, U. (2024). <i>German Real-World Experience of Patients with Diverse Features of Acute Intermittent Porphyria Treated with Givosiran</i> . <i>Journal of clinical medicine</i> , 13(22), 6779. https://doi.org/10.3390/jcm13226779
Kuter 2023	Kuter D., Bonkovsky H., Monroy S. i in., <i>Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial</i> , <i>Journal of Hepatology</i> 2023. vol. 79, 1150–1158; doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.013. Epub 2023 Jul 20. PMID: 37479139.
Ventura 2022	Ventura P., Bonkovsky H. L., Gouya L. i in., <i>Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study</i> , <i>Liver International</i> 2022, 42(1), 161-172; doi: 10.1111/liv.15090. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34717041; PMCID: PMC9299194.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AGA 2023	Bruce Wang, Herbert L. Bonkovsky, Joseph K. Lim, and Manisha Balwani, <i>CLINICAL PRACTICE UPDATE, AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Acute Hepatic Porphyrias: Expert Review</i> , <i>Gastroenterology</i> 2023;164:484–491; https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.11.034 [dostęp: 22.08.2025 r.]
CDA-AMC 2021	CADTH Reimbursement Recommendation Givosiran (Givlaari), https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0679%20Givlaari%20-%20CADTH%20Final%20Rec-pw.pdf [dostęp: 25.08.2025 r.]
G-BA 2020	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, ≥ 12 Jahre), https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/546/#beschluesse [dostęp: 25.08.2025 r.]
HAS 2020	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 24 JUIN 2020, givosiran GIVLAARI 189 mg/1 mL, solution injectable Première évaluation, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18608_GIVLAARI_PIC_INS_avisDef_CT18608.pdf [dostęp: 25.08.2025 r.]
HAS 2021	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 24 MARS 2021, givosiran GIVLAARI 189 mg/1 mL, solution injectable Mise à disposition en ville, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19110_GIVLAARI_PIS_INS_AvisDef_CT19110.pdf [dostęp: 25.08.2025 r.]
Idiaquez 2024	Idiaquez J., Mann A., Khandelwal A. i in., <i>Canadian guidance for diagnosis and management of acute hepatic porphyrias</i> , <i>Clinical Biochemistry</i> , Volumes 131–132, October 2024; doi: 10.1016/j.clinbiochem.2024.110792. Epub 2024 Jul 9. PMID: 38992557 [dostęp: 22.08.2025 r.]

IQWiG 2020	Givosiran (akute hepatische Porphyrie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, Version: 1.0, https://www.iqwig.de/download/g20-07_givosiran_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 25.08.2025 r.]
Moghe 2023	Moghe A., Erwin A., Dickey A. i in., <i>Acute hepatic porphyrias: Recommendations for diagnosis and management with real-world examples</i> , Molecular Genetics and Metabolism, Volume 140, Issue 3, November 2023; https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107670 [dostęp: 22.08.2025 r.]
NICE 2021	Givosiran for treating acute hepatic porphyria, Highly specialised technologies guidance, Published: 24 November 2021, https://www.nice.org.uk/guidance/hst16/resources/givosiran-for-treating-acute-hepatic-porphyria-pdf-50216262207685 [dostęp: 25.08.2025 r.]
Pozostałe publikacje	
ChPL Givlaari	Charakterystyka Produktu Leczniczego Givlaari https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_pl.pdf (data ostatniej aktualizacji: 08.05.2025)
EPAR Givlaari	<i>European Public Assessment Report Givlaari</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 25.08.2025 r.]
Gouya 2020	Gouya, Laurent et al. <i>EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks</i> . Hepatology (Baltimore, Md.) vol. 71,5 (2020): 1546-1558. doi:10.1002/hep.30936
Kucharski 2000	W. Kucharski, A. Misiak, <i>Ostre porfirie wątrobowe: rozpoznanie, leczenie, czynniki wywołujące atak choroby</i> , Borgis - Postępy Nauk Medycznych 4/2000, s. 60-63, https://www.czytelniamedyczna.pl/2855,ostre-porfirie-wtrobowe-rozpoznanie-leczenie-czynniki-wywoujce-atak-choroby.html [dostęp: 25.08.2025 r.]
Ocena efektywności Givlaari	Raport z oceny efektywności dla leku Givlaari, Agencja Oceny Technologii Medycznych, 2025 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenye efektywno%C5%9BciTLI/2025%2006%2026%20OT%20425%203%202025%20Givlaari%20Raport%20oceny%20efektywno%C5%9Bci%20TLI.pdf [dostęp: 29.08.2025 r.].