



Rekomendacja nr 129/2025

z dnia 29 września 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Givlaari (givosiranum)

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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Givlaari (givosiranum) w ramach programu lekowego B.128.FM. „Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2)” **pod warunkiem** dalszego obniżenia ceny oraz wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka typu CAP zabezpieczającego wydatki płatnika publicznego co najmniej na poziomie wariantu minimalnego analizy wpływu na budżet. Dodatkowo rekomendowane jest wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka opartego o efekt zdrowotny tj. w przypadku wyłączenia pacjenta z programu lekowego z uwagi na brak skuteczności terapii zwrot kosztów leczenia do budżetu płatnika publicznego.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Givlaari (givosiranum, GIW), stosowany w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Givlaari od 1 stycznia 2022 roku podlega refundacji w ramach programu lekowego B.128.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności i jest finansowany w ramach Funduszu Medycznego.

W wytycznych praktyki klinicznej w terapii AHP poza wnioskowaną interwencją zaleca się także dożylnie podawanie heminy, wlewy glukozy, leczenie objawowe dostosowane do obrazu klinicznego (np. opioidy, leki przeciwwymiotne, leki przeciwdrgawkowe), a także analogi GnRH (*ang. gonadotropin-releasing hormone* – gonadoliberyna) u wybranych pacjentek i przeszczepienie wątroby w sytuacjach oporności na inne metody leczenia.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na wynikach badania randomizowanego ENVISION (faza zaślepienia (6 miesięcy) + faza OLE (30 miesięcy)), a także badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki badania pierwotnego wskazują na istotną statystycznie przewagę GIW nad placebo (PLC) w analizowanych punktach końcowych (m.in.: redukcja rocznej częstości napadów porfirii (AAR) o 74%; zmniejszenie liczby dni stosowania heminy o 77%, spadek stężenia ALA i PBG średnia różnica stężeń pomiędzy grupami odpowiednio -19,1 i -36,2 mmol/mol Cr). Warto dodać, że w grupie GIW odnotowano spadek stężenia ALA i stężenia PBG względem wartości początkowych odpowiednio o 86% oraz o 91%. Uzyskane rezultaty utrzymywały się podczas fazy przedłużonej OLE. Poprawę w zakresie ocenianych punktów końcowych odnotowano także u pacjentów, którzy przeszli na leczenie GIW. Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (Kubisch 2024, Guida 2024) potwierdzają skuteczność terapii obserwowaną w badaniu ENVISION. W zakresie bezpieczeństwa w grupie GIW w stosunku do PLC częściej raportowano zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, które obejmowały zaburzenia wątrobowe, zaburzenia nerek oraz podwyższone stężenie kreatyniny lub obniżony eGFR. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Givlaari dotyczyły reakcji w miejscu wstrzyknięcia, nudności (mdłości) i zmęczenia. Głównym ograniczeniem analizy jest brak bezpośrednich danych klinicznych dla niewystępujących w badaniu ENVISION grup wiekowych oraz pacjentów z rzadkimi podtypami AHP, a także krótki okres obserwacji w zaślepionej fazie badania i brak długoterminowych danych w zakresie bezpieczeństwa.

Wyniki uzyskane w praktyce klinicznej w Polsce (raport z oceny efektywności dla Givlaari - ocena możliwa jedynie dla stężeń ALA i PBG) były zbliżone do rezultatów badania ENVISION.

W ocenie ekonomicznej wskazano, że stosowanie GIW jest droższe i skuteczniejsze niż najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Oszacowana wartość ICUR w wariancie z RSS wyniosła [REDACTED], co wskazuje na efektywność kosztową terapii. Główna niepewność oszacowań wynika z ograniczeń analizy klinicznej.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych, wydatki płatnika publicznego w ciągu pierwszych trzech lat refundacji wzrosną w wariancie z RSS o [REDACTED]. 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.

Biorąc pod uwagę uwzględnienie ocenianej technologii na wykazie TLI opublikowanym przez Agencję w 2021 roku, lek można uznać za istotną opcję terapeutyczną w profilaktyce ostrej porfirii wątrobowej. Należy jednak wskazać na ograniczenia analiz przedstawionych przez wnioskodawcę, a także ważne ograniczenia związane z jakością dostępnych danych z rzeczywistej praktyki w warunkach polskich. Dane zgromadzone w SMTP umożliwiły ocenę efektywności praktycznej jedynie dla dwóch surogatowych punktów końcowych tj. poziomu ALA i PBG w moczu, brak jest danych o liczbie i częstotliwości rzutów choroby u pacjentów. Celem ograniczenia ryzyka związanego z tymi niepewnościami, zaleca się dalsze monitorowanie, które pozwoli na ocenę długoterminowych efektów zdrowotnych. Ponadto celem zmniejszenia kosztów terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Givlaari należy wprowadzić dodatkowe mechanizmy dzielenia ryzyka wskazane w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Givlaari (givosiranum), roztwór do wstrzykiwań, 189 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 08720165814046; cena zbytu netto (CZN): [REDACTED] wydawanego bezpłatnie w programie lekowym B.128.FM., w istniejącej grupie limitowej 1237.0 – giwosyran.

Problem zdrowotny

Ostra porfiria wątrobowa (AHP, ICD-10: E80.2) to rodzina rzadkich, poważnych i silnie wycieńczających zaburzeń genetycznych syntezy hemu w wątrobie. Wyróżnia się cztery typy ostrych porfirii: ostrą przerywaną porfirię (AIP), porfirię mieszaną (VP), dziedziczną koproporfirię (HCP) i porfirię z niedoboru ALA-dehydratazy (ALADP). Rozmaitość objawów (m.in. ostre bóle brzucha, porażenia mięśni doprowadzające niekiedy do niewydolności oddechowej, zaburzenia psychiczne, różnorodne zmiany skórne) prowadzi często do niewłaściwych rozpoznań i późniejszego leczenia lekami nasilającymi atak porfirii.

Rzeczywista częstość występowania porfirii w Polsce nie jest znana. Na podstawie danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (IHIT) można w przybliżeniu określić, że w skali całego kraju tą chorobą dotkniętych jest około 4 000-5 000 osób, a jak wskazuje IHIT ataki ostrych porfirii wątrobowy dotyczyły 586 osób. AHP występuje głównie u osób w wieku 20-40 lat.

U większości osób z objawową postacią AIP występuje zaledwie kilka ataków w ciągu życia, jednak u około 3%–8% choroba ma charakter nawrotowy. Śmiertelność w pełnoobjawowym ataku choroby sięga około 10%.

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT (okres: od 17 maja 2022 r. do 21 marca 2025 r.) do leczenia giwosyranem w ramach programu lekowego B.128.FM zakwalifikowano 24 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie finansowane w polskiej praktyce klinicznej za komparator dla Givlaari wnioskodawca uznał najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC). Wybór komparatora jest prawidłowy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Givosiranum (GIW) jest dwuniciowym małym interferującym kwasem rybonukleinowym (RNA), który w mechanizmie interferencji RNA powoduje w hepatocytach rozpad matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) syntazy kwasu aminolewulinowego typu 1 (ang. aminolevulinic acid synthase 1, ALAS1), co prowadzi do zmniejszenia ilości indukowanego wątrobowego mRNA ALAS1 w kierunku prawidłowego poziomu. Zapobiega to gromadzeniu się substancji, które powodują objawy choroby.

Zgodnie z ChPL produkt Givlaari jest wskazany do stosowania w leczeniu AHP u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Produkt leczniczy Givlaari od 1 stycznia 2022 roku podlega refundacji w programie lekowym B.128.FM jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności i jest finansowany w ramach Funduszu Medycznego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono: badanie pierwotne z randomizacją ENVISION (rejestracyjne; GIW vs. PLC¹; 94 pacjentów²; okres obserwacji: 36 miesięcy (w tym 6 miesięcy faza zaślepienia; 30 miesięcy kontynuacja leczenia (faza OLE)), przegląd systematyczny (Patel 2023) oraz badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (Kubisch 2024).

Włączono także publikacje umożliwiające przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa GIW oraz ocenę stosunku korzyści do ryzyka (*ChPL Givlaari*, *EMA EPAR 2020*, *EMA RMP 2024*, *ADR 2025*, *FDA 2024*, *FDA 2024a*, *FDA 2024b*, *FDA 2025*, *WHO UMC 2025*), jedną publikację poufną ([redacted]), a także zgodnie z zaleceniem Agencji retrospektywną serię przypadków (Guida 2024).

Szczegółowy opis wszystkich publikacji włączonych do analizy oraz ich wyniki znajdują się w Analizie Klinicznej wnioskodawcy (AKL).

W niniejszej rekomendacji wzięto także pod uwagę wyniki efektywności praktycznej stosowania leku Givlaari w warunkach krajowych, pochodzące z opracowania Agencji: *Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego* (OT.425.3.2025).

Skuteczność

GIW vs. PLC (ENVISION)

Istotnie statystycznie wyższą skuteczność GIW w porównaniu do PLC odnotowano w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (poniżej wyniki dla populacji z AIP (znacząca większość pacjentów), pozostałe w AKL):

- AAR - redukcja o 74% (współczynnik częstości (rR)=0,26 (95% CI: 0,16; 0,41); p<0,001);
- Liczba dni stosowania heminy - zmniejszenie o 77% (rR: 0,23 (95% CI: 0,11; 0,45); p<0,001);
- Stężenie ALA i PBG w moczu: spadek w stosunku do wartości początkowej odpowiednio o 86% i 91% podczas gdy w grupie PLC, parametry te pozostały względnie na tym samym poziomie i powyżej normy;
- Poprawa jakości życia (PCS w SF-12): istotna poprawa w zakresie funkcjonowania fizycznego, bólu i zdrowia społecznego (średnia różnica: 3,9 (95% CI: 0,6; 7,3); p<0,05).

Faza przedłużona badania ENVISION.

Wyniki uzyskane w otwartej fazie przedłużeniabadań wskazują, że długookresowa terapia GIW wiąże się z uzyskiwaniem przez chorych trwale utrzymującego się efektu interwencji. Należy podkreślić,

¹ W obu grupach można było dodatkowo stosować leczenie standardowe;

² 89 pacjentów z AIP, 2 pacjentów z VP, 1 pacjenta z HCP oraz 2 pacjentów bez zidentyfikowanej mutacji w genie związanym z porfirią.

że poprawę wyników zaobserwowano także u pacjentów, którzy początkowo otrzymywali PLC, a następnie przeszli na leczenie GIW.

Efektywność praktyczna (Kubisch 2024 oraz Guida 2024)

Efektywność rzeczywista terapii GIW była porównywalna z wynikami badania rejestracyjnego ENVISION.

Efektywność praktyczna (Polska)

Przeprowadzono analizę danych dotyczących 24 pacjentów³ zakwalifikowanych do leczenia giwosyranem w programie lekowym B.128.FM. Na podstawie dostępnych w SMTP danych możliwa była jedynie ocena dwóch punktów końcowych tj. poziomu ALA i PBG w moczu.

Mediana redukcji ALA od kwalifikacji do ostatniego znanego punktu kontrolnego u pacjentów kwalifikujących się do oceny (n=16) wyniosła ok. 80%, po 6 miesiącach ok. 88%, po 12 miesiącach ok. 75%, a po 24 miesiącach ok. 93%.

Mediana redukcji PBG od kwalifikacji do ostatniego znanego punktu kontrolnego u pacjentów kwalifikujących się do oceny (n=16) wyniosła ok. 64%, po 6 miesiącach ok. 93%, po 12 miesiącach ok. 68%, a po 24 miesiącach ok. 96%.

W związku z powyższym można wskazać, że w tym zakresie wyniki raportowane w praktyce klinicznej w Polsce były spójne z uzyskanymi w badaniu ENVISION.

Nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania profilu bezpieczeństwa GIW stosowanego w ramach PL.B.128.FM. z wynikami uzyskanymi w badaniu ENVISION, z uwagi na ograniczoną liczbę pacjentów, krótszy okres obserwacji oraz niski poziom sprawozdawczości danych dotyczących zdarzeń niepożądanych w systemie SMPT.

Bezpieczeństwo

ENVISION

Zdarzenie niepożądane (AE): 89,6% (43/48) GIW vs. 80,4% (37/46) PLC.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) 20,8% (10/48) GIW vs. 8,7% (4/46) PLC.

Nie odnotowano zgonów w fazie zaślepionej ani otwartej;

Najczęstsze działania niepożądane to: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (36%), nudności (32,4%), zmęczenie (22,5%). Zdarzeniami niepożądanymi szczególnego zainteresowania raportowano częściej w grupie GIW niż w PLC były to: zaburzenia wątrobowe, zaburzenia nerek oraz podwyższone stężenie kreatyniny lub obniżony eGFR.

Efektywność praktyczna (Kubisch 2024)

Działania niepożądane spowodowały niezadowalające wyniki kliniczne u 21,4% pacjentów. Najczęstsze objawy niepożądane to: skurcze mięśni (36%) i nudności (29,1%).

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania - u 30,8% pacjentów wystąpił przemijający wzrost stężenia kreatyniny, u 11,5% obniżenie GFR; u 23,1% zwiększona aktywność enzymów wątrobowych. Ponadto u jednego chorego (3,8%) doszło do zakrzepicy zatokowo-żylną mózgu.

Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania na podstawie przeprowadzonej analizy wpływa w szczególności fakt zidentyfikowania tylko jednego badania RCT dla ocenianej interwencji oraz brak bezpośrednich danych klinicznych dla niewystępujących w tym badaniu grup wiekowych⁴ oraz pacjentów z rzadkimi podtypami AHP. Ponadto ograniczeniem analizy jest także krótki okres obserwacji dla porównania GIW vs PLC oraz brak długoterminowych danych w zakresie bezpieczeństwa. Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA oraz AKL wnioskodawcy.

³ Zgodnie z SMPT, jeden z zakwalifikowanych pacjentów nie rozpoczął jeszcze terapii w ramach programu lekowego.

⁴ Pacjenci włączeni do badania: wiek, mediana (min; max): 42,0 (19; 65) GIW; 36,0 (20; 60) PLC

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach zaproponowanego RSS podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się, że

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania GIW z BSC. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjentów). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (58-lat).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GIW w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze, ICUR: (bez RSS: 832 043,19 zł/QALY). Efekt inkrementalny wyniósł QALYs na korzyść ocenianej interwencji. Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa CZN leku z RSS, jest od wnioskowanej CZN i wynosi zł.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy

Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej prawdopodobieństwo, że wnioskowana technologia będzie efektywna kosztowo wynosi, w perspektywie płatnika publicznego, w wariancie z RSS.

Ograniczenia

Główny wpływ na niepewność oszacowań mają ograniczenia analizy klinicznej w szczególności w zakresie horyzontu czasowego analizy (*modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni)*) oraz charakterystyki pacjentów na podstawie badania ENVISION (*wiek, masa ciała, odsetek płci żeńskiej*). Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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).

Nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej. Liczebność populacji docelowej oszacowano na pacjentów odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku analizy.

Wyniki analizy wskazują, że utrzymanie refundacji GIW spowoduje wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego o:

- (44,93 mln zł bez RSS) w I roku;
- (51,68 mln zł bez RSS) w II roku.

– (58,88 mln zł bez RSS) w III roku.

Ograniczenia

Główna niepewność dotyczy oszacowania liczebności populacji docelowej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę wyniki BIA sugeruje się pogłębienie zaproponowanego RSS zgodnie z propozycją ujętą w sentencji niniejszej rekomendacji.

Uwagi do programu lekowego

Omówiono w AWA.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Włączono trzy dokumenty wytycznych dotyczących ocenianego wskazania (AGA 2023, Idiaquez 2024, Moghe 2023). Alternatywne technologie medyczne stosowane w ostrej porfirii wątrobowej, poza givosyranem, obejmują dożylne 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. Oceniana interwencja jest wymieniana jako nowoczesne podejście terapeutycznym w przedmiotowym wskazaniu.

Odnaleziono łącznie cztery pozytywne warunkowo rekomendacje refundacyjne (NICE 2021, CDA-AMC 2021, HAS 2021 i 2020) oraz jedną pozytywną ocenę (IQWiG/G-BA 2020). Warunki objęcia technologii Givlaari obejmują zawężenie populacji do dorosłych pacjentów lub wskazują konkretną liczbę napadów porfirii w ciągu roku. W dokumentach G-BA wskazano, że wnioskowana interwencja zapewnia istotną dodatkową korzyść terapeutyczną w leczeniu AHP.

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

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.07.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1530.2025.6.DGO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 122/2025 z dnia 29 września 2025 roku w sprawie oceny Givlaari (givosiranum) w ramach programu lekowego B.128.FM. Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2025 z dnia 29 września 2025 roku w sprawie oceny Givlaari (givosiranum) w ramach programu lekowego B.128.FM. Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2)
2. Raport nr DIPOTM.423.1.1.2025 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). Data ukończenia: 18 września 2025 r.