



**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)**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Givlaari (givosiranum), roztwór do wstrzykiwań, 189 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 08720165814046, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wiek od 12 lat (ICD-10: E80.2)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny i pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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.

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 koproporię (HCP – Hereditary Coproporphyria) i porfirię z niedoboru ALA-dehydratazy (ALADP - ALA Dehydratase Deficiency Porphyria). Zespół objawów występujący w ostrych porfiriach może sugerować zupełnie inną jednostkę chorobową, a różnorodność objawów prowadzi często do niewłaściwych rozpoznań i późniejszego leczenia lekami nasilającymi atak porfiri. 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 na porfirię w Polsce choruje około 4000-5000 osób. U większości osób z objawową postacią AIP występuje zaledwie kilka ataków w ciągu życia, jednak u około 3%–8% choroba ma charakter nawrotowy. Givosyran jest dwuniciowym interferującym kwasem rybonukleinowym (ang. small interfering ribonucleic acid, siRNA), 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. Skutkiem tego jest zmniejszenie stężenia we krwi neurotoksycznych produktów pośrednich, mianowicie kwasu aminolewulinowego (ang. aminolevulinic acid, ALA) i porfobilinogenu (ang. porphobilinogen) — kluczowych czynników przyczynowych napadów i innych objawów chorobowych AHP.

Alternatywne technologie medyczne stosowane w ostrej porfirii wątrobowej 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.

Dowody naukowe

Badanie ENVISION, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby przez okres 6 miesięcy, oceniało skuteczność givosyranu (Givlaari) w porównaniu z placebo u pacjentów z ostrą porfirią przerywaną (AIP). Givosyran 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 givosyranem odnotowano korzystne efekty zdrowotne również w zakresie zmian stężenia ALA i PBG w moczu. W obu punktach końcowych wykazano istotną statystycznie przewagę givosyranu 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. 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 givosyranem. Dane te znajdują potwierdzenie w rzeczywistej praktyce klinicznej (Kubisch 2024 oraz Guida 2024), w której również obserwowano porównywalną skuteczność terapii.

W badaniu ENVISION (faza III) zdarzenia niepożądane wystąpiły u 89,6% pacjentów leczonych givosyranem i u 80,4% otrzymujących placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 20,8% pacjentów w grupie givosyranu, bez dominacji konkretnego typu.

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.

Stosowanie givosyranu w profilaktyce porfirii wątrobowej jest zgodne z wytycznymi (AGA 2023, Idiaquez 2024).

Problem ekonomiczny

Rekomendacje refundacyjne

Istnieje niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy prognozowaną liczbą pacjentów, którzy będą stosować givosyran w przypadku jego dalszej refundacji ze środków publicznych. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania givosyranu ze środków publicznych nastąpi [] wydatków płatnika publicznego o około [] zł w 1. roku, [] zł w 2. roku oraz około [] zł w 3. roku (z uwzględnieniem RSS).

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

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).

Główne argumenty decyzji:

- Konieczność kontynuacji leczenia pacjentów objętych już tą terapią,
- Leczenie zgodne z wytycznymi klinicznymi,
- Ograniczona wartość badań naukowych (brak bezpośrednich danych klinicznych dla niewystępujących w badaniu grup wiekowych oraz pacjentów z rzadkimi podtypami AHP istotnie ogranicza możliwość wiarygodnej ekstrapolacji wyników),
- Nieznany długofalowy profil bezpieczeństwa,

- *Wysoka cena i istotny wpływ na zwiększenie wydatków dla płatnika publicznego.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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.

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.

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).