



Warszawa, dnia 14 sierpnia 2025 r.

Znak sprawy: BP.422.25.2025.MWJ

Pan

Marek Kos

Podsekretarz Stanu

Ministerstwo Zdrowia

Szanowny Panie Ministrze,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia z 8 marca 2025 r. przekazane pismem znak: PLR2.4504.898.2024.PT w sprawie wydania na podstawie art. 16a ust. 5 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) opinii Prezesa Agencji w zakresie proponowanych zmian w programie lekowym B.128.FM. „Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2)”, uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią:

Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 72/2025 z dnia 14 sierpnia 2025 r. w sprawie zasadności wprowadzenia zmian 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)”.

Metodyka oceny

W celu oceny zasadności zmiany opisu programu lekowego (PL) B.128.FM., przekazanego w załączeniu do zlecenia Ministra Zdrowia (MZ), przeprowadzono prace analityczne obejmujące kilka obszarów:

- porównanie proponowanych zmian z dotychczasowym opisem PL B.128.FM;
- porównanie proponowanego brzmienia PL z Charakterystyką Produktu Leczniczego finansowanego w programie tj. Givlaari (giwosyran sodowy) oraz wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z porfirią wątrobową;
- przegląd kryteriów kwalifikacji oraz wyłączenia dla analizowanej populacji w badaniach klinicznych;
- konsultacje proponowanych zmian z ekspertami klinicznymi;
- analizę danych płatnika publicznego w odniesieniu do PL B.128.FM.

Ponadto w celu zapewnienia kompletności danych niezbędnych do podjęcia decyzji, przeprowadzono oszacowania wpływu proponowanych zmian na liczebność populacji leczonej w PL B.128.FM i na budżet płatnika publicznego.

Zgodnie ze zleceniem MZ w załączonym do opinii Raporcie Analitycznym zawarto analizę zasadności wprowadzenia do PL B.128.FM kryteriów kwalifikacji i wyłączenia dla tej technologii lekowej analogicznych jak zaproponowane w wykazie leków o wysokim poziomie innowacyjności dla tej technologii.

Podsumowanie zmian w opisie programu lekowego

Zmiany proponowane w PL B.128.FM. dotyczą modyfikacji brzmienia kryteriów kwalifikacji, określenia czasu leczenia w programie, kryteriów wyłączenia i monitorowania leczenia (zestawienie wszystkich zmian omówiono szczegółowo w rozdziale 5. Raportu Analitycznego). Poniżej przedstawiono podsumowanie propozycji zmian w PL:

- zmiany w kryteriach kwalifikacji do programu, obejmują m.in.:
 - dodanie zapisu „Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się, po 6 miesiącach, a następnie co 12 miesięcy, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii”;
 - dodanie dwóch kryteriów kwalifikacji „adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii” oraz „brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)” – brak wpływu na proces leczenia w PL;
 - modyfikację zapisu dotyczącego pacjentów którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii poprzez dodanie informacji „za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku” – brak wpływu na proces leczenia w PL;
 - usunięcie punktu z kryteriami stanowiącymi przeciwwskazania do włączenia do programu – można przyjąć, że usunięte przeciwwskazania zawierają się w nowych kryteriach kwalifikacji i wyłączenia – brak wpływu na proces leczenia w PL;
 - dodanie zapisu „Do programu włączane są pacjentki, bez konieczności ponownej kwalifikacji po zweryfikowaniu ich ogólnego stanu zdrowia umożliwiającego leczenie w programie, które zostały wyłączone wcześniej z programu w związku z ciążą albo laktacją i które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia” – możliwość czasowego zawieszenia udziału w PL może usprawnić proces administracyjny oraz skrócić czas ponownego rozpoczęcia leczenia w programie.
- zmiana w zakresie określenia czasu leczenia w programie wprowadza mniej precyzyjną definicję zakończenia leczenia, ponieważ ma ona zależeć od decyzji lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynującego;
- zmiany w kryteriach wyłączenia z programu to usunięcie m.in. zapisów „eGFR <15ml/min/1,73m² przy zastosowaniu wzoru MDRD”, „zakażenie HIV, HCV lub HBV”, „zapalenie trzustki”, a dodanie „znaczna progresja choroby pojawiająca się pomimo leczenia”, „wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania”, „obecność chorób lub stanów klinicznych, które w ocenie lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynującego mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy” – usunięte kryteria wyłączenia zawierają się w nowych kryteriach kwalifikacji i wyłączenia, zmiany nie wpływają na proces leczenia w ramach PL;
- zmiany w zakresie monitorowania leczenia – mają charakter doprecyzowujący i nie wpływają na sam proces leczenia.

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL)

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Givlaari (giwosyran sodowy) jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

W kryteriach włączenia do PL ujęto zapis umożliwiający tymczasowe zawieszenie udziału pacjentek w programie z uwagi na ciążę lub laktację. Zapisy ChPL uwzględniają możliwość zawieszenia lub wstrzymania leczenia jedynie w sytuacji wzrostu aktywności aminotransferaz, natomiast w przypadku kobiet w ciąży wskazuje się jedynie na brak danych lub ograniczone dane dotyczące stosowania giwosyranu sodowego, a stosowanie terapii można rozważać

uwzględniając oczekiwane korzyści dla zdrowia kobiety i potencjalne zagrożenia dla płodu. W przypadku karmienia piersią w ChPL wskazano, iż nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt, natomiast należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać leczenie, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z terapii dla matki.

Odnosnie zmian w kryteriach wyłączenia, należy zauważyć, że zarówno w projekcie PL, jak i w ChPL wskazano, iż przeciwwskazaniem do stosowania leku Givlaari jest ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ponadto w projekcie PL jako kryterium wyłączenia wpisano klinicznie istotne podwyższenie wartości w wynikach badań czynności wątroby zgodnie z oceną lekarza prowadzącego, co wydaje się odpowiadać na zapis ChPL, że Givlaari nie był badany u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

ChPL nie odnosi się do pozostałych zmian w kryteriach kwalifikacji i wyłączenia do PL, a także nie definiuje czasu leczenia w PL.

Podsumowanie wytycznych klinicznych

Odnaleziono trzy dokumenty wytycznych praktyki klinicznej, dotyczące terapii pacjentów z porfirią wątrobową tj. Idiaquez 2024, Moghe 2023 i Wang 2023.

Wytyczne za niezbędne do potwierdzenia ostrej porfirii wątrobowej uznają że oznaczenie ALA (delta-kwasu aminolewulinowego)/PGB (porfobilinogenu) i porfiryn w moczu jest istotnym, ponadto w celu określenia konkretnego typu porfirii zalecają badania genetyczne ALAD, HMBS, CPOX i PPOX (Idiaquez 2024, Wang 2023). Powyższe zalecenia są spójne z zapisami projektu PL.

Odnosnie stosowania giwosyranu sodowego u pacjentek w okresie ciąży wytyczne wskazują jedynie, na brak wystarczających danych odnośnie bezpieczeństwa zastosowania terapii.

W wytycznych nie zidentyfikowano informacji odnoszących się do pozostałych zmian zapisów w PL.

Podsumowanie dowodów naukowych

Do przeglądu włączono trzy publikacje w tym badanie RCT III fazy (ENVISION), badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (Kubisch 2024) oraz jednoramienne badanie rozszerzonego dostępu (Ozaki 2025). W odniesieniu do zaproponowanych zmian w PL przeprowadzono analizę kryteriów kwalifikacji oraz wyłączenia pacjentów w badaniach klinicznych. Z uwagi na stylistyczny i doprecyzowujący charakter zmian w części dotyczącej monitorowania, nowego brzmienia nie poddawano analizie pod kątem spójności z dowodami naukowymi.

ENVISION i Ozaki 2025 – kryteria włączania do badań oraz wyłączenia w większości są zgodne z kryteriami ujętymi w projekcie PL.

W kryteriach włączenia do badań brak jest kryterium „adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiające w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii” i „brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)”, nie ujęto także informacji o ponownym włączaniu pacjentek po okresie ciąży/laktacji. Ponadto w przypadku badania Ozaki 2025 zapisy PL są bardziej szczegółowe pod względem diagnostyki ostrej porfirii wątrobowej.

W kryteriach wyłączenia z badań brak jest kryterium dotyczącego „braku skuteczności leczenia” i „znaczej progresji choroby pojawiającej się pomimo leczenia”. Z projektu PL usunięto parametry badań laboratoryjnych (które zostały wypisane w badaniu), natomiast zawierają się one w punktach „klinicznie istotne podwyższenie wartości w wynikach badań czynności wątroby zgodnie z oceną lekarza prowadzącego” oraz „obecność chorób lub stanów klinicznych, które w ocenie lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynującego mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy”.

Kubisch 2024 – kryteria włączania do badania nie odnoszą się do zmian w projekcie PL, ponadto w badaniu brak jest kryteriów wyłączenia.

Szczegółowy opis publikacji został przedstawiony w Raporcie Analitycznym w rozdziale 5.

Opinie ekspertów klinicznych

Na ankietę Agencji odpowiedział jeden ekspert kliniczny (1/5), który pozytywnie ocenił zaproponowane zmiany w PL B.128.FM., wskazując iż ułatwią one stosowanie leku i wpłyną na lepsze reagowanie w sytuacjach granicznych. Ponadto zwrócił uwagę, że „możliwość czasowego wstrzymania leczenia w związku z ciążą i karmieniem, a następnie powrót do leczenia zwiększy komfort i bezpieczeństwo pacjentek, i może skłonić pacjentki planujące ciążę, które do tej pory wstrzymywały się ze zgłoszeniem do programu do wzięcia w nim udziału”.

Ponadto ekspert w opinii zawarł możliwe do wprowadzenia rozwiązanie systemowe dla pacjentów z AHP w PL B.128.FM („Zmniejszenie ilości zaostreżeń (AAR) i zmniejszenie stosowania Human Hemin. Zmniejszenie wydalania PBG i ALA”, o co najmniej 50%)., a także najlepszy sposób oceny skuteczności givosyranu sodowego (umożliwienie dostępu do opieki ambulatoryjnej z dostępem do badań biochemicznych). Ekspert wskazał również, że stosowanie ocenianej technologii nie wiąże się z problemami. Treść stanowiska eksperta klinicznego została szczegółowo przedstawiona w Raporcie Analitycznym.

Dane CeZ i NFZ – Program B.113

Z danych Centrum e-Zdrowia (CeZ) wynika, że łączna wartość rozliczonych świadczeń w ramach programu PL B.128.FM w latach 2022–2024 wyniosła niemal 88,72 mln zł, z czego prawie połowę – 41,07 mln zł – wydatkowano w 2024 roku.

Według danych NFZ, w 2024 roku z programu PL B.128.FM skorzystało 22 pacjentów, co stanowi niemal 50% wzrost w porównaniu z rokiem 2022. Średni roczny koszt leczenia givosyranem sodowym w PL B.128. przypadający na jednego pacjenta w 2024 roku wynosił 1,86 mln zł.

Analiza wpływu na wydatki NFZ

Na podstawie danych NFZ szacuje się, że populacja kwalifikująca się do PL B.128FM wyniesie w latach 2025 - 2027 odpowiednio 26, 29 i 33 pacjentów, a ciąża może dotyczyć 3 pacjentek.

Zaproponowane zmiany w projekcie programu lekowego B.128FM (umożliwiają czasowe zawieszenie udziału w programie z powodu ciąży), nie będą generowały dodatkowych kosztów z perspektywy płatnika publicznego. Ograniczenia omówiono w Raporcie Analitycznym.

Podsumowanie

Zmiany w PL B.128.FM. rozszerzają zakres decyzji pozostawionych lekarzowi prowadzącemu oraz Zespołowi Koordynującemu, oraz dają większą elastyczność w doborze badań diagnostycznych wykonywanych na etapie kwalifikacji pacjentów do udziału w programie lekowym. Wprowadzono także techniczny zapis, umożliwiający zawieszanie pacjentek w programie na czas ciąży i karmienia. Pozostałe zmiany nie wpływają na sam proces leczenia w ramach PL, a ich charakter jest redakcyjny, porządkujący i ujednolicający zapisy.

Warto podkreślić, że z uwagi na przewlekły charakter leczenia w AHP, przerwanie leczenia (np. z powodu ciąży) w dłuższej perspektywie może prowadzić do wznowienia ekspresji ALAS1, a tym samym do wzrostu poziomu ALA i PBG. W konsekwencji może dojść do nawrotu ataków porfirii. Wprowadzenie zapisów do PL umożliwiających czasowe zawieszenie udziału w programie z powodu ciąży, nie generuje dodatkowych kosztów leczenia, natomiast może przyczynić się do obniżenia kosztów co najmniej z perspektywy świadczeniodawcy, ponieważ nie ma konieczności ponownego przeprowadzania pełnej kwalifikacji, w tym badań określonych w kryteriach włączenia. Takie rozwiązanie może usprawnić proces administracyjny oraz skrócić czas ponownego rozpoczęcia leczenia pacjentek w programie. Niezależnie od powyższego należy pamiętać, że brak jest danych klinicznych co do skutków

długotrwałego zawieszenia terapii Givlaari, w tym wpływu przerwania leczenia na skuteczność po jego wznowieniu. Ponadto jak wskazano w Raporcie Analitycznym projekt PL nie zawiera jednoznacznej definicji „kryteriów przedłużenia leczenia” w przypadku pacjentek zawieszonych na okres ciąży/karmienia piersią, co może budzić wątpliwości interpretacyjne i wydaje się zasadnym doprecyzowanie w tym zakresie przez Zespół Koordynujący.

Prezes Agencji, mając na względzie opinię Rady Przejrzystości, odnalezione dowody naukowe oraz opinię eksperta klinicznego, a także wyniki przeprowadzonych analiz uznaje, że kierunek zaproponowanych zmian w PL B.128.FM. jest właściwy i uważa wprowadzenie zmian za zasadne.

Z wyrazami szacunku

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/