



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opracowanie dotyczące oceny 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)”**

opracowanie nr OT.422.0.41.2025

Data ukończenia: 6 sierpnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., 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).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Alnylam Netherlands B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., 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).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Alnylam Netherlands B.V.)

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: (nie dotyczy).

Wykaz wybranych skrótów

AAR	Roczny wskaźnik napadów (ang. annualised attack rate)
ADP	Porfiria z niedoborem dehidrazy kwasu aminolewulinowego (ang. aminolevulinic acid dehydratase (ALAD)-deficient porphyria),
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHP	Ostra porfiria wątrobowa (ang. acute hepatic porphyria)
AIP	Ostra przerywana porfiria (ang. acute intermittent porphyria)
ALA	Kwas aminolewulinowy
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
eGFR	Współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
GalNAc	N-acetylogalaktozamina
GGN / ULN	Górna granica normy
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B
HCP	Dziedziczna koproporfiria (ang. hereditary coproporphyria)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności)
HMBS	Syntaza hydroksymetylbilanu (ang. hydroxymethylbilane synthase)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany(ang. international normalized ratio)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
PBG	Porfobilinogen
PL	Program lekowy
TBL	Bilirubina całkowita
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
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	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 (ang. variegata porphyria)
ZK	Zespół Koordynacyjny

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o zleceniu.....	5
2.	Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1.	Korespondencja w sprawie	6
2.2.	Zmiany w programie lekowym B.128.FM	6
3.	Problem decyzyjny.....	10
3.1.	Problem zdrowotny	10
4.	Opinie ekspertów klinicznych	12
5.	Ocena zmian w PL B.128.FM	14
6.	Wpływ na wydatki płatnika publicznego.....	28
6.1.	Aktualne wydatki płatnika publicznego	28
6.2.	Założenia.....	28
6.3.	Wyniki analizy wpływu na budżet	29
7.	Źródła.....	30
8.	Załączniki.....	31
8.1.	Aktualnie obowiązujący program lekowy B.128.FM. LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ PORFIRIĘ WĄTROBOWĄ (AHP) U DOROSŁYCH I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 12 LAT (ICD-10: E80.2)	31
8.2.	Projekt proponowanego 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).....	34

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

27 marca 2025 r.
PLR2.4504.1058.2024.DG

Pełna nazwa ocenianego problemu (z pisma zlecającego):

Ocena 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)”

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- ☒ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna: giwosyran sodowy

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.), pismem znak: PLR2.4504.1058.2024.DG (data wpływu do Agencji: 27.03.2025), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia 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)”

W zleceniu MZ zawarto dodatkową prośbę o szczególną analizę w ramach materiałów analitycznych zasadności zaproponowanych zmian w kryteriach kwalifikacji i wyłączenia, wprowadzonych do programu z badania klinicznego przy tworzeniu programu dla tej technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności, w odniesieniu do ewentualnego rozszerzenia populacji pacjentów leczonej w ramach programu lekowego.

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono komentarz analityków do proponowanych zmian w programie lekowym, a także proponowaną zmianę zestawiono z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi i treścią ChPL. Przedstawiono również informacje dotyczące liczebności analizowanej populacji i wpływu zmian na budżet.

2.2. Zmiany w programie lekowym B.128.FM

Poniżej przedstawiono zakres zmian w załączonym wraz ze zleceniem MZ proponowanym projekcie 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)”. Opis projektu programu lekowego oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

Zmiany ogólne:

1. Wprowadzono zmiany w kryteriach kwalifikacji do programu, m.in. dodano zapis „adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii” oraz zapis „brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)” – zmiana nie wpływa na proces leczenia w ramach PL;
2. Zmodyfikowano zapis dot. kwalifikacji do PL pacjentów, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii poprzez dodanie informacji: „za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku” – standaryzacja ogólnych zapisów w PL, zmiana nie wpływa na proces leczenia w ramach PL;
3. Usunięto kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu, a w ich miejsce dodano zapis „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” – usunięte przeciwwskazania zawierają się w nowych kryteriach kwalifikacji i wyłączenia, nowe zapisy dot. ciąży i karmienia wprowadzają możliwość czasowego zawieszenia udziału w PL, pozostałe zmiany nie wpływają na proces leczenia w ramach PL;
4. Zmieniono zapis dot. czasu trwania leczenia z „Leczenie powinno trwać do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub braku skuteczności terapii” na „Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.” - zmiany wprowadziły mniej precyzyjną definicję zakończenia leczenia, warunkując decyzją lekarza lub ZK;
5. Wprowadzono zmiany w kryteriach wyłączenia z programu: usunięto m.in. zapisy „eGFR <15ml/min/1,73m² przy zastosowaniu wzoru MDRD”, „zakażenie HIV, HCV lub HBV”, „zapalenie trzustki”, a dodano zapisy „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.

Wprowadzone zmiany mają charakter redakcyjny i porządkujący. Ujednolicają zapisy, rozszerzają zakres decyzji pozostawionych lekarzowi prowadzącemu lub Zespołowi Koordynującemu, oraz umożliwiają większą elastyczność w badaniach przeprowadzanych na etapie kwalifikacji pacjentów do programu.

Dodatkowo wprowadzono techniczny zapis, umożliwiający zawieszanie pacjenta w programie na czas ciąży i karmienia. Pozostałe zmiany nie wpływają na sam proces leczenia w ramach programu lekowego.

W poniższej tabeli wyszczególniono zmiany zaproponowane w zapisach projektu programu lekowego w odniesieniu do aktualnie obowiązującego programu lekowego.

Tabela 1. Podsumowanie zmian w PL B.128.FM.

Obszar	Opis zmiany
ŚWIADCZENIOBIORCY	
Kryteria kwalifikacji	• Dodano zapis „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.” oraz wskazano, że w ramach programu lekowego udostępnia się terapię: giwosyranem sodowym zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. • Dodano następujące kryteria: • adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii • brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) • Zmodyfikowano zapis dot. kwalifikacji do PL pacjentów, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii poprzez dodanie informacji: „za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku”. • Usunięto kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu: „Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu: • ALT >2×GGN, • bilirubina całkowita (TBL)>1,5×GGN (dla pacjentów z zespołem Gilberta TBL>2xGGN), • INR>1,5 (dla pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe INR>3,5); • eGFR <15ml/min/1,73m2 przy zastosowaniu wzoru MDRD; • reakcje alergiczne na oligonukleotyd lub GalNAc w wywiadzie; • nietolerancja iniekcji podskórnych w wywiadzie; • aktywne zakażenie HIV lub potwierdzone obecne lub przewlekłe zakażenie HCV lub HBV; • ciąża lub planowanie ciąży w trakcie leczenia; • karmienie piersią; • każdy stan który w opinii lekarza sprawiłby, że pacjent mógłby nie przyjąć odpowiedniej dawki lub który mógłby zakłócać zgodność, bezpieczeństwo pacjenta lub udział pacjenta w programie (np. nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych, ale także niestabilne zaburzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, nerek lub zaburzenia psychiatryczne niezwiązane z porfirią, zidentyfikowane na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych lub wywiadu medycznego); • nawracające zapalenie trzustki lub ostre zapalenie trzustki w wywiadzie z aktywnością choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu; • 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)”, a w ich miejsce dodano zapis „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”.
Określenie czasu leczenia w programie	Zmieniono zapis „Leczenie powinno trwać do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub braku skuteczności terapii” na „Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.”
Kryteria wyłączenia	• Usunięto następujące kryteria: • eGFR <15ml/min/1,73m2 przy zastosowaniu wzoru MDRD; • zakażenie HIV, HCV lub HBV; • zapalenie trzustki; • nadwrażliwość na lek; • ciąża; • karmienie piersią. • Dodano następujące kryteria: • 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; • wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;

Obszar	Opis zmiany
	- okres ciąży lub karmienia piersią – zgodnie z aktualną ChPL; - brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	
Dawkowanie	Brak zmian.
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU	
Badania przy kwalifikacji	Brak zmian.
Monitorowanie leczenia	- Zmodyfikowano zapis dot. monitorowania leczenia wykonywanego co 12 miesięcy: z „Ocena skuteczności terapii” na „Pełna ocena skuteczności terapii”. - Doprecyzowano, że weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 12 miesięcy: „Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 12 miesięcy, w oparciu o w/w kryteria oraz ocenę stanu klinicznego pacjenta dokonywaną przez Zespół Koordynacyjny.”
Monitorowanie programu	Wprowadzono zmiany stylistyczne.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10: E80.2 - Porfirie inne.

Ostra porfiria wątrobowa (AHP ang. acute hepatic porphyria) to rodzina rzadkich, poważnych i silnie wycieńczających zaburzeń genetycznych syntezy hemu w wątrobie. AHP charakteryzuje się indukowaną ekspresją mRNA ALAS1, zwiększeniem przepływu do szlaku syntezy hemu i akumulacją neurotoksycznego kwasu aminolewulinowego (ALA) i porfobilinogenu (PBG) w ustawieniu mutacji genu "utruty funkcji" w dalszym łańcuchu.

Istnieją 4 podtypy AHP, z których każdy obejmuje defekt w innym enzymie szlaku hemu:

- ostra przerywana porfiria (AIP, ang. acute intermittent porphyria) wywołana mutacjami w syntazie hydroksymetylbilanu (HMBS, ang. hydroxymethylbilane synthase), znana również jako deaminaza porfobilinogenu;
- dziedziczna koproporfiria (HCP, ang. hereditary coproporphyria), spowodowana mutacjami oksydazy koproporfirynogenu;
- porfiria mieszana (VP, ang. variegated porphyria), wywołana mutacjami w oksydazie protoporfirynogenu;
- porfiria z niedoborem dehidrazy kwasu aminolewulinowego (ADP, ang. aminolevulinic acid dehydratase (ALAD)-deficient porphyria), spowodowana mutacjami w ALAD.

AIP jest najczęstszym podtypem AHP, stanowiącym około 80% wszystkich przypadków AHP.

Można dokonać klasyfikacji AIP pod względem ciężkości stanu choroby, wyrażonego poprzez liczbę napadów porfirii:

- bezobjawowa (choroba bez napadów),
- objawowa (od 1 do 4 napadów w ciągu roku),
- nawracająca (>4 napadów w ciągu roku).

Pacjenci z AHP mogą doświadczać obezwładniających, potencjalnie zagrażających życiu ataków neurowisceralnych i długotrwałych chorób współistniejących. Większość pacjentów z ciężkim AHP (5–10% wszystkich AHP) ma nawracające ataki (≥4 na rok). Ataki trwają zwykle od 5 do 7 dni, choć niektórzy pacjenci doświadczają ataków trwających nawet kilka tygodni lub dłużej.

Podczas ataków pacjenci odczuwają silny, unieruchamiający ból neurowisceralny brzucha, pleców i kończyn, któremu zwykle towarzyszy zmęczenie, nudności i szereg objawów klinicznych wynikających z uszkodzenia układu nerwowego, w tym osłabienie ruchowe i zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego (np. ciężkie nadciśnienie tętnicze, tachykardia, pocenie się), a do 20% ostrych napadów, napady padaczkowe.

Początek objawów chorobowych zwykle rozpoczyna się po okresie dojrzewania, przy czym kobiety (około 80%) chorują częściej niż mężczyźni. Ataki są często wywoływane przez czynniki egzogenne tj. leki (zwłaszcza barbiturany, sulfonamidy i hydantoiny), stres, hormony, ograniczenie kalorii oraz infekcje. U kobiet ataki mogą wystąpić w okolicach cyklu miesięczkowego z powodu zmian hormonalnych w tym czasie.

Wielu pacjentów z AHP pozostaje nierozpoznanych przez lata. Średni czas do rozpoznania wynosi 15 lat, do czego przyczynia się rzadkość schorzenia i występowanie niespecyficznych objawów (np. rozlany ból brzucha i nudności), którym nie zawsze towarzyszą nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym lub rutynowych badaniach laboratoryjnych.

Podczas ataków objawy kliniczne i ból są często tak silne, że większość pacjentów wymaga hospitalizacji w celu leczenia. Przewlekły ból wymaga regularnego podawania opioidów u wielu pacjentów. Długotrwałe powikłania i choroby współistniejące z AHP obejmują: przewlekłą chorobę nerek, depresję, lęk, nadciśnienie, nieodwracalną neuropatię, czasami prowadzącą do porażenia czterokończynowego oraz choroby wątroby. Aktywność choroby negatywnie wpływa na jakość życia i funkcjonowanie fizyczne. Ze względu na nieprzewidywalność i nasilenie objawów porfirii wielu pacjentów jest niezdolnych do pracy lub uczęszczania do szkoły.

Oczekiwana długość przeżycia u pacjentów z porfirią nie odbiega od standardowej długości życia, jeżeli uda się zapobiec ostrym atakom. Jednak osoby z ostrą porfirią wątrobową są narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, przewlekłej choroby nerek i raka wątrobowokomórkowego, co może doprowadzić do skrócenia przeżycia. Schorzenia te można skutecznie leczyć, dlatego tacy pacjenci powinni być poddawani regularnym badaniom przesiewowym (przynajmniej raz na 6 miesięcy) pod kątem rozwoju tych powikłań, które należy leczyć i kontrolować. Nieleczone ostre ataki porfirii mogą zagrażać życiu.

Nierozpoznany lub nieleczony, ostry atak porfirii wiąże się ze śmiertelnością sięgającą 10%. Ogólnie ostry atak jest zdarzeniem potencjalnie zagrażającym życiu, ze śmiertelnością do 5% (ogółem, wszystkie przypadki bez względu na rozpoznanie i leczenie), które wymaga szybkiej interwencji terapeutycznej, aby zapobiec powikłaniom, takim jak paraliż, niewydolność oddechowa, śpiączka i śmierć.

Pomimo prawidłowego leczenia w ~1% napadów AIP dochodzi do zgonu wskutek zaburzeń elektrolitowych, zaburzeń rytmu serca, powikłań wentylacji mechanicznej, zakażeń lub niewydolności nerek. Szybkość ustępowania objawów napadu zależy od stopnia uszkodzenia nerwów. Jeśli leczenie rozpoczęto szybko, objawy ustępują zwykle w ciągu kilku dni. Następstwa ciężkiej neuropatii ruchowej utrzymują się przez miesiące, a nawet lata.

Źródło: Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 007/2020.
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_007.pdf

4. Opinie ekspertów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono opinię eksperta klinicznego, prof. dr hab. med. Jerzego Windygi - Przewodniczącego Zespołu Koordynacyjnego, dotyczącej liczebności populacji pacjentów w wieku od 12 lat z udokumentowaną ostrą porfirią wątrobową, spełniającą wszystkie kryteria kwalifikacji z projektu programu lekowego B.128.FM.

Tabela 2. Opinia eksperta klinicznego – epidemiologia

Epidemiologia	
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Źródło
Spełniających wszystkie kryteria programu - do 3-6/ rok	Dane szacunkowe oparte na doświadczenia ośrodka

W tabeli poniżej przedstawiono opinię prof. Jerzego Windygi dot. najlepszego sposobu oceny skuteczności terapii finansowanej w ramach programu lekowego (giwosyran sodowy).

Tabela 3. Opinia eksperta klinicznego – najlepszy sposób oceny skuteczności terapii finansowanej w ramach programu lekowego (giwosyran sodowy)

Punkt końcowy	Minimalna istotna klinicznie różnica
Zmniejszenie ilości zaostrzeń (AAR) i zmniejszenie stosowania Human Hemin. Zmniejszenie wydalania PBG i ALA.	Co najmniej o 50%.

W tabeli poniżej przedstawiono opinię eksperta klinicznego dotyczącą rozwiązań systemowych dla pacjentów z AHP leczonych w ramach PL B.128.FM.

Tabela 4. Opinia eksperta klinicznego – rozwiązania systemowe dla pacjentów z AHP w ramach programu lekowego B.128.FM

Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.
a. Umożliwienie dostępu do opieki ambulatoryjnej (Poradnie dla Chorych na Porfirię) z dostępem do badań biochemicznych umożliwiłoby łatwiejszą identyfikację pacjentów z zaostrzeniami AIP, którzy z powodu podejrzenia zaostrzeń są leczeni w miejscu zamieszkania bez kontroli wydalania PBG i ALA. b. Stosowanie ocenianej technologii nie wiąże się z problemami.

W tabeli poniżej przedstawiono uwagi prof. Jerzego Windygi do projektu programu lekowego.

Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych – uwagi do projektu programu lekowego

Część programu	Uwagi do proponowanego programu lekowego
Kryteria kwalifikacji	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. Możliwość czasowego zawieszenia udziału w programie w związku z bardzo dobrą skutecznością leczenia i możliwością łatwego powrotu do stosowania leczenia w przypadku nawrotu zaostrzeń (niepublikowane doświadczenia ośrodka francuskiego)
Kryteria wyłączenia	Oparcie się na wytycznych z chpl oraz ocenie całokształtu leczenia (skuteczność kliniczna, działania niepożądane, współpraca z pacjentem, dane dotyczące bezpieczeństwa i monitorowania leczenia zawarte w pojawiających się publikacjach) przez zespół koordynujący jest dobrym rozwiązaniem. Uelastycznienie kryteriów ułatwi stosowanie leku i pozwoli na lepsze dla pacjenta reagowanie w sytuacjach granicznych (np. na czasowe wstrzymanie podawania leku w przypadku np. pogorszenia czynności wątroby i ponowne jego włączenia w zmniejszonej dawce).

W tabeli poniżej przedstawiono pozostałe dowody naukowe wskazane przez eksperta klinicznego.

Tabela 6. Opinia eksperta klinicznego – pozostałe dowody naukowe

Dowody naukowe
1. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stölzel U, Phillips JD, Kauppinen R, Langendonk JG, Desnick RJ, Deybach JC, Bonkovsky HL, Parker C, Naik H, Badminton M, Stein PE, Minder E, Windyga J, Bruha R, Cappellini MD, Sardh E, Harper P, Sandberg S, Aarsand AK, Andersen J, Alegre F, Ivanova A, Talbi N, Chan A, Querbess W, Ko J, Penz C, Liu S, Lin T, Simon A, Anderson KE. <i>Hepatology</i>. 2020 May;71(5):1546-1558. doi: 10.1002/hep.30936.
2. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, Bissell DM, Bonkovsky HL, Windyga J, Anderson KE, Parker C, Silver SM, Keel SB, Wang JD, Stein PE, Harper P, Vassiliou D, Wang B, Phillips J, Ivanova A, Langendonk JG, Kauppinen R, Minder E, Horie Y, Penz C, Chen J, Liu S, Ko JJ, Sweetser MT, Garg P, Vaishnav A, Kim JB, Simon AR, Gouya L; ENVISION Investigators. <i>N Engl J Med</i>. 2020 Jun 11;382(24):2289-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1913147
3. German Real-World Experience of Patients with Diverse Features of Acute Intermittent Porphyria Treated with Givosiran. Kubisch I, Wohmann N, Wissniowski TT, Stauch T, Oettel L, Diehl-Wiesenecker E, Somasundaram R, Stölzel U. <i>J Clin Med</i>. 2024 Nov 11;13(22):6779. doi: 10.3390/jcm13226779
4. Patient experience with acute hepatic porphyria before and after long-term givosiran treatment in a qualitative interview study. Naik H, Brown M, Meninger S, Lombardelli S. <i>Mol Genet Metab Rep</i>. 2024 Dec 20;42:101174. doi: 10.1016/j.ymgmr.2024.101174.
5. Ozaki, N., Goto, Y., Fujii, N. et al. Efficacy and safety of givosiran in Japanese patients with acute hepatic porphyria: clinical findings from an expanded access study. <i>Sci Rep</i> 15, 15321 (2025).

Technologie opcjonalne:

Prof. Jerzy Windyga wskazał, że „Nie ma takich technologii w zapobieganiu atakom w AIP. Brak leczenia nie jest alternatywą.”

5. Ocena zmian w PL B.128.FM

W załączonym do zlecenia MZ projekcie 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)” zaproponowano zmiany dotyczące kryteriów kwalifikacji i wyłączenia z programu oraz okresu trwania leczenia.

W przypadku **kryteriów kwalifikacji** dodano następujące punkty:

- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii
- brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Usunięto kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do PL, natomiast zostały one ujęte w kryteriach wyłączenia, w zmienionej, bardziej uogólnionej postaci.

Zmodyfikowano zapis dot. kwalifikacji do PL pacjentów, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii poprzez dodanie informacji: „za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku” oraz dodano możliwość ponownego włączenia pacjentek, bez konieczności ponownej kwalifikacji, które zostały wyłączone wcześniej z programu w związku z ciążą albo laktacją.

Ponadto dodano informację, że 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.

W przypadku **kryteriów wyłączenia** usunięto następujące punkty:

- eGFR <15ml/min/1,73m² przy zastosowaniu wzoru MDRD;
- zakażenie HIV, HCV lub HBV;
- zapalenie trzustki;
- nadwrażliwość na lek;
- ciąża;
- karmienie piersią.

A w ich miejsce dodano:

- 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 lub Zespołu prowadzącego Koordynującego mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy;
- wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;
- okres ciąży lub karmienia piersią – zgodnie z aktualną ChPL;
- brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.

Nowe sformułowania obejmują usunięte wcześniej podpunkty, natomiast w szerszym ujęciu.

W rozdziale dotyczącym **czasu leczenia w programie** dokonano zmiany z „Leczenie powinno trwać do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub braku skuteczności terapii” na „Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.”

W rozdziałach dotyczących **dawkowania** i **badań przy kwalifikacji** nie dokonano zmian.

W zakresie **monitorowania leczenia** i **monitorowania programu** wprowadzono zmiany stylistyczne.

Charakterystyka produktu leczniczego

▪ Givlaari (giwosyran sodowy)

Według zapisów ChPL (data ostatniej aktualizacji: 08.05.2025), produkt leczniczy Givlaari (giwosyran sodowy) jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (AHP, ang. acute hepatic porphyria) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

W ChPL wskazano na ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z podtypami AHP innymi niż AIP [koproporfiria dziedziczna (HCP, ang. hereditary coproporphyria), porfiria mieszana (VP, ang. variegated porphyria) oraz porfiria z niedoboru dehydratazy ALA (ADP, ang. ALA dehydratase-deficient porphyria)].

W przypadku kryteriów włączenia do PL ChPL nie odnosi się do populacji pacjentów z: aktywną chorobą, z co najmniej 2 atakami porfirii wymagającymi hospitalizacji lub podania heminy w warunkach szpitalnych w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu; gotowością do przestrzegania wymogów związanych z kontrolą urodzeń w okresie leczenia; adekwatną wydolnością narządową określoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiających w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; udokumentowaną diagnozą ostrej porfirii wątrobowej na podstawie poziomu PGB / ALA, i obecności genetycznych mutacji w genie związanym z ostrą porfirią wątrobową (AHP) / cech klinicznych pacjenta i diagnostycznych kryteriów biochemicznych wskazujących na AHP. Nie odnosi się również do sposobu udokumentowania ostrej porfirii wątrobowej na podstawie poziomu PGB / ALA, i obecności genetycznych mutacji w genie związanym z ostrą porfirią wątrobową (AHP) / cech klinicznych pacjenta i diagnostycznych kryteriów biochemicznych wskazujących na AHP.

W odniesieniu do zapisów projektu PL, umożliwiających tymczasowe zawieszenie udziału pacjentek związane z ciążą lub laktacją, ChPL wskazuje na brak danych lub ograniczone dane dot. stosowania giwosyranu u kobiet w ciąży, natomiast stosowanie giwosyranu można rozważać, uwzględniając oczekiwane korzyści dla zdrowia kobiety i potencjalne zagrożenia dla płodu. W przypadku stosowania produktu leczniczego Givlaari podczas karmienia piersią nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt, natomiast należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Givlaari, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Givosiran jest terapią RNA, która działa poprzez hamowanie ekspresji mRNA enzymu ALAS1 w wątrobie. Efektem tego jest zmniejszenie produkcji toksycznych metabolitów - kwasu aminolewulinowego (ALA) i porfobilinogenu (PBG), kluczowych czynników przyczynowych napadów i innych objawów chorobowych AHP. Działanie terapeutyczne polega na długotrwałym obniżeniu poziomu tych metabolitów, co przekłada się na zmniejszenie częstości i nasilenia ataków choroby oraz poprawę jakości życia pacjentów.

Zapisy ChPL uwzględniają możliwość zawieszenia lub wstrzymania leczenia w jedynie w sytuacji wzrostu aktywności aminotransferaz: „Wstrzymanie lub odstawienie leczenia należy rozważyć w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego wzrostu aktywności aminotransferaz. W przypadku późniejszego zmniejszenia aktywności aminotransferaz można rozważyć wznowienie leczenia w dawce 1,25 mg/kg mc. po jego wstrzymaniu (patrz punkt 4.2). Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zmniejszonej dawki są ograniczone, zwłaszcza u pacjentów, u których wcześniej wystąpił wzrost aktywności aminotransferaz”.

Biorąc pod uwagę przewlekły charakter leczenia w AHP („Leczenie powinno trwać do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub braku skuteczności terapii”), przerwanie leczenia w dłuższym czasie (np. z powodu ciąży) będzie prowadziło do wznowienia ekspresji ALAS1, co skutkuje ponownym wzrostem poziomu ALA i PBG. W konsekwencji może dojść do nawrotu ataków porfirii. Należy podkreślić, że brak jest danych klinicznych co do skutków długotrwałego zawieszenia w tym wpływu przerwania leczenia na skuteczność po jego wznowieniu.

ChPL nie odnosi się do pozostałych zmian w kryteriach kwalifikacji do PL.

ChPL nie definiuje czasu leczenia w PL.

W przypadku kryteriów wyłączenia z PL zarówno w projekcie PL, jak i w ChPL wskazano, iż przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Givlaari jest ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Do dodanego w projekcie PL podpunktu „okres ciąży lub karmienia piersią – zgodnie z aktualną ChPL” odniesiono się w kryteriach kwalifikacji.

W ChPL wskazano również, że produkt leczniczy Givlaari nie był badany u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zgodnie z projektem PL kryterium wyłączenia z programu były klinicznie istotne podwyższenie wartości w wynikach badań czynności wątroby zgodnie z oceną lekarza prowadzącego.

ChPL nie odnosi się do pozostałych zmian w kryteriach wyłączenia.

Źródło: ChPL Givlaari

Opinie ekspertów

W trakcie prac wystąpiono o opinie do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 opinię, prof. dr hab. med. Jerzego Windygi - Przewodniczącego Zespołu Koordynacyjnego, dotyczącą uwag do projektu programu lekowego, które zostały przedstawione w rozdz. 4. niniejszego opracowania.

Ekspert wskazał liczbę pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego po modyfikacji kryteriów kwalifikacji i wyłączenia na 3-6/ rok.

Ekspert kliniczny wskazał najlepszy sposób oceny skuteczności givosyranu – „Zmniejszenie ilości zaostrzeń (AAR) i zmniejszenie stosowania Human Hemin. Zmniejszenie wydalania PBG i ALA”, o co najmniej 50%.

Ekspert przedstawił możliwe rozwiązanie systemowe dla pacjentów z AHP w PL B.128.FM, tj. umożliwienie dostępu do opieki ambulatoryjnej z dostępem do badań biochemicznych. Wskazał również, że stosowanie ocenianej technologii nie wiąże się z problemami.

W zakresie kryteriów kwalifikacji prof. Jerzy Windyga wskazał, iż „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”.

W zakresie kryteriów wyłączenia ekspert wskazał, że oparcie programu o wytyczne z ChPL i ocena całokształtu leczenia przez ZK jest dobrym rozwiązaniem, które ułatwi stosowanie leku i pozwoli na lepsze reagowanie w sytuacjach granicznych.

Dowody naukowe

W dniu 22.07.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto rok 2020, tj. do opracowania włączano badania opublikowane po dacie rejestracji produktu leczniczego Givlaari.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań:

Populacja: pacjenci z porfirią wątrobową w wieku ≥ 12 lat.

Interwencja: givosyran.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

Typ badań: wykluczano serie i opisy przypadków, abstrakty konferencyjne.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

Do analizy włączono:

- 1 podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie RCT III fazy ENVISION (wraz z fazą przedłużoną OLE), w którym losowo przydzielono pacjentów z objawami ostrej porfirii wątrobowej do otrzymywania przez 6 miesięcy miesięcznych iniekcji podskórnych givosiranu (2,5 mg na kilogram masy ciała) lub placebo;
- 1 badanie RWD (Kubisch 2024) przeprowadzone w populacji pacjentów z AIP, leczonych givosyranem;
- 1 otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie rozszerzonego dostępu (Ozaki 2025), przeprowadzone w populacji pacjentów z AHP, leczonych givosyranem. Pacjenci byli nowo włączani do badania i nie otrzymywali wcześniej givosiranu, lub zostali włączeni do badania po uczestnictwie w globalnym, wieloośrodkowym badaniu fazy III (ENVISION).

Ponadto ekspert kliniczny jako jedno ze źródeł wskazał badanie EXPLORE, natomiast nie spełniło ono kryteriów włączenia do analizy (brak interwencji – givosyranu).

ENVISION

W kryteriach włączenia do badania nie odnaleziono informacji o znajdujących się w projekcie PL następujących kryteriach kwalifikacji:

- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Nie odnaleziono również informacji o ponownym włączaniu pacjentek po okresie ciąży/laktacji oraz braku kwalifikacji do PL pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych tego leku.

Informacje te, z wyjątkiem ponownego włączenia do PL pacjentek po okresie ciąży/laktacji, zawierają się jednak w kryteriach wyłączenia z badania.

Kryteria wyłączenia z badania były zgodne z projektem PL, z wyjątkiem:

- kryterium dot. braku skuteczności leczenia;
- kryterium dot. znacznej progresji choroby pojawiająca się pomimo leczenia.

Z badania wyłączano pacjentki w okresie ciąży/karmienia piersią.

W badaniu ENVISION czas leczenia givosyranem wynosił 6 msc., a następnie 29 msc. w otwartym przedłużeniu badania (ang. Open-label extension, OLE). W projekcie PL wskazano natomiast, że „leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.”

Kubisch 2024

W badaniu brak kryteriów włączenia, które odnosiłyby się do zmian w projekcie PL oraz brak odniesienia do kryteriów wyłączenia.

Średni czas trwania leczenia wynosił 30 msc. (od 3 do 68 msc.)

Ozaki 2025

Zapisy projektu PL są bardziej szczegółowe niż kryteria włączenia do badania pod względem diagnostyki ostrej porfirii wątrobowej.

W kryteriach włączenia do badania nie odnaleziono informacji o znajdujących się w projekcie PL następujących kryteriach kwalifikacji:

- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Nie odnaleziono również informacji o ponownym włączaniu pacjentek po okresie ciąży/laktacji oraz braku kwalifikacji do PL pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych tego leku.

Informacje te, z wyjątkiem ponownego włączenia do PL pacjentek po okresie ciąży/laktacji, zawierają się jednak w kryteriach wyłączenia z badania.

Kryteria wyłączenia z badania były zgodne z projektem PL, z wyjątkiem:

- kryterium dot. braku skuteczności leczenia;
- kryterium dot. znacznej progresji choroby pojawiającej się pomimo leczenia.

Zapisy w kryteriach wyłączenia z badania nie pozwalają na włączenie kobiet w okresie ciąży/laktacji.

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”.

Czas leczenia w badaniu wynosił ok. 11 msc. Do badania włączano również pacjentów, którzy ukończyli badanie ENVISION (6 msc. + 29 msc.).

Wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.06.2025 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty opublikowane po 2020 r. (data rejestracji produktu leczniczego Givlaari), zawierające rekomendacje

dotyczące terapii pacjentów z porfirią wątrobową - kanadyjskie wytyczne Idiaquez 2024, wytyczne Moghe 2023 i wytyczne Wang 2023.

Kryteria kwalifikacji

W odniesieniu do zapisów projektu PL, umożliwiających tymczasowe zawieszenie udziału pacjentek związane z ciążą lub laktacją, w wytycznych wskazano na brak wystarczających danych dot. bezpieczeństwa stosowania givosyranu u pacjentek w okresie ciąży.

Wytyczne nie odnoszą się do pozostałych zmian w kryteriach kwalifikacji.

W wytycznych brak odniesienia do zmian w kryteriach wyłączenia z PL.

W wytycznych brak odniesienia do zmian w czasie leczenia w PL.

Proponowane zmiany zapisu programu lekowego w zestawieniu z ChPL, wybranymi rekomendacjami klinicznym i odnalezionymi badaniami zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Ocena zmian ogólnych w opisie programu B.128.FM

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
ŚWIADCZENIOBIORCY		
Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. 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. W ramach programu lekowego udostępnia się terapię: 1) <i>giwosyranem sodowym</i> zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. 1. Kryteria kwalifikacji 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:	• Dodano zapis „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.” oraz wskazano, że w ramach programu lekowego udostępnia się terapię: giwosyranem sodowym zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. • Dodano następujące kryteria: • adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii • brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) • Zmodyfikowano zapis dot. kwalifikacji do PL pacjentów, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii poprzez dodanie informacji: „za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku”. • Usunięto kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu: „Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu: • ALT $> 2 \times$ GGN, • bilirubina całkowita (TBL) $> 1,5 \times$ GGN (dla pacjentów z zespołem Gilberta TBL $> 2 \times$ GGN), • INR $> 1,5$ (dla pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe INR $> 3,5$); • eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ przy zastosowaniu wzoru MDRD;	ChPL Kryteria kwalifikacji do PL są węższe niż wynikają z zapisów ChPL Givlaari (giwosyran sodowy). Według zapisów ChPL Givlaari, lek ten jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (AHP, ang. acute hepatic porphyria) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. W ChPL wskazano na ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z podtypami AHP innymi niż AIP [koproporfiria dziedziczna (HCP, ang. hereditary coproporphyria), porfiria mieszana (VP, ang. variegated porphyria) oraz porfiria z niedoboru dehydratazy ALA (ADP, ang. ALA dehydratase-deficient porphyria)]. W zapisach projektu programu lekowego populację zawężono do pacjentów z: • aktywną chorobą, z co najmniej 2 atakami porfirii wymagającymi hospitalizacji lub podania heminy w warunkach szpitalnych w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu; • gotowością do przestrzegania wymogów związanych z kontrolą urodzeń w okresie leczenia; • adekwatną wydolnością narządową określoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; • udokumentowaną diagnozą ostrej porfirii wątrobowej na podstawie poziomu PGB / ALA, i obecności genetycznych mutacji w genie związanym z ostrą porfirią wątrobową (AHP) / cech klinicznych pacjenta i diagnostycznych kryteriów biochemicznych wskazujących na AHP. ChPL nie odnosi się do tych punktów. Nie odnosi się również do sposobu udokumentowania ostrej porfirii wątrobowej na podstawie poziomu PGB / ALA, i obecności genetycznych mutacji w genie związanym z ostrą porfirią wątrobową (AHP) / cech klinicznych pacjenta i diagnostycznych kryteriów biochemicznych wskazujących na AHP, co widnieje w zapisach PL. W odniesieniu do zapisów projektu PL, umożliwiających tymczasowe zawieszenie udziału pacjentek związane z ciążą lub laktacją, ChPL wskazuje: „Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania giwosyranu u kobiet w ciąży. (...) Stosowanie tego produktu leczniczego w okresie ciąży można rozważać, uwzględniając oczekiwane korzyści dla zdrowia kobiety i potencjalne zagrożenia dla płodu.” i „(...) Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. (...) Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Givlaari, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.” Wytyczne kliniczne W kanadyjskich wytycznych <i>Idiaquez 2024</i> wskazano warianty genetyczne i niedobory enzymatyczne w ostrych porfiriach wątrobowych, spójne z projektem PL – mutacje w genach HMBS, CPOX, PPOX lub ALAD. Wskazano również, że oznaczenie ALA/PGB i porfiryn w moczu jest niezbędne do potwierdzenia biochemicznego rozpoznania ostrej porfirii wątrobowej (zapis zgodny z PL). W odniesieniu do zapisów projektu PL, umożliwiających tymczasowe zawieszenie udziału pacjentek związane z ciążą lub laktacją, w wytycznych wskazano na brak wystarczających danych dot. bezpieczeństwa stosowania giwosyranu u pacjentek w okresie ciąży.

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
– AIP: mutacja w genie <i>HMBS</i>, – HCP: mutacja w genie <i>CPOX</i>, – VP: mutacja w genie <i>PPOX</i>, – ADP: mutacja w genach homozygotycznych lub złożonych genów heterozygotycznych <i>ALAD</i>, 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; 5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Do programu włączane są pacjentki, bez	• reakcje alergiczne na oligonukleotydy lub GalNAc w wywiadzie; • nietolerancja iniekcji podskórnych w wywiadzie; • aktywne zakażenie HIV lub potwierdzone obecne lub przewlekłe zakażenie HCV lub HBV; • ciąża lub planowanie ciąży w trakcie leczenia; • karmienie piersią; • każdy stan który w opinii lekarza sprawiłby, że pacjent mógłby nie przyjąć odpowiedniej dawki lub który mógłby zakłócać zgodność, bezpieczeństwo pacjenta lub udział pacjenta w programie (np. nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych, ale także niestabilne zaburzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, nerek lub zaburzenia psychiatryczne niezwiązane z porfirią, zidentyfikowane na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych lub wywiadu medycznego); • nawracające zapalenie trzustki lub ostre zapalenie trzustki w wywiadzie z aktywnością choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu; • wcześniejsze leczenie givosyranem sodowym (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni givosyranem sodowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego)", a w ich miejsce dodano zapis „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	Brak odniesienia do pozostałych zmian w PL. <u>W wytycznych Wang 2023</u> wskazano ALA i PGB jako kluczowe markery przy diagnozie porfirii wątrobowej oraz zalecono wykonywanie badań genetycznych w celu określenia konkretnego typu porfirii poprzez sekwencjonowanie genów <i>ALAD</i>, <i>HMBS</i>, <i>CPOX</i> i <i>PPOX</i>. W wytycznych wskazano, że powinno się rozważyć włączenie profilaktycznej terapii heminą lub givosyranu w warunkach ambulatoryjnych u pacjentów z nawracającymi atakami (≥4 rocznie), co jest spójne z zapisami projektu PL (≥2 ataki porfirii w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją). W odniesieniu do zapisów projektu PL, umożliwiających tymczasowe zawieszenie udziału pacjentek związane z ciążą lub laktacją, w wytycznych wskazano, że z uwagi na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa, givosyranu nie należy stosować u kobiet w ciąży ani planujących ciążę. <u>W wytycznych Moghe 2023</u> brak odniesienia do zmian w PL. Badania: ENVISION: Pacjent musiał spełnić następujące kryteria: 1. Wiek ≥12 lat. 2. Udokumentowane rozpoznanie AIP, HCP, VP lub ADP w oparciu o cechy kliniczne (np. ostre ataki bólu brzucha, pleców, klatki piersiowej, kończyn i/lub bólu kończyn), co najmniej 1 udokumentowana wartość PBG lub ALA w moczu lub osoczu ≥4× górna granica normy (ULN) w ciągu ostatniego roku przed lub w trakcie badania przesiewowego, oraz jedno z poniższych: • Udokumentowana obecność mutacji w genie związanym z porfirią, zdefiniowana jako jakiegokolwiek z poniższych: a) AIP: mutacja w genie syntazy hydroksymetylobilanu [(HMBS; zwanym również genem deaminazy porfobilinogenu (PBGD)); b) HCP: mutacja w genie oksydazy koproporfirynogenu (CPOX); c) VP: mutacja w genie oksydazy protoporfirynogenu (PPOX); d) ADP: mutacja w genach dehydratazy kwasu aminolewulinowego (ALAD) w postaci homozygotycznej lub złożonej heterozygotycznej; • LUB, jeśli wyniki badań genetycznych pacjenta nie wykazują mutacji w genie związanym z porfirią (<5% przypadków), pacjent może kwalifikować się do badania, jeśli spełnia zarówno kryteria kliniczne, jak i biochemiczne zgodne z AHP. 3. Aktywna choroba, z co najmniej 2 atakami porfirii wymagającymi hospitalizacji, pilnej wizyty medycznej lub leczenia heminą dożylną w domu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym. 4. Gotowość do zaprzestania i/lub nieinicjowania profilaktycznego stosowania heminy w momencie badania przesiewowego i przez czas trwania badania. 5. Odpowiedni dostęp żylny, umożliwiający pobranie próbki do badania, zgodnie z oceną badacza. 6. Gotowość do przestrzegania wymagań dotyczących antykoncepcji w trakcie badania. 7. Gotowość i zdolność do przestrzegania wymogów badania oraz do dostarczenia pisemnej świadomej zgody według obowiązujących przepisów lokalnych i krajowych. W przypadku pacjentów niepełnoletnich wymagana jest pisemna zgoda opiekuna prawnego oraz jeżeli wymagają tego przepisy lokalne, krajowe i standardy instytucjonalne, zgoda pacjenta. Punkty 1-4 projektu PL są zgodne z kryteriami włączenia do badania ENVISION. W kryteriach włączenia do badania nie odnaleziono informacji o adekwatnej wydolności narządowej, braku przeciwwskazań do zastosowania leku (punkty 5-6 projektu PL). Nie odnaleziono również informacji

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
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.	albo laktacją i które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia”.	o ponownym włączaniu pacjentek po okresie ciąży/laktacji oraz braku kwalifikacji do PL pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych tego leku. Informacje te, z wyjątkiem ponownego włączenia do PL pacjentek po okresie ciąży/laktacji, zawierają się jednak w kryteriach wyłączenia z badania. <u>Kubisch 2024:</u> Do badania włączano pacjentów ≥ 18 lat z rozpoznaniem AHP potwierdzonym przez lekarza specjalistę, poziomem ALA i PBG w moczu $\geq 4 \times$ ULN oraz objawami wywołanymi przez porfirię. Pacjentów podzielono na 4 grupy: • Grupa 1 - ≤ 3 ataki w ciągu 12-miesięcznego okresu w ciągu ostatnich 2 lat • Grupa 2 - długotrwałe, przewlekłe objawy porfirii, bez ataku w ostatnich 2 latach, oraz stosunek PBG/kreatyniny $\geq 4 \times$ ULN • Grupa 3 – pacjenci otrzymywali regularne wlewy heminy • Grupa 4 - ≥ 4 ataki w 12 miesięcy, w ciągu ostatnich 2 lat. W badaniu brak kryteriów włączenia, które odnosiłyby się do zmian w projekcie PL. <u>Ozaki 2025:</u> Populacja badana obejmowała pacjentów w wieku powyżej 12 lat z rozpoznaniem jednego z czterech typów AHP, tj. AIP, HCP, VP lub ADP. Pacjenci z AHP kwalifikowali się do włączenia do badania, jeśli spełniali wszystkie poniższe kryteria: 1. Udokumentowane rozpoznanie AIP, HCP, VP lub ADP; 2. Odpowiedni dostęp żylny do pobierania próbek do badań, w ocenie badacza; 3. Zdolność do zrozumienia, gotowość i możliwość przestrzegania wymagań badania oraz dostarczenia pisemnej świadomej zgody. W przypadku pacjentów niepełnoletnich, opiekun prawny musi wyrazić świadomą zgodę, a pacjent powinien wyrazić zgodę na udział zgodnie z lokalnymi wymaganiami. Zapisy projektu PL są bardziej szczegółowe niż kryteria włączenia do badania pod względem diagnostyki ostrej porfirii wątrobowej. W kryteriach włączenia do badania nie odnaleziono informacji o adekwatnej wydolności narządowej i braku przeciwwskazań do zastosowania leku (punkty 5-6 projektu PL). Nie odnaleziono również informacji o ponownym włączaniu pacjentek po okresie ciąży/laktacji oraz braku kwalifikacji do PL pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych tego leku. Informacje te, z wyjątkiem ponownego włączenia do PL pacjentek po okresie ciąży/laktacji, zawierają się jednak w kryteriach wyłączenia z badania.
2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.	Zmieniono zapis „Leczenie powinno trwać do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub braku skuteczności terapii” na „Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.”	<u>ChPL</u> Nie definiuje. <u>Wytyczne kliniczne</u> Brak odniesienia. <u>Badania:</u> <u>ENVISION:</u> 6 msc., a następnie 29 msc. w otwartym przedłużeniu badania (ang. Open-label extension, OLE). <u>Kubisch 2024:</u> Średni czas trwania leczenia wynosił 30 msc. (od 3 do 68 msc.) <u>Ozaki 2025:</u>

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
		Ok. 11 msc. Do badania włączano również pacjentów, którzy ukończyli badanie ENVISION (6 msc. + 29 msc.).
3. Kryteria wyłączenia z programu 1) brak skuteczności leczenia stwierdzony przez Zespół Koordynacyjny na podstawie punktu a) albo b) poniżej; a) brak odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako wzrost PBG i ALA w moczu w porównaniu z poziomem wyjściowym po 6 miesiącach leczenia miesięcznymi iniekcjami zgodnie z ChPL; b) brak odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako wzrost PBG i ALA w moczu w porównaniu z poziomem wyjściowym po 12 miesiącach leczenia miesięcznymi iniekcjami zgodnie z ChPL; 2) klinicznie istotne podwyższenie wartości w wynikach badań czynności wątroby zgodnie z oceną lekarza prowadzącego; 3) znaczna progresja choroby pojawiająca się pomimo leczenia; 4) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 5) obecność chorób lub stanów klinicznych, które w ocenie lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynującego mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy; 6) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 7) okres ciąży lub karmienia piersią –	- Usunięto następujące kryteria: - eGFR <15ml/min/1,73m² przy zastosowaniu wzoru MDRD; - zakażenie HIV, HCV lub HBV; - zapalenie trzustki; - nadwrażliwość na lek; - cięża; - karmienie piersią. - Dodano następujące kryteria: - 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 lub Zespołu prowadzącego Koordynującego mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy; - wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; - okres ciąży lub karmienia piersią – zgodnie z aktualną ChPL; - brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.	ChPL Zarówno w projekcie PL, jak i w ChPL wskazano, iż przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Givlaari jest ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Do podpunktu 7 (okres ciąży lub karmienia piersią – zgodnie z aktualną ChPL) odniesiono się w kryteriach kwalifikacji. W ChPL wskazano, że w przypadku łagodnych zaburzeń czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki, natomiast produkt leczniczy Givlaari nie był badany u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zgodnie z projektem PL kryterium wyłączenia z programu były klinicznie istotne podwyższenie wartości w wynikach badań czynności wątroby zgodnie z oceną lekarza prowadzącego. Brak odniesienia w ChPL do pozostałych kryteriów wyłączenia. Wytyczne kliniczne Brak odniesienia. Badania: ENVISION: Wyłączano pacjentów spełniających następujące kryteria: 1. Jakakolwiek z poniższych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych stwierdzonych podczas kwalifikacji: - Aminotransferaza alaninowa (ALT) >2 × górna granica normy (ULN); - Bilirubina całkowita >1,5 × ULN. Pacjenci z podwyższoną bilirubiną całkowitą związaną z zespołem Gilberta są kwalifikowani, jeśli bilirubina całkowita jest <2 × ULN; - INR (International Normalized Ratio) >1,5 (dopuszczalne INR <3,5 u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, np. warfarynę). 2. Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR) <30 ml/min/1,73 m ² , obliczone przy użyciu wzoru MDRD (ang. Modification of Diet in Renal Disease). 3. Pacjent na aktywnej liście oczekujących na przeszczep wątroby lub planowany przeszczep w trakcie zaślepionej fazy badania. 4. Wielolekowa alergia lub reakcja alergiczna na oligonukleotyd/N-acetylogalaktozaminę (GalNAc). 5. Nietolerancja iniekcji podskórnych. 6. Aktywne zakażenie HIV, objawy wskazujące na obecne lub przewlekłe WZW typu C (HCV)/typu B (HBV). 7. Aktualne uczestnictwo w innym badaniu z użyciem eksperymentalnego urządzenia/leku, lub czas krótszy niż 30 dni/5 okresów półtrwania (w zależności, co jest dłuższe) od zakończenia udziału w innym badaniu z użyciem eksperymentalnego urządzenia/leku, lub przyjmowanie innych substancji badanych. 8. Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania. 9. Jakikolwiek stan (np. problem zdrowotny lub nadużywanie alkoholu czy substancji psychoaktywnych), który w opinii badacza uniemożliwiałby kwalifikację pacjenta do podania dawki lub mógłby wpłynąć na zgodność z protokołem badania, bezpieczeństwo pacjenta i/lub uczestnictwo pacjenta w 6-miesięcznym okresie leczenia w badaniu. Dotyczy to istotnych,

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
zgodnie z aktualną ChPL; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		aktywnych i słabo kontrolowanych (niestabilnych) schorzeń sercowo-naczyniowych, neurologicznych, gastroenterologicznych, endokrynologicznych, nerkowych lub psychiatrycznych niezwiązanych z porfirią, zidentyfikowanych na podstawie istotnych nieprawidłowości laboratoryjnych lub wywiadu medycznego. 10. Nawracające zapalenie trzustki lub ostre zapalenie trzustki z aktywnością choroby w ciągu 12 miesięcy przed kwalifikacją 11. Planowana poważna operacja w ciągu pierwszych 6 miesięcy badania. 12. Poważna infekcja w ciągu miesiąca przed kwalifikacją. 13. Rozpoznanie nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed kwalifikacją, z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka szyjki macicy in situ lub raka przewodowego piersi, które zostały skutecznie wyleczone. Ponadto w protokole badania wskazano, że badacz lub osoba przez niego wyznaczona może przerwać podawanie leku pacjentowi, jeśli pacjent: • Znacząco narusza protokół badania. • Wystąpią u niego poważne zdarzenia niepożądanego (SAE) związane z leczeniem lub wystąpi u niego nieakceptowalne działanie niepożądane (AE). • Zajdzie w ciążę. • Nie przestrzega zaleconego schematu leczenia. Zapisy projektu PL, z wyjątkiem pkt. 1 i 3 (brak w kryteriach wyłączenia z badania), są zgodne z kryteriami wyłączenia z badania ENVISION. 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” <u>Kubisch 2024:</u> Brak odniesienia. <u>Ozaki 2025:</u> Pacjenci zostali wykluczeni z badania, jeśli spełniali którekolwiek z poniższych kryteriów: 1. Jakiegokolwiek z następujących wyników badań laboratoryjnych podczas kwalifikacji: • Aminotransferaza alaninowa (ALT) >2×górna granica normy (ULN); • Całkowita bilirubina (TBL) >1,5×ULN. Pacjenci z podwyższoną TBL wtórną do udokumentowanego zespołu Gilberta byli kwalifikowani, jeśli TBL była <2×ULN; 2. Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) <15 ml/min/1,73 m² według wzoru MDRD (ang. Modification of Diet in Renal Disease) lub wzoru Schwartza. 2. Aktualne uczestnictwo w innym badaniu z użyciem eksperymentalnego urządzenia/leku, lub czas krótszy niż 30 dni/5 okresów półtrwania (w zależności, co jest dłuższe) od zakończenia udziału w innym badaniu z użyciem eksperymentalnego urządzenia/leku, lub przyjmowanie innych substancji badanych. 3. Znajdowanie się na aktywnej liście oczekujących na przeszczep wątroby. 4. Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, potwierdzone wcześniejszymi badaniami serologicznymi. 5. Zakażenie wirusem ludzkiego niedoboru odporności (HIV).

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
		6. Wywiad wskazujący na liczne alergie lekowe lub reakcję alergiczną na oligonukleotyd lub N-acetylogalaktozaminę. 7. Wywiad wskazujący na nietolerancję iniekcji podskórnych. 8. Jakikolwiek stan (np. problem zdrowotny, nadużywanie alkoholu lub substancji), który – w opinii badacza – dyskwalifikowałby pacjenta z przyjmowania leku lub mógłby wpłynąć na zgodność z protokołem badania/bezpieczeństwo pacjenta. Stany te obejmowały istotne, aktywne i słabo kontrolowane (niestabilne) schorzenia układu sercowo-naczyniowego, neurologiczne, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, nerkowe lub psychiatryczne niezwiązane z porfirią, zidentyfikowane na podstawie kluczowych nieprawidłowości laboratoryjnych lub wywiadu medycznego. 9. Rozpoznanie nowotworu złośliwego w ciągu dwóch lat przed kwalifikacją, z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka szyjki macicy in situ lub skutecznie leczonego raka przewodowego piersi. 10. Ciąża lub karmienie piersią. Zapisy projektu PL, z wyjątkiem pkt. 1 i 3, są zgodne z kryteriami wyłączenia z badania. Zapisy w kryteriach wyłączenia z badania nie pozwalają na włączenie kobiet w okresie ciąży/laktacji. 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”
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE		
1. Dawkowanie Maksymalna dawka giwosyranu sodowego wynosi 2,5 mg/kg m.c. raz na miesiąc we wstrzyknięciu podskórnym wg zasad opisanych w ChPL.	Brak zmian.	Nie analizowano.
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU		
1. Badania przy kwalifikacji 1) badanie przedmiotowe, w tym masa ciała, wzrost, BMI, ECOG, ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca; 2) badania laboratoryjne: a) pełna morfologia krwi ze wzorem odsetkowym, b) badania biochemiczne (sód, potas, mocznik, fosforany, kreatynina i eGFR, albumina, kwas moczowy, wapń, białko całkowite, glukoza, stężenie jonów chlorkowych, lipaza, amylaza, ferrytyna), c) badania czynności wątroby: AspAT, ALAT, ALP, bilirubina (całkowita)	Brak zmian.	Nie analizowano.

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
i bezpośrednia), d) koagulogram: czas protrombinowy (PT), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), ocena D-dimerów, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR); 3) badanie ogólne moczu; 4) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – oznaczenie beta hCG (gonadotropina kosmówkowa) w moczu lub krwi; 5) ALA i PBG w moczu; 6) badanie w kierunku HIV: test przesiewowy HIV Ag/Ab umożliwiający wykrycie antygenu p24 oraz przeciwciał anti-HIV 1/2, HBV HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA, i HCV (anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku HCV RNA); 7) ocena jakości życia mierzona w skali PCS SF-12.		
2. Monitorowanie leczenia 2.1. Raz na miesiąc: 1) pełna morfologia krwi ze wzorem odsetkowym; 2) badania biochemiczne (sód, potas, mocznik, kreatynina i eGFR, albumina, kwas moczowy, wapń, białko całkowite, glukoza, lipaza, amylaza, ferrytyna)- badania przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie raz na pół roku lub gdy są wskazania kliniczne; 3) badania czynności wątroby: AspAT, ALAT, ALP, bilirubina (całkowita i bezpośrednia) - przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie raz na pół roku lub gdy są wskazania kliniczne; 4) badania krzepliwości krwi: czas	Wprowadzono zmiany stylistyczne.	Nie analizowano.

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
protrombinowy (PT), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), ocena D-dimerów, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) - przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie raz na pół roku lub gdy są wskazania kliniczne. 2.2. Raz na 6 miesięcy: 1) Ocena jakości życia mierzona w skali PCS SF-12; 2) Poziom ALA i PBG w moczu. 2.3. Raz na rok: 1) Pełna ocena skuteczności terapii: a) roczny wskaźnik napadów porfirii (AAR) w postaci napadów wymagających hospitalizacji lub podania heminy w warunkach szpitalnych, b) liczba dni stosowania heminy rocznie, c) poziom ALA i PBG w moczu, d) jakość życia mierzona w skali PCS SF-12. Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 12 miesięcy, w oparciu o w/w kryteria oraz ocenę stanu klinicznego pacjenta dokonywaną przez Zespół Koordynacyjny.		
3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych,	Wprowadzono zmiany stylistyczne.	Nie analizowano.

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania
dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii (pkt. 2.3).; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.		

6. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

6.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego

Tabela 8. Rozliczone kwoty realizacji poszczególnych świadczeń w PL. B.128FM w latach 2021 – 2024 [mln PLN].

Świadczenie	2022	2023	2024	2025
GIVOSIRANUM - SC - PODSKÓRNICIE - 1 FIOL	14,46	32,97	40,95	8,94
diagnostyka w programie	0,00993	0,04639	0,06404	0,00378
przyjęcie pacjenta w celu wykonania programu i kwalifikacja do programu	0,08843	0,06072	0,06032	0,00134
Podsumowanie	14,56	33,09	41,07	8,94

źródło danych: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (dostęp 05.08.2025)

6.2. Założenia

Populacja

Tabela 9. Liczba pacjentów z rozpoznaniem E80.2 według ICD-10 oraz odsetek ciąż raportowanych u pacjentów z rozpoznaniem E80.2

Rok (zakres wieku)	Liczba pacjentów z rozpoznaniem E80.2 według ICD-10	Liczba pacjentów w ciąży z rozpoznaniem E80.2 według ICD-10	Odsetek ciąż wśród pacjentów z rozpoznaniem E80.2 według ICD-10
2019 ≥18	183	36	19,7%
2019 12-18	6	-	-
2020 ≥18	143	31	21,7%
2020 12-18	6	-	-
2021 ≥18	192	33	17,2%
2021 12-18	9	-	-
2022 ≥18	256	28	11%
2022 12-18	12	-	-
2023 ≥18	244	21	8,6%
2023 12-18	11	-	-
2024 ≥18	254	23	9,1%
2024 12-18	22	-	-
2025 ≥18	104	7	6,7%
2025 12-18	3	-	-

źródło danych: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (dostęp 05.08.2025)

*Liczba ciąż została oszacowana jako liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E80.2, u których w danym roku rozliczono hospitalizację z produktami JGP N01, N02, N03, N09, N11, N13;

Na podstawie danych NFZ analitycy Agencji oszacowali odsetek ciąż wśród pacjentów z rozpoznaniem E80.2 według ICD-10. Odsetek ten wyniósł od 6,7% do 19,7%, przyjmując okres za ostatnie trzy pełne lata (tj. 2022-2024), odsetek ten mieścił się w przedziale 8,6%-11%.

Tabela 10. Koszt refundacji substancji czynnej „GIVOSIRANUM” oraz liczba indywidualnych numerów PESEL, u których sprawozdano świadczenia „GIVOSIRANUM - SC - PODSKÓRNICIE - 1 FIOLE” w ramach PL B.128FM

Świadczenie	2022	2023	2024	2025
GIVOSIRANUM	15	19	22	21

źródło danych: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (dostęp 05.08.2025)

Na podstawie danych NFZ analitycy Agencji przeprowadzili estymację liczby pacjentów z rozpoznaniem E80.2 kwalifikujących się do PL B.128FM. w latach 2025-2027. Według obliczeń analityków Agencji populacja kwalifikująca się do PL B.128FM wyniesie 26, 29 i 33 pacjentów, odpowiednio w 2025 r., 2026 r. i 2027 r.

Do modelowania liczby pacjentów zastosowano regresję wielomianową. Analizę przeprowadzono przy użyciu programu Microsoft Excel, wykorzystując wbudowaną funkcję 'Linia trendu' na wykresie punktowym. Wartość $R^2 = 0,9932$.

Tabela 11. Estymacja populacji leczonej w ramach PL B128FM w latach 2025-2027.

Rok	Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.128FM	Prognoza AOTMiT
2022	15	15
2023	19	19
2024	22	22
2025	-	26
2026	-	29
2027	-	33

Biorąc pod uwagę predykcję pacjentów w programie lekowym na lata 2025-2027 oraz odsetek ciąż wśród pacjentem z rozpoznaniem E80.2 na poziomie 10%, w programie lekowym B.128FM liczba ciąż może dotyczyć około 3 pacjentek.

Analiza kryteriów wyłączenia oraz przeciwwskazań do włączenia do aktualnego programu lekowego B.128FM wskazuje, że pacjentki planujące ciążę, będące w ciąży lub karmiące piersią są wyłączone z udziału w programie. Zgodnie z obowiązującymi zapisami, po zakończeniu okresu laktacji możliwe jest ponowne włączenie tych pacjentek do programu pod warunkiem spełnienia kryteriów włączenia.

W świetle zmodyfikowanych zapisów projektu programu lekowego, które umożliwiają czasowe zawieszenie udziału w programie z powodu ciąży, należy podkreślić, że zmiana ta nie generuje dodatkowych kosztów leczenia. Co więcej, 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. Zgodnie z nowym brzmieniem: „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”

Takie rozwiązanie może usprawnić proces administracyjny oraz skrócić czas ponownego rozpoczęcia leczenia pacjentek w programie. Należy jednak zauważyć, że projekt programu lekowego nie zawiera jednoznacznej definicji „kryteriów przedłużenia leczenia”, co może budzić wątpliwości interpretacyjne i wymaga doprecyzowania.

6.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Zaproponowane zmiany w projekcie programu lekowego B.128FM, nie będą generowały dodatkowych kosztów z perspektywy płatnika publicznego.

7. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Balwani 2020	Balwani M., Sardh E., Ventura P., et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyrria. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Jun 11;382(24):2289-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1913147. PMID: 32521132
Wang 2022	Wang B., Ventura P., Takase K.I., et al. Disease burden in patients with acute hepatic porphyria: experience from the phase 3 ENVISION study. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2022 Aug 26;17(1):327. doi: 10.1186/s13023-022-02463-x. PMID: 36028858; PMCID: PMC9419398
Balwani 2020 suppl	Supplementary Appendix. Balwani M., Sardh E., Ventura P., et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. <i>N Engl J Med</i> 2020;382:2289-301. DOI: 10.1056/NEJMoa1913147
Balwani 2020 protocol	Protocol. Balwani M., Sardh E., Ventura P., et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. <i>N Engl J Med</i> 2020;382:2289-301. DOI: 10.1056/NEJMoa1913147
Kuter 2023	Kuter D.J., Bonkovsky H.L., Monroy S., et al. ENVISION Investigators. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial. <i>J Hepatol.</i> 2023 Nov;79(5):1150-1158. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.013. Epub 2023 Jul 20. PMID: 37479139
Lee 2024	Lee M.J., Kuo H.C., Chou L.N., et al. A randomized, placebo-controlled study of givosiran in patients with acute hepatic porphyrias (ENVISION): Final (36-month) analysis of the Taiwan Cohort. <i>J Formos Med Assoc.</i> 2024 Jun;123(6):679-686. doi: 10.1016/j.jfma.2023.10.016. Epub 2023 Dec 2. PMID: 38044204
Naik 2025	Naik H., Brown M., Meninger S., et al. Patient experience with acute hepatic porphyria before and after long-term givosiran treatment in a qualitative interview study. <i>Mol Genet Metab Rep.</i> 2024 Dec 20;42:101174. doi: 10.1016/j.ymgmr.2024.101174. PMID: 39811158; PMCID: PMC11731774
Sardh 2024	Sardh E., Balwani M., Rees D.C., et al. Long-term follow-up of givosiran treatment in patients with acute intermittent porphyria from a phase 1/2, 48-month open-label extension study. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2024 Oct 3;19(1):365. doi: 10.1186/s13023-024-03284-w. PMID: 39363243; PMCID: PMC11448181.
Ventura 2022	Ventura P, Bonkovsky HL, Gouya L, et al. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study. <i>Liver Int.</i> 2022 Jan;42(1):161-172. doi: 10.1111/liv.15090. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34717041; PMCID: PMC9299194
Kubisch 2024	Kubisch I., Wohmann N., Wissniowski T.T., et al. German Real-World Experience of Patients with Diverse Features of Acute Intermittent Porphyria Treated with Givosiran. <i>J Clin Med.</i> 2024 Nov 11;13(22):6779. doi: 10.3390/jcm13226779. PMID: 39597922; PMCID: PMC11594983
Ozaki 2025	Ozaki N., Goto Y., Fujii N., et al. Efficacy and safety of givosiran in Japanese patients with acute hepatic porphyria: clinical findings from an expanded access study. <i>Sci Rep.</i> 2025 May 2;15(1):15321. doi: 10.1038/s41598-025-99526-3. PMID: 40312531; PMCID: PMC12045942
Ozaki 2025 suppl	Supplementary Methods. Ozaki N., Goto Y., Fujii N., et al. Efficacy and safety of givosiran in Japanese patients with acute hepatic porphyria: clinical findings from an expanded access study. <i>Sci Rep.</i> 2025 May 2;15(1):15321. doi: 10.1038/s41598-025-99526-3. PMID: 40312531; PMCID: PMC12045942

Rekomendacje kliniczne

Idiaquez 2024	Idiaquez J.F., Khandelwal A., Nassar B.A., et al. Canadian guidance for diagnosis and management of acute hepatic porphyrias. <i>Clinical Biochemistry</i> 131-132 (2024) 110792. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2024.110792
Wang 2023	Wang B., Bonkovsky H.L., Lim J.K., Balwani M. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Acute Hepatic Porphyrias: Expert Review. <i>Gastroenterology</i> 2023;164:484–491. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.11.034
Moghe 2023	Moghe A., Dickey A., Erwin A., et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for diagnosis and management with real-world examples. <i>Mol Genet Metab.</i> 2023 Nov;140(3):107670. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107670

Pozostałe publikacje

ChPL Givlaari	Charakterystyka Produktu Leczniczego
---------------	--------------------------------------

8. Załączniki

8.1. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.128.FM. LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ PORFIRIĘ WĄTROBOWĄ (AHP) U DOROSŁYCH I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 12 LAT (ICD-10: E80.2)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji 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 <i>HMBS</i>, – HCP: mutacja w genie <i>CPOX</i>, – VP: mutacja w genie <i>PPOX</i>, – 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	1. Dawkowanie Maksymalna dawka giwosyranu sodowego wynosi 2,5 mg/kg m.c. raz na miesiąc we wstrzyknięciu podskórnym wg zasad opisanych w ChPL.	1. Badania przy kwalifikacji 1) badanie przedmiotowe, w tym masa ciała, wzrost, BMI, ECOG, ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca; 2) badania laboratoryjne: a) pełna morfologia krwi ze wzorem odsetkowym, b) badania biochemiczne (sód, potas, mocznik, fosforany, kreatynina i eGFR, albumina, kwas moczowy, wapń, białko całkowite, glukoza, stężenie jonów chlorkowych, lipaza, amylaza, ferrytyna), c) badania czynności wątroby: AspAT, ALAT, ALP, bilirubina (całkowita i bezpośrednia), d) koagulogram: czas protrombinowy (PT), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), ocena D-dimerów, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR); 3) badanie ogólne moczu; 4) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – oznaczenie beta hCG (gonadotropina kosmówkowa) w moczu lub krwi; 5) ALA i PBG w moczu; 6) badanie w kierunku HIV: test przesiewowy HIV Ag/Ab umożliwiający wykrycie antygeny p24 oraz przeciwciał anti-HIV 1/2, HBV HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA, i HCV (anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku HCV RNA); 7) ocena jakości życia mierzona w skali PCS SF-12. 2. Monitorowanie leczenia 2.1. Raz na miesiąc: 1) pełna morfologia krwi ze wzorem odsetkowym; 2) badania biochemiczne (sód, potas, mocznik, kreatynina i eGFR, albumina, kwas moczowy, wapń, białko całkowite, glukoza, lipaza, amylaza, ferrytyna)- badania przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie

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. 11. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu: 1) ALT >2×GGN, 2) bilirubina całkowita (TBL)>1,5×GGN (dla pacjentów z zespołem Gilberta TBL>2×GGN), 3) INR>1,5 (dla pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe INR>3,5); 4) eGFR <15ml/min/1,73m² przy zastosowaniu wzoru MDRD; 5) reakcje alergiczne na oligonukleotyd lub GalNAc w wywiadzie; 6) nietolerancja iniekcji podskórnych w wywiadzie; 7) aktywne zakażenie HIV lub potwierdzone obecne lub przewlekłe zakażenie HCV lub HBV; 8) ciąża lub planowanie ciąży w trakcie leczenia; 9) karmienie piersią; 10) każdy stan który w opinii lekarza sprawiłby, że pacjent mógłby nie przyjąć odpowiedniej dawki lub który mógłby zakłócać zgodność, bezpieczeństwo pacjenta lub udział pacjenta w programie (np. nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych, ale także niestabilne zaburzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, nerek lub zaburzenia psychiatryczne niezwiązane z porfirią, zidentyfikowane na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych lub wywiadu medycznego); 11) nawracające zapalenie trzustki lub ostre zapalenie trzustki w wywiadzie z aktywnością choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do		raz na pół roku lub gdy są wskazania kliniczne; 3) badania czynności wątroby: AspAT, ALAT, ALP, bilirubina (całkowita i bezpośrednia)- przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie raz na pół roku lub gdy są wskazania kliniczne; 4) badania krzepliwości krwi: czas protrombinowy (PT), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), ocena D-dimerów, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) - przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie raz na pół roku lub gdy są wskazania kliniczne. 11.2. Raz na 6 miesięcy: 1) Ocena jakości życia mierzona w skali PCS SF-12; 2) Poziom ALA i PBG w moczu. 11.3. Raz na rok: 1) Ocena skuteczności terapii: a) roczny wskaźnik napadów porfirii (AAR) w postaci napadów wymagających hospitalizacji lub podania heminy w warunkach szpitalnych, b) liczba dni stosowania heminy rocznie, c) poziom ALA i PBG w moczu, d) jakość życia mierzona w skali PCS SF-12. Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o w/w kryteria oraz ocenę stanu klinicznego pacjenta dokonywaną przez Zespół Koordynacyjny. 3. Monitorowanie programu 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia. 2) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii (pkt. 2.3). 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

programu; 12) 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). 3. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie powinno trwać do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub braku skuteczności terapii. 4. Kryteria wyłączenia z programu 1) brak skuteczności leczenia stwierdzony przez Zespół Koordynacyjny na podstawie punktu a) albo b) poniżej; a) brak odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako wzrost PBG i ALA w moczu w porównaniu z poziomem wyjściowym po 6 miesiącach leczenia miesięcznymi iniekcjami zgodnie z ChPL; b) brak odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako wzrost PBG i ALA w moczu w porównaniu z poziomem wyjściowym po 12 miesiącach leczenia miesięcznymi iniekcjami zgodnie z ChPL; 2) klinicznie istotne podwyższenie wartości w wynikach badań czynności wątroby zgodnie z oceną lekarza prowadzącego; 3) eGFR <15ml/min/1,73m² przy zastosowaniu wzoru MDRD; 4) zakażenie HIV, HCV lub HBV; 5) zapalenie trzustki; 6) nadwrażliwość na lek; 7) ciąża; 8) karmienie piersią.		
--	--	--

8.2. Projekt proponowanego 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)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. 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. W ramach programu lekowego udostępnia się terapię: 2) <i>givosyranem sodowym</i> zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. 1. Kryteria kwalifikacji 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	1. Dawkowanie Maksymalna dawka givosyranu sodowego wynosi 2,5 mg/kg m.c. raz na miesiąc we wstrzyknięciu podskórnym wg zasad opisanych w ChPL.	1. Badania przy kwalifikacji 1) badanie przedmiotowe, w tym masa ciała, wzrost, BMI, ECOG, ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca; 2) badania laboratoryjne: a) pełna morfologia krwi ze wzorem odsetkowym, b) badania biochemiczne (sód, potas, mocznik, fosforany, kreatynina i eGFR, albumina, kwas moczowy, wapń, białko całkowite, glukoza, stężenie jonów chlorkowych, lipaza, amylaza, ferrytyna), c) badania czynności wątroby: AspAT, ALAT, ALP, bilirubina (całkowita i bezpośrednia), d) koagulogram: czas protrombinowy (PT), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), ocena D-dimerów, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR); 3) badanie ogólne moczu; 4) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – oznaczenie beta hCG (gonadotropina kosmówkowa) w moczu lub krwi; 5) ALA i PBG w moczu; 6) badanie w kierunku HIV: test przesiewowy HIV Ag/Ab umożliwiający wykrycie antygenu p24 oraz przeciwciał anti-HIV 1/2, HBV HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA, i HCV (anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku HCV RNA); 7) ocena jakości życia mierzona w skali PCS SF-12. 2. Monitorowanie leczenia 2.1. Raz na miesiąc: 1) pełna morfologia krwi ze wzorem odsetkowym; 2) badania biochemiczne (sód, potas, mocznik, kreatynina i eGFR,

z poniższych: – AIP: mutacja w genie <i>HMBS</i>, – HCP: mutacja w genie <i>CPOX</i>, – VP: mutacja w genie <i>PPOX</i>, – ADP: mutacja w genach homozygotycznych lub złożonych genów heterozygotycznych ALAD, b) cechy kliniczne pacjenta oraz diagnostyczne kryteria biochemiczne wskazujące na AHP, nawet jeżeli jeżeli 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; 5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 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. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji		albumina, kwas moczowy, wapń, białko całkowite, glukoza, lipaza, amylaza, ferrytyna)- badania przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie raz na pół roku lub gdy są wskazania kliniczne; 3) badania czynności wątroby: AspAT, ALAT, ALP, bilirubina (całkowita i bezpośrednia)- przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie raz na pół roku lub gdy są wskazania kliniczne; 4) badania krzepliwości krwi: czas protrombinowy (PT), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), ocena D-dimerów, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) - przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie raz na pół roku lub gdy są wskazania kliniczne. 2.2. Raz na 6 miesięcy: 1) Ocena jakości życia mierzona w skali PCS SF-12; 2) Poziom ALA i PBG w moczu. 2.3. Raz na rok: 1) Pełna ocena skuteczności terapii: a) roczny wskaźnik napadów porfirii (AAR) w postaci napadów wymagających hospitalizacji lub podania heminy w warunkach szpitalnych, b) liczba dni stosowania heminy rocznie, c) poziom ALA i PBG w moczu, d) jakość życia mierzona w skali PCS SF-12. Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 12 miesięcy, w oparciu o w/w kryteria oraz ocenę stanu klinicznego pacjenta dokonywaną przez Zespół Koordynacyjny. 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii (pkt. 2.3).; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
--	--	---

o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 12. Kryteria wyłączenia z programu 1) brak skuteczności leczenia stwierdzony przez Zespół Koordynacyjny na podstawie punktu a) albo b) poniżej; a) brak odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako wzrost PBG i ALA w moczu w porównaniu z poziomem wyjściowym po 6 miesiącach leczenia miesięcznymi iniekcjami zgodnie z ChPL; b) brak odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako wzrost PBG i ALA w moczu w porównaniu z poziomem wyjściowym po 12 miesiącach leczenia miesięcznymi iniekcjami zgodnie z ChPL; 2) klinicznie istotne podwyższenie wartości w wynikach badań czynności wątroby zgodnie z oceną lekarza prowadzącego; 3) znaczna progresja choroby pojawiająca się pomimo leczenia; 4) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 5) obecność chorób lub stanów klinicznych, które w ocenie lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynującego mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy; 6) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 7) okres ciąży lub karmienia piersią – zgodnie z aktualną ChPL; brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		
--	--	--