

---

# SPRAWOZDANIE Z PRZEBIEGU NEGOCJACJI REFUNDACYJNYCH

---

Produktu leczniczego **GIVLAARI** (*givosyran*),  
we wskazaniu:

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



WARSZAWA, 02 GRUDNIA 2021 ROKU

## Wstęp

Komisja Ekonomiczna przeprowadziła negocjacje w sprawie ustalenia warunków refundacji produktu leczniczego **Givlaari (givosyran)**, we wskazaniu *Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2)*.

Negocjacje odbyły się w dniach: 14.09.2021 r., 28.09.2021 r., 12.10.2021 r. oraz 25.10.2021 r. po przyjęciu Uchwały Komisji Ekonomicznej w sprawie negocjacji dodatkowych na podstawie art. 36 pkt 5 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Komisja działała kierując się zasadami gospodarności, rzetelności, obiektywizmu, legalizmu oraz równoważenia interesów świadczeniobiorców, wnioskodawców oraz płatnika świadczeń zdrowotnych. Pomimo przeprowadzenia trzech tur negocjacji i czwartej tury negocjacji dodatkowych nie osiągnięto porozumienia. Komisja Ekonomiczna podjęła negatywną uchwałę w zakresie rekomendacji objęcia refundacją produktu leczniczego **Givlaari (givosyran)** na warunkach proponowanych przez wnioskodawcę.

Uchwała Komisji Ekonomicznej została podjęta z uwzględnieniem:

1. opinii **Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 r.** w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności;
2. **opracowania analitycznego** oceny technologii w ramach **Funduszu Medycznego 007/2020 AOTMiT z 19 lutego 2021 r.** **Givlaari (givosyran)** we wskazaniu: *Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2)*;
3. maksymalnej i minimalnej CZN uzyskanej w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki – według danych złożonych we wniosku produkt nie był sprzedawany na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w okresie roku przed złożeniem dla wnioskowanej wielkości opakowania i dawki. Proponowana CZN we wniosku **159 215,68 zł** przy braku instrumentu dzielenia ryzyka (RSS);
4. maksymalnej i minimalnej CZN uzyskanej w poszczególnych krajach UE i EFTA w ramach finansowania ze środków publicznych w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki. We wniosku firma przekazała informacje o dostępności produktu w obrocie i refundacji zgodnie z ChPL-em w trzech krajach UE i EFTA: Belgia (CZN = **207 189,87 zł**, bez RSS), Luksemburg (CZN = **207 189,87 zł**, bez RSS) i Niemcy (CZN = **158 593,02 zł**, bez RSS). W trakcie procesu negocjacyjnego wnioskodawca uzupełnił informacje o uzyskaniu refundacji we Włoszech (CZN = **207 189,87 zł** z uzgodnionym instrumentem dzielenia ryzyka. W pozostałych krajach UE i EFTA produkt nie znajduje się w obrocie i nie podlega refundacji.
5. informacji o rabatach i upustach oraz porozumieniach cenowych w innych państwach UE i EFTA ujawnionych przez wnioskodawcę – we wniosku firma udzieliła informacji o braku RSS w Belgii, Luksemburgu i Niemczech, gdzie produkt był refundowany. W trakcie procesu negocjacyjnego wnioskodawca uzupełnił informacje o uzgodnieniu instrumentów dzielenia ryzyka we Włoszech. Wnioskodawca zarówno we wniosku jak i w trakcie procesu negocjacyjnego zaprzeczył istnieniu RSS w Belgii, istnienie którego KE ustaliła na podstawie informacji dostępnych KE z bazy EURIPID (dostępnej w domenie publicznej). Wnioskodawca nie wykazał zatem wystarczającej rzetelności w zakresie jakości przekazanej informacji (dotyczy braku RSS w Belgii).
6. kosztu terapii przy zastosowaniu wnioskowanego preparatu w porównaniu z innymi możliwymi do zastosowania w danym wskazaniu terapiami/technologiami medycznymi, w tym dostępnymi lub refundowanymi w Polsce;
7. wpływu na budżet płatnika publicznego po uwzględnieniu 5% marży hurtowej i 8% podatku od towarów i usług;
8. prognozy kosztowego uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca;

9. programu lekowego leczenia chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 18 lat celem realizacji wniosku AOTMiT z opracowania analitycznego nr 007/2020, tj. określenia populacji docelowej kryteriami kwalifikacyjnymi ściśle zgodnymi z populacją rzeczywistą badania ENVISION. Ustalenie kryteriów kwalifikacji w punkcie 1, podpunkt 1, - wiek  $\geq$  18 lat oraz usunięcie z kryteriów kwalifikacji punktu 1, podpunkt 1, litera b.

## Podstawowe informacje o technologii leczniczej <sup>1</sup>.

### CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy **Givlaari** (giwosyran, GIV) zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (AHP, ang. *acute hepatic porphyria*) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

Zalecana dawka produktu leczniczego **Givlaari** wynosi 2,5 mg/kg mc. raz na miesiąc we wstrzyknięciu podskórnym.

Produkt leczniczy **Givlaari** posiada status leku sierocego, nie jest stosowany w leczeniu przeciwnowotworowym (grupa ATC nie jest jeszcze przydzielona).

### OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Rozróżnia się 4 podtypy AHP - ostrą przerywaną porfirię (AIP), dziedziczną koproporfię, porfirię mieszaną oraz porfirię z niedoborem dehidrazy kwasu aminolewulinowego. Najczęściej występującym typem ostrej porfirii wątrobowej jest AIP, stanowiący około 80% wszystkich przypadków.

Pacjenci z AHP mogą doświadczać obezwładniających napadów neurowisceralnych. Ostry atak jest zdarzeniem potencjalnie zagrażającym życiu, ze śmiertelnością sięgającą 5% (*w przypadku braku leczenia – przypis własny*). W przypadku pomyślnego zapobiegania ostrym napadom porfirii, oczekiwana długość przeżycia u pacjentów z porfirią nie odbiega od standardowej długości życia. Osoby z AHP są narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, przewlekłej choroby nerek i raka wątrobowokomórkowego.

Większość pacjentów z ciężkim AHP ma nawracające, często wymagające hospitalizacji ataki ( $\geq$ 4 na rok), trwające zwykle od 5 do 7 dni (do nawet kilku tygodni lub dłużej).

Średni czas do rozpoznania AHP 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.

Dla Polski współczynnik chorobowości dla AIP i porfirii mieszanej (VP) wynosi odpowiednio 7,2 (95%CI: 3,6; 12,2) i 0,40 (95% CI: <0,1; 2,0) na milion mieszkańców.

Zgodnie z danymi orpha.net, w większości krajów europejskich chorobowość dla ostrych porfirii wątrobowych wynosi około 1 na 75 000 osób (co daje około 1,33 na 100 000 osób). 80% przypadków to kobiety, większość w wieku od 20 do 45 lat.

Szacuje się, że dla Europy współczynnik zapadalności wynosi 0,13 (95%CI: 0,11; 0,16) i 0,08 (95% CI: 0,06; 0,10) na milion osób, odpowiednio dla AIP i VP, natomiast dla Polski jest to odpowiednio: 0,16 (95% CI: 0,08; 0,27) i 0,01 (95% CI: <0,001; 0,05).

Wg danych dla Europy, wiek w momencie diagnozy podtypów AHP wynosi:

- AIP (mediana) - kobiety: 30 lat, mężczyźni: 41,5 lat, nawracająca AIP (mediana): kobiety: 36 lat, mężczyźni: 43,5 lat,
- VP (mediana) - kobiety: 40 lat, mężczyźni: 33,5 lat,
- HCP (mediana) - kobiety: 32,5 lat, mężczyźni: 38 lat.

---

<sup>1</sup> za opracowaniem analitycznym AOTMiT 007/2020)

W materiałach GBD brak dostępnych informacji nt. wskaźników niepełnosprawności oraz DALY dla ostrej porfirii wątrobowej.

Zidentyfikowano wytyczne *Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network 2017, British and Irish Porphyria Network* z 2013 roku – brak rekomendacji dla leczenia [giwosyranem](#), wytyczne zostały opublikowane przed dopuszczeniem do obrotu leku [Givlaari](#). Na stronie internetowej organizacji wskazuje się, że w przypadku pacjentów z nawracającymi napadami AIP, częściej niż 2 razy w roku i/lub z przewlekłymi objawami należy zaproponować udział w badaniu z zastosowaniem [giwosyranu](#). Podkreśla się, że u pacjentów z AIP z częstymi napadami, [giwosyran](#) okazał się wysoce skuteczny w zmniejszaniu liczby i ciężkości ostrych napadów oraz redukcji potrzeby hospitalizacji i podania heminy.

Wytyczne rekomendują stosowanie heminy w leczeniu ostrych napadów porfirii. Dopuszcza się profilaktyczne stosowanie heminy, przy czym dane dotyczące skuteczności profilaktycznego przyjmowania heminy są ograniczone. Wskazanie rejestracyjne obejmuje wyłącznie leczenie ostrych napadów porfirii. Długookresowe podawanie leku niesie ryzyko nadmiernego nagromadzenia żelaza w organizmie, a także zapalenń żył w przypadku infuzji w niedostatecznie dużym naczyniu. Przy wielokrotnym podaniu heminy istnieje wysokie ryzyko zakażeń w obrębie umieszczonych na stałe cewników żylnych. Celem leczenia [giwosyranem](#) jest zapobieganie ostrym napadom porfirii poprzez zmniejszenie stężenia w osoczu toksycznych metabolitów - kwasu aminolewulinowego (ALA) i porfobilinogenu (PBG). Giwosyran w mechanizmie interferencji RNA działa w hepatocytach na wcześniejszym etapie niż hemina, redukując tym samym ryzyko ataku porfirii. Analiza wytycznych postępowania w rozpatrywanym wskazaniu wskazuje na brak opcji terapeutycznych dla produktu leczniczego [Givlaari](#).

Hemina dostępna jest w ramach leczenia zamkniętego.

#### **WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ**

Szacowana populacja pacjentów z ostrą porfirią wątrobową w Polsce to 400–500 osób, przy zawężeniu do pacjentów z nawracającą postacią choroby: 50–65 osób.



Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego ENVISION, przyjęto model uwzględniający wpływ ilości napadów wymagających podania heminy na jakość życia.

Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywnotniego.

Tabela 2. Dane wejściowe do modelu z badania rejestracyjnego

Dane wejściowe do modelu		GIV (+ hemina)	Hemina
Mediana wieku wystąpienia choroby [lata]	Kobiet	36,0	36,0
	Mężczyzn	43,5	43,5
średni wiek (M i K)		40,0	40,0
Odsetek:	Kobiet	85%	85%
	Mężczyzn	15%	15%
Średnia waga pacjenta [kg]	wariant oczekiwany	70,0	70,0
	wariant alternatywny	66,8	66,8

Źródło: opracowanie własne AOTMIT.

Tabela 3. Dane wejściowe - jakość życia

Jakość życia	Stopień niepełnosprawności
<i>Faza terminalna raka wątroby spowodowana innymi przyczynami</i>	0,540
<i>Faza kontrolowana innych białaczek</i>	0,049
QoL w napadzie	
QoL bez napadu	

Źródło: opracowanie własne AOTMIT.

Niezaspokoiona potrzebe zdrowotna oszacowano jako utracone lata życia spowodowane choroba, które wniosły

Analiza ekonomiczna HAS 2020 zakładała: 20-letni horyzont czasowy, modelowanie w oparciu o model Markowa zakładający 4 stany zdrowia: stan śmierci oraz 3 stany oparte na nasileniu choroby (bezobjawowa, objawowa, nawracająca). Wyniki analiz (przy zaznaczeniu dużej niepewności): QALY: 4,13, LYG: 0,32, ICER: 870 537 EUR/QALY w 20-letnim horyzoncie czasowym.

Francuska agencja HAS wydała pozytywną rekomendację dla subpopulacji pacjentów  $\geq 18$  lat z AHP i czynną chorobą (co najmniej 2 napady porfirii wymagające hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub leczenia heminaż dożylną w domu w ciągu ostatnich 6 miesięcy) oraz negatywną rekomendację dla pacjentów w pozostałych

sytuacjach klinicznych objętych wskazaniem rejestracyjnym, a także u pacjentów w wieku od 12 do 18 lat, ze względu na brak danych.

G-BA / IQVIG wydało pozytywną rekomendację dla całej populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym.

Agencje NICE oraz Zorginstituut Nederland są w trakcie przygotowywania oceny (na dzień: 15.01.2021).

## Przygotowania do negocjacji

Przed przystąpieniem do negocjacji Komisja Ekonomiczna przeanalizowała cały dostępny materiał dotyczący sprawy, ze szczególnym uwzględnieniem skuteczności, bezpieczeństwa i warunków ekonomicznych, w tym dotyczący kosztów dostępnej, refundowanej już opcji terapeutycznej w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej.

1. Zapewnienie leczenia produktem leczniczym **Givlarii** pacjentów w wieku 18 lat i powyżej (zmiana brzmienia punktu 1, podpunkt 1 kryteria kwalifikacji z wiek  $\geq 12$  lat na brzmienie wiek  $\geq 18$  lat) jako realizacja wniosku AOTMiT z opracowania analitycznego oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego nr 007/2020 celem dostosowania populacji docelowej programu zgodnie z populacją rzeczywistą badania rejestracyjnego ENVISION (pacjenci włączenia do badania). Francuska Agencja HAS wydała pozytywną rekomendację dla subpopulacji pacjentów  $\leq 18$  lat z AHP i czynną chorobą oraz negatywną rekomendację dla pacjentów w pozostałych sytuacjach klinicznych objętych wskazaniem rejestracyjnym (usunięcie z kryteriów kwalifikacji programu punktu 1, podpunkt 1, litera b), a także u pacjentów w wieku od 12 do 18 lat ze względu na brak danych. Opis programu lekowego wskazany w projekcie opisu programu lekowego Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z implementacją ww. wniosków (zmiana brzmienia punktu 1, podpunkt 1 na wiek  $>$  niż 18 lat i usunięcie punkt 1, podpunkt 1, litera b).
2. Uzgodnienie sposobu oceny efektywności produktu leczniczego **Givlaari**, poprzez referencję do istotnych klinicznie punktów końcowych stanowiących kryteria efektywności w badaniach rejestracyjnych produktu ocenianych każdorazowo przed podaniem leku, w trakcie oceny lekarskiej wraz z ustaleniem poziomu PBG i ALA w moczu znormalizowanych do stężenia kreatyniny w moczu.
3. Uzyskanie efektywnego kosztu leczenia produktem **Givlaari** na poziomie zbliżonym do 3PKB na rok.
4. Przyjęcie, jako referencji cenowej terapii wynegocjowanych w ramach polskiego systemu refundacji, dla leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultra rzadkich.



5. Osiągnięcie rozsądnych (uzasadnionych) relacji uzyskiwanych efektów do ponoszonych przez płatnika publicznego kosztów, przy uwzględnieniu wysokości progu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca.

Propozycje Komisji Ekonomicznej stanowiły realizację przyjętej strategii negocjacyjnej, która wynikała zarówno z realizacji kryteriów wymienionych w art. 19 ust. 1 ustawy o refundacji (zgodnie z którymi mają być prowadzone negocjacje z wnioskodawcą), jak również realizacji obowiązku ustalenia w czasie negocjacji klinicznie istotnych punktów końcowych i ustalenia mechanizmów podziałów ryzyka opartych o wyniki kliniczne, zgodnie z art. 36 ust 3 ustawy o refundacji. Komisja Ekonomiczna poszukiwała porozumienia równoważącego interes Wnioskodawcy i płatnika publicznego, które konsumowałoby właściwości technologii i przesłanki strategii negocjacyjnej

W trakcie procesu negocjacyjnego Komisja uwzględniła również niepewności wskazane w *opracowaniu analitycznym oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 007/2020 AOTMIT z 19 lutego 2021 r.*

## Strategia realizowana przez zespoły negocjacyjne Komisji Ekonomicznej

Biorąc pod uwagę okoliczności opisane powyżej, wyniki przedstawionych badań klinicznych oraz zidentyfikowane obszary niepewności, przyjęto następujące założenia procesu negocjacyjnego:

1. Dążenie do zapewnienia leczenia produktem leczniczym **Givlaari** wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.
2. Uzgodnienie sposobu oceny efektywności produktu **Givlaari**, poprzez referencję do istotnych punktów klinicznych umożliwiających określenie instrumentów podziału ryzyka opartego na wynikach klinicznych.
3. Uzyskanie efektywnego kosztu leczenia produktem **Givlaari** dla pacjentów pozytywnie odpowiadających na leczenie.
4. Osiągnięcie racjonalnych, akceptowalnych i mieszczących się w granicach rozsądku relacji pomiędzy uzyskiwanymi efektami leczenia produktem **Givlaari** a ponoszonymi przez płatnika publicznego kosztami jego finansowania, przy uwzględnieniu wysokości progu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca.

Propozycje Komisji Ekonomicznej stanowiły realizację przyjętej strategii negocjacyjnej. Komisja Ekonomiczna poszukiwała porozumienia równoważącego interes Wnioskodawcy i płatnika publicznego, które godziłoby zalety ocenianej technologii i założenia strategii negocjacyjnej przyjętej przez KE.

## Negocjacje – ostatnia faza

## Propozycja Komisji Ekonomicznej (ostatnie negocjacje):

1. **CZN: 109 956,25 zł**
2. **RSS:** (składający się z trzech części)
  - A. CHB =< 15 000,00 zł
  - B. RSS kliniczny
    - a. Wnioskodawca będzie zwracał do NFZ koszt każdej dawki podanej pacjentowi, która u tego pacjenta nie zapobiegła wystąpieniu w terminie 30 dni od podania istotnych klinicznie objawów napadu porfirii, zdefiniowanego jako spełniającego zuniifikowane kryteria: ostry epizod bólu w jamie brzusznej, plecach, klatce piersiowej i/lub kończynach, przy braku innej przyczyny wymagający interwencji medycznej w postaci podawania heminy, hospitalizacji lub stosowania innych interwencji medycznych w celu opanowania objawów napadu porfirii.
    - b. Wnioskodawca zwraca do NFZ koszt każdej dawki leku, która nie zapewniła w terminie 30 dni od podania leku - poziomu PGB lub ALA w moczu poniżej górnej granicy normy tych związków w moczu, znormalizowanych do stężenia kreatyniny w moczu w momencie oznaczenia. Oceny dokonuje lekarz prowadzący raz w miesiącu przed podaniem następczej dawki leku.
  - C. CAP na wydatkach NFZ w programie dla roku 1 i 2 na poziomie 10 108 040,00 zł, po przekroczeniu którego Wnioskodawca zwraca poniesione przez NFZ koszty.
    - a. Propozycja zespołu dotycząca postanowień Programu lekowego: leczenie chorych z ostrą porfirią wątrobową w wersji określonej w opinii AOTMiT z modyfikacjami wskazanymi przez Komisję Ekonomiczną w zakresie kryteriów kwalifikacji, w których dokonano zmiany w pkt 1.1 polegającej na wprowadzeniu wieku po ukończeniu 18 r.ż. oraz usunięciu w kryteriach kwalifikacji punktu 1 podpunkt 1 lit b. Ponadto konieczne jest wprowadzenie zapisu o monitorowaniu pacjentów przez powołany przez Prezesa Funduszu zespół ds. chorób rzadkich i ultra rzadkich. Przed każdym podaniem leku pacjent musi być zbadany przez lekarza celem określenia skuteczności leczenia poprzez ustalenie czy od ostatniej wizyty u pacjenta wystąpił napad porfirii wątrobowej lub zwiększony poziom kwasu  $\alpha$  – aminolewulinowego i PBG w moczu. W kryteriach monitorowania comiesięczne badania lekarskie i comiesięczne określanie poziomów w określonych powyżej parametrów w moczu. W pozostałym zakresie KE rekomenduje uwzględnienie modyfikacji ze stanowiska AOTMiT.

## Wynik negocjacji

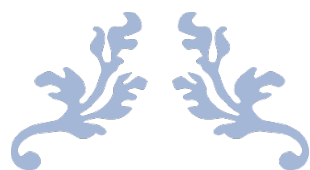
- **NIE osiągnięto porozumienia** w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego.
- **NIE osiągnięto porozumienia** w zakresie zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na zmniejszeniu kosztu jednostkowego opakowania dla szpitala i płatnika (CHB).
- **NIE osiągnięto porozumienia** w zakresie instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki kliniczne. Nie osiągnięto porozumienia w zakresie CAP.
- **NIE osiągnięto porozumienia** w zakresie opisu programu lekowego stanowiącego świadczenie gwarantowane.
- **NIE uzgodniono treści programu lekowego** w zakresie monitorowania leczenia, oceny skuteczności leczenia i monitorowania programu lekowego.

Wnioskodawca , w opinii Komisji Ekonomicznej, nie przedstawił RSS opartego o wyniki kliniczne i klinicznie istotne punkty końcowe, do czego był zobowiązany zgodnie z art. 36 ust. 3 ustawy o refundacji. Propozycja przedstawiona przez Wnioskodawcę jako tzw. RSS kliniczny, w ocenie KE nie spełnia wymagań ustawowych.

## Podsumowanie

Biorąc pod uwagę warunki zawarte w ofercie Wnioskodawcy Komisja Ekonomiczna uznała, że oferta ta nie jest do zaakceptowania w świetle realiów polskiego systemu refundacyjnego, a zaprezentowany przez Wnioskodawcę poziom oczekiwań w zakresie kosztów finansowania tej terapii jest nieakceptowalnie daleki od możliwości polskiego płatnika i budżetu.

Mając na uwadze przepis art. 36 ust. 6 ustawy, tj. w przypadku wniosków, o których mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1b tego aktu normatywnego, **w braku porozumienia z wnioskodawcą Komisja podjęła uchwałę negatywną** w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla leku **Givlaari**. Tym samym Komisja Ekonomiczna **NIE REKOMENDUJE OBJĘCIA** refundacją innowacyjnej technologii lekowej pod nazwą **Givlaari** na zaproponowanych przez wnioskodawcę warunkach.



---

# ZAŁĄCZNIK DO SPRAWOZDANIA

---

PROGRAM LEKOWY



## LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ PORFIRIĘ (AHP) U DOROSŁYCH I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 18 LAT (ICD-10: E80.2)<sup>2</sup>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) Wiek <math>\geq 18</math> lat</p> <p>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 <math>\geq 4 \times</math> górna granica normy (GGN) w ciągu ostatniego roku przed kwalifikacją do programu lub w jego trakcie oraz jedno z poniższych:</p> <p>a) udokumentowana obecność genetycznych mutacji w genie związanym z ostrą porfirią wątrobową (AHP), zdefiniowanym jako dowolny z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— AIP: mutacja w genie HMBS,</li> <li>— HCP: mutacja w genie CPOX,</li> <li>— VP: mutacja w genie PPOX,</li> <li>— ADP: mutacja w genach homozygotycznych lub złożonych genów heterozygotycznych ALAD,</li> </ul> <p>2) aktywna choroba, z co najmniej 2 atakami porfirii wymagającymi hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub</p>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>Maksymalna dawka produktu leczniczego <b>Givlaari</b> wynosi <b>2,5 mg/kg mc.</b> raz na miesiąc we wstrzyknięciu podskórnym wg zasad opisanych w ChPL.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>1) badanie przedmiotowe, w tym masa ciała, wzrost, BMI, ECOG, ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca);</p> <p>2) badania laboratoryjne:</p> <p>a) pełna morfologia krwi ze wzorem odsetkowym,</p> <p>b) badania biochemiczne (sód, potas, mocznik, fosforany, kreatynina i eGFR, albumina, kwas moczowy, wapń, białko całkowite, glukoza, stężenie jonów chlorkowych, lipaza, amylaza, ferrytyna)</p> <p>c) badania czynności wątroby: AspAT, ALAT, ALP, bilirubina (całkowita i bezpośrednia),</p> <p>d) koagulogram: czas protrombinowy (PT), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), ocena D-dimerów, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR),</p> <p>3) badanie ogólne moczu;</p> <p>4) ALA, PBG (w moczu);</p> <p>5) badanie w kierunku HIV: test przesiewowy HIV Ag/Ab umożliwiający wykrycie antygeny p24 oraz przeciwciał anty-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).</p>

<sup>2</sup> Wersja opracowana przez AOTMiT stanowiąca podstawę do procesu negocjacji

leczenia heminą dożylną w domu w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu;

3) gotowość do przestrzegania wymogów związanych z kontrolą urodzeń w okresie leczenia;

## 2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu

1) Klinicznie istotne podwyższenie wartości w wynikach testów czynnościowych wątroby zgodnie z oceną lekarza prowadzącego;

2) eGFR <15ml/min/1,73m<sup>2</sup> przy zastosowaniu wzoru MDRD;

3) reakcje alergiczne na oligonukleotyd lub GalNac w wywiadzie;

4) nietolerancja iniekcji podskórnych w wywiadzie;

5) aktywne zakażenie HIV lub potwierdzone obecne lub przewlekłe zakażenie HCV lub HBV;

6) ciąża, jeżeli lekarz prowadzący uzna, że potencjalne ryzyko dla płodu jest większe niż spodziewana korzyść zdrowotna dla kobiety;

7) karmienie piersią;

8) 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);

## 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 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 3 miesiące

1) PBG i ALA w moczu.

2) Badanie ogólne moczu.

### 2.3. Raz na 6 miesięcy

1) badania biochemiczne (sód, potas, mocznik, kreatynina i eGFR, albuminy, kwas moczowy, wapń, białko całkowite, glukoza, lipaza, amylaza, ferrytyna (lub gdy istnieją wskazania kliniczne);

2) badania czynnościowe wątroby: AST, ALAT, ALP, bilirubina (całkowita i bezpośrednia), (lub gdy istnieją wskazania kliniczne).

### 2.4. Raz na 1 rok

<p>9) nawracające zapalenie trzustki lub ostre zapalenie trzustki w wywiadzie z aktywnością choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed kwalifikacją do programu</p> <p><b>3. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie powinno trwać do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 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;</li> <li>2) klinicznie istotne podwyższenie wartości w wynikach testów czynnościowych wątroby zgodnie z oceną lekarza prowadzącego;</li> <li>3) eGFR &lt;15ml/min/1,73m<sup>2</sup> przy zastosowaniu wzoru MDRD;</li> <li>4) zakażenie HIV, HCV lub HBV;</li> <li>5) zapalenie trzustki;</li> <li>6) nadwrażliwość na lek;</li> <li>7) ciąża, jeżeli lekarz prowadzący uzna, że potencjalne ryzyko dla płodu jest większe niż spodziewana korzyść zdrowotna dla kobiety;</li> <li>8) karmienie piersią.</li> </ol>		<p>1) oznaczenie poziomu ALA i PBG w moczu;</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>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 efektywności: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) roczny wskaźnik napadów porfirii (AAR) w postaci napadów wymagających hospitalizacji lub podania heminy w warunkach szpitalnych,</li> <li>b) liczba dni stosowania heminy rocznie,</li> <li>c) poziom ALA i PBG w moczu;</li> </ol> </li> <li>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.</li> </ol>
--	--	---