



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 19/2013 z dnia 04 lutego 2013 r.  
w sprawie zakresu programu lekowego  
„Leczenie choroby Gaucher’a (ICD-10 E 75)”

*Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie zakres programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera” (ICD-10 E 75), realizowanego dotychczas w oparciu o zapisy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. 2009, 140, 1148, z późn. zmianami; pozycja 15 załącznika do Rozporządzenia), z modyfikacjami, poprawkami i uzupełnieniami programu uwzględnionymi w załączniku do pisma MZ-PLA-460-12499-491/LP, w odpowiedzi na propozycje zgłoszone przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych, stanowiącym jednocześnie Załącznik B.23 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Ministra Zdrowia, poz. 103), które weszło w życie 01 stycznia 2013, poza koniecznością wykonania badań genetycznych. Rada zwraca jednocześnie uwagę, że jeśli w nazwie programu ma być używany kod ICD-10 dla choroby Gauchera to powinien być to kod E 75.2 lub wręcz E 75.220 (ILDS), celem odróżnienia od wielu innych chorób spichrzeniowych wymienionych pod wspólnym kodem E 75, a nie objętych programem lekowym.*

### Uzasadnienie

*Program lekowy „Leczenie choroby Gauchera” (ICD-10 E 75), oparty jest o stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) z użyciem imiglucerazy (Cerezyme), w grupie kilkudziesięciu chorych, spełniających kliniczne i diagnostyczne kryteria włączenia do terapii, określone w opisie programu. Podstawową zmianą w proponowanym zapisie programu jest poszerzenie zakresu stosowanych dawek imiglucerazy od 15 do 60 U/kg m.c. z dotychczasowego zakresu 30 – 60 U/kg m. c., z jednoczesnym odejściem od sztywnego zapisu 2 tygodni między kolejnymi podaniami leku i propozycją wprowadzenia ruchomego przedziału czasowego  $14 \pm 3$  dni. Możliwość stosowania dawek od 15 U/kg m. c. jest zgodna z aktualną charakterystyką produktu oraz rekomendacjami Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA; European Medicines Agency; Updated temporary treatment recommendations for Cerezyme; Doc. Ref. EMEA/665112/2009 z 22 października 2009). W cytowanym dokumencie określono grupy chorych, u których mogą lub powinny być zalecane dawki w przedziale 15 - 30 U/kg m.c. lub też wskazane*



*jest leczenie alternatywne. W rekomendacjach tych podkreśla się jednak, że niskie dawki nie powinny być stosowane w przypadkach zmian w obrębie układu kostnego.*

*Wprowadzenie przedziału czasowego  $14 \pm 3$  dni między kolejnymi etapami kuracji pozwoli na uniknięcie sytuacji konfliktowych między świadczeniodawcami a płatnikiem świadczeń, w sytuacjach losowych, niezawinionych przez świadczeniodawców. Rekomendacje EMA także uwzględniają możliwość stosowania niższych dawek leku lub dłuższych przerw między kolejnymi etapami kuracji, zależnie od indywidualnej oceny sytuacji klinicznej pacjenta.*

*W projekcie programu wprowadzono precyzyjniejsze, w porównaniu do poprzednich, kryteria włączenia i wyłączenia świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz przekazano decyzję o przedłużeniu leczenia do kompetencji Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych.*

*Zmodyfikowano również listę badań diagnostycznych, wykonywanych w ramach programu, w celu kwalifikacji pacjenta do leczenia oraz celem monitorowania przebiegu terapii.*

*Rada uważa, że badanie molekularne powinno być obligatoryjne w każdym przypadku choroby Gauchera. Jest to badanie jednorazowe, a jego koszt wynosi 2-5 % (!) uśrednionych rocznych kosztów leczenia pacjenta.*

*Zmiany w zakresie programu leczenia choroby Gauchera nie powinny generować wzrostu kosztów realizacji programu.*

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zakresu programu lekowego „Leczenie Choroby Gauchera” (ICD-10 E 75) finansowanego obecnie ze środków publicznych. Świadczenie jest refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Ministra Zdrowia, poz. 103).

W części „B” Obwieszczenia, obejmującej „Leki dostępne w ramach programu lekowego” w poz. 122 (str. 544) wymienia się Imiglucerasum (Cerezyme) stosowaną w leczeniu choroby Gauchera. Z kolei Załącznik B.23 (str. 621) zawiera opis programu leczenia choroby. Dokument przesłany na ręce Prezesa AOTM do zaopiniowania przez Radę Przejrzystości jest wierną kopią Załącznika B.23, który na mocy cytowanego Obwieszczenia wszedł *de facto* w życie 1 stycznia 2013. Uwzględnia on propozycje i postulaty przesłane 19.11.2012 do [REDACTED]

[REDACTED] Zasadność wydania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie załączonego programu może być wynikać z konieczności nowelizacji Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. 2009, 140, 1148, z późn. zmianami). Załącznik B.23 do Obwieszczenia odpowiada pozycji 15 załącznika do w/w Rozporządzenia, z pominięciem jednakże kolumny „5” zawierającej warunki dla świadczeniodawców i tryb realizacji świadczenia. Znowelizowane Rozporządzenie może być podstawą dla odpowiednich zmian w Zarządzeniach Prezesa NFZ. W tej płaszczyźnie jedynym dokumentem nawiązującym w pełni do zapisu programu jest *Załącznik nr 18 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku - Nazwa programu: LECZENIE CHOROBY GAUCHERA ICD-10 E 75 - Zaburzenia przemian sfingolipidów i inne zaburzenia spichrzania lipidów Dziedzina medycyny: pediatria, choroby wewnętrzne – z podaniem wzoru „Wniosku*

o zakwalifikowanie pacjenta do leczenia w programie leczenia choroby Gauchera” oraz „Karty monitorowania terapii pacjenta leczonego w ramach programu”. Formalnie załącznik ten został jednak uchylony w Zarządzeniu 28/2012/DGL, z dnia 10 maja 2012. Poniżej podano zestaw Zarządzeń Prezesa NFZ, począwszy od cytowanego Zarządzenia 59/2011/DGL, odnoszących się fragmentarycznie do programu leczenia choroby Gauchera. **Wydaje się, że tekst tych wszystkich Zarządzeń zdecydowanie powinien być ujednoczony, także z wyeliminowaniem błędów merytorycznych:**

Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.

- Załącznik nr 18 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku  
Nazwa programu: LECZENIE CHOROBY GAUCHERA ICD-10 E 75 Zaburzenia przemian sfingolipidów i inne zaburzenia spichrzania lipidów Dziedzina medycyny: pediatria, choroby wewnętrzne – *w praktyce tylko tutaj opis programu z podaniem wzoru „Wniosku o zakwalifikowanie pacjenta do leczenia w programie leczenia choroby Gauchera” oraz „Karty monitorowania terapii pacjenta leczonego w ramach programu” – choć formalnie załącznik ten został uchylony w Zarządzeniu 28/2012/DGL – patrz niżej*

Zarządzenie Nr 73/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **terapeutyczne programy zdrowotne**

Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **terapeutyczne programy zdrowotne**

- Załącznik nr 4 do zarządzenia nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ - Załącznik nr 5 do zarządzenia nr 5/2012/DGL (błąd) Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r. – w tym poz. 14 Leczenie choroby Gauchera E 75 - kod 03.0000.064.02 (*patrz załącznik 4 do Zarządzenia 27/2012/DGL*)

Zarządzenie Nr 24/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **terapeutyczne programy zdrowotne**

- Załącznik nr 1h do zarządzenia nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ - Załącznik do Zarządzenia nr 24/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 27 kwietnia 2012 r.

Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **programy zdrowotne (lekowe)** z załącznikami

- Załącznik nr 1l do Zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ - Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych – poz. 30, kod 5.08.08.0000030 - Diagnostyka w programie leczenia choroby Gaucher'a – 27 pkt

- Załącznik nr 4 do Zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ - **Wykaz programów zdrowotnych (lekowych)** – w tym B.23 (nr z Obwieszczenia MZ) - Leczenie choroby Gauchera, E 75 – kod 03.0000.323.02 (*patrz załącznik 4 do Zarządzenia 10/2012/DGL*)

- Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku - Opis świadczenia - KWALIFIKACJA I WERYFIKACJA LECZENIA CHORÓB ULTRARZADKICH – nie wspomina się tu w ogóle o chorobie Gauchera – *jedynym miejscem opisu programu leczenia choroby Gauchera pozostaje nadal zał. 18 do Zarządzenia 59/2011/DGL – patrz wyżej*

Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **terapeutyczne programy zdrowotne**

Zarządzenie Nr 42/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **programy zdrowotne (lekowe)**

Zarządzenie Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **programy zdrowotne (lekowe)**

Zarządzenie Nr 95/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie **programy zdrowotne (lekowe)**

### **Problem zdrowotny**

Choroba Gauchera jest należącą do grupy sfingolipidoz lizosomalną chorobą spichrzeniową, spowodowaną mutacjami genu *GBA* (OMIM 606463), odpowiedzialnego za syntezę  $\beta$ -glukocerebrozydazy. Niedobór tego enzymu powoduje spichrzanie glukocerebrozydu w lizosomach komórek, głównie układu siateczkowo-śródbłonkowego. Fragmenty komórek, w tym błony komórkowe, których głównym składnikiem jest glukocerebrozyd, są fagocytowane przez makrofagi. Makrofagi przeładowane glukocerebrozydem przybierają charakterystyczny wygląd określany mianem komórek piankowatych lub komórek Gauchera. Aktywowane makrofagi wytwarzają chitotriozydazę, której aktywność enzymatyczna jest dobrym wskaźnikiem gromadzenia glukocerebrozydu, zarówno z punktu widzenia diagnostycznego jak i podczas monitorowania terapii. Aktywność (poziom) chitotriozydazy w chorobie Gauchera wzrasta ponad 1000-krotnie, co jest również ważną wskazówką w postępowaniu różnicującym tę chorobę z innymi chorobami spichrzeniowymi (m. in. z chorobą Niemann-Picka), w których nie obserwuje się wysokich poziomów tego enzymu. W postaciach neuronopatycznych glukocerebrozyd pochodzi z gangliozydów syntetyzowanych w neuronach. Gromadzi się on w siatce endoplazmatycznej, powodując uszkodzenie kanałów wapniowych, co prowadzi do śmierci neuronu. Różny mechanizm uszkodzenia komórek powoduje, że w ciężkich postaciach neuronopatycznych mniej efektywna jest enzymatyczna terapia zastępcza.

Objawy choroby Gauchera mogą być bardzo zróżnicowane, od postaci bezobjawowych (asymptomatycznych) do postaci o ciężkim przebiegu i zależą od naciekania różnych narządów przez komórki o przeładowanych glukocerebrozydem lizosomach. Komórki Gauchera można wykryć w śledzionie, wątrobie, szpiku, węzłach chłonnych, niekiedy w płucach. U chorych z chorobą Gauchera z ponadprzeciętną częstością obserwuje się chłoniaki.

Wyróżnia się trzy zasadnicze typy choroby Gauchera:

Typ I – OMIM 230800 – postać „nie-neuronopatyczna”, w której obserwuje się hepatosplenomegalię, kliniczne i radiologiczne objawy zmian kostnych, niedokrwistość, trombocytopenię, niekiedy zmiany płucne. Nie obserwuje się natomiast objawów neurologicznych.

Typ II – OMIM 230900 – ciężka postać z zajęciem OUN, z objawami opuszkowymi niezależnie od współistniejącej również hepatosplenomegalii oraz zaburzeń hematologicznych; pierwsze objawy zwykle przed 2 rż, z pogłębiającymi się zaburzeniami rozwoju psychoruchowego; przebieg szybki kończący się zgonem najczęściej między 2-4 rż.

Typ III – OMIM 231000 – postać z obecnymi również objawami neurologicznymi lecz o mniejszym nasileniu; początek choroby może być również wczesny, lecz nasilenie objawów jest różne i zróżnicowane w czasie a chorzy mogą żyć nawet kilkadziesiąt lat.

Wymienia się również postaci:

Letalną w okresie okołoporodowym i noworodkowym oraz sercowo-naczyniową.

Omówienie wszystkich zasad oceny i klasyfikacji typów i podtypów choroby Gauchera wykracza poza ramy niniejszej opinii.

Ocenia się, że najczęściej rozpoznaje się typ I choroby – w ok. 94% przypadków; typ II i typ III odpowiednio u 1% i 5% chorych.

Choroba Gauchera zaliczana jest do chorób ultrarzadkich. Typ I występuje z częstością od 1 : 40 000 do 1 : 60 000 osób. Typy I i III obserwowane są ze średnią częstością 1 : 100 000. Znane są różnice etniczne w częstości występowania choroby.

Na podstawie danych posiadanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, w Polsce leczeniem objętych jest obecnie 56 pacjentów (w roku 2010 – 55; w 2011 – 58). Leczenie chorych polega na stosowaniu enzymatycznej terapii, przy użyciu  $\beta$ -glukocerebrozydazy, w celu zahamowania postępu choroby i ograniczenia powikłań z nią związanych.

W ramach programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera” ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia obecnie refundowane jest leczenie pacjentów z I oraz III typem choroby. W typie III leczenie obejmuje tylko chorych, u których objawy neurologiczne manifestują się w postaci apraksji okoruchowej, jako jedyne wykładnika zajęcia OUN.

Substancją czynną finansowaną w ramach programu jest imigluceraza (produkt leczniczy Cerezyme).

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Podczas procesu opiniowania wniosku zwrócono uwagę na trudność z uporządkowaniem wszystkich przepisów wykonawczych związanych z realizacją programu leczenia choroby Gaucher’a. Podkreślono w związku z tym konieczność opracowania ich ujednoliconego tekstu.

Zryczałtowana stawka 27 pkt za roczną, złożoną diagnostykę, zarówno w procesie kwalifikowania pacjenta do programu oraz podczas monitorowania terapii, niezależnie od wyceny punktu może utrudniać racjonalne wydatkowanie środków na ten cel, przy znacznym zróżnicowaniu spectrum objawów klinicznych u poszczególnych pacjentów. Wskazane byłoby wyodrębnienie odrębnych podgrup świadczeń, podlegających bardziej szczegółowemu rozliczeniu. Dotyczy to także diagnostyki molekularnej. Pełne sekwencjonowanie małego, liczącego 11 eksonów genu *GBA*, powinno być we współczesnych czasach standardem. Ma to znaczenie prognostyczne w odniesieniu do pojedynczych chorych, a także w ramach poradnictwa genetycznego i diagnostyki przedurodzeniowej u członków rodziny ryzyka wystąpienia choroby Gauchera. Wyniki badań molekularnych powinny być również jednym z wymogów zamieszczania informacji o chorych w rejestrach chorób rzadkich i ultrarzadkich. Koszt jednorazowo wykonywanych badań molekularnych („genetycznych”), nie powinien być wliczany do „puli diagnostycznej” przewidzianej na kwalifikację chorych do programu lub monitorowanie terapii. Nie przekracza on ułamka procenta średnich rocznych kosztów leczenia pacjenta, co w skali wieloletniej jest wartością śladową. Brak badań molekularnych i odpowiedniego poradnictwa genetycznego może być uznawany za błąd w sztuce lekarskiej.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

[Redacted signature area]

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) oraz opracowania AOTM „Ocena zakresu programu lekowego „Leczenie Choroby Gaucher’a (ICD-10 E 75)”, styczeń 2013 r.