



Zastosowanie produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I

Analiza problemu decyzyjnego.



Kraków, sierpień 2013



Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

Shire Polska Sp. z o.o.
Warsaw Financial Center
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. komandytowa
Os. Mozarta 1/29
31-232 Kraków
e-mail: centrumhta@centrumhta.com
telefon: 0 607 345 792

Wkład pracy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania	4
Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	5
Streszczenie	6
1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego	10
2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym.....	11
2.1. Opis problemu zdrowotnego - definicja	11
2.2. Klasyfikacja choroby Gauchera	11
2.3. Etiologia, czynniki ryzyka oraz dziedziczenie choroby Gauchera.....	14
2.4. Diagnostyka, objawy oraz monitorowanie choroby Gauchera	16
2.5. Epidemiologia choroby Gauchera	19
2.6. Choroba Gauchera jako schorzenie ultraradkie	22
2.7. Rokowania w chorobie Gauchera	24
2.8. Leczenie choroby Gauchera	25
2.9. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. <i>practice guidelines</i>).....	33
3. Analizowana populacja	36
4. Oceniana technologia wnioskowana.....	37
5. Interwencje alternatywne – komparatory	38
5.1. Wybór potencjalnych komparatorów	38
5.2. Podsumowanie wyboru komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej).....	40
6. Efekty zdrowotne	41
7. Analiza rekomendacji dotyczących technologii medycznych stosowanych w leczeniu choroby Gauchera w ramach zastępczej terapii enzymatycznej	42
7.1. Technologia wnioskowana (welagluceraza alfa, VPRIV®) oraz komparator (refundowana technologia opcjonalna) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	42
7.2. Rekomendacje dla technologii wnioskowanej (welagluceraza alfa, VPRIV®) i komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej: imigluceraza) w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii	44
8. Aspekty refundacyjno-kosztowe finansowania ocenianej technologii medycznej i komparatora ze środków publicznych	48
9. Podsumowanie.....	54
10. Bibliografia	57
11. Spis tabel i schematów	61
12. Aneks	62
12.1. Charakterystyki Produktów Leczniczych.....	62
12.2. Dodatkowe tabele i schematy.....	67

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCL18	ang. <i>Chemokine (C-C motif) ligand</i> ; Chemokina CCL18
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
COMP	ang. <i>Committee for Orphan Medical Products</i> ; Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych
EEG	Elektroencefalografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
ERT	ang. <i>Enzyme Replacement Therapy</i> ; Zastępcza terapia enzymatyczna
EC	ang. <i>European Commission</i> ; Komisja Europejska
GBA	ang. <i>Gene glucosidase, beta, acid</i> ; Gen kodujący kwaśną β -glukozydazę
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności
HAS	franc. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IHAB	ang. <i>International Haematology Advisory Board</i> ; Międzynarodowa Hematologiczna Rada Doradcza
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
MGUS	ang. <i>Monoclonal Gammopathy Undetermined Significance</i> ; Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
ICCG	ang. <i>International Collaborative Gaucher Group Gaucher's Registry, ICGG Gaucher's Registry</i> ; Międzynarodowy rejestr dotyczący choroby Gauchera

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SF-36	ang. <i>Medical outcomes study item - Short Form 36</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Konsorcjum Medyczne; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SRT	ang. <i>Substrat Reduction Therapy</i> ; Leczenie polegające na redukcji substratu
SSI	ang. <i>Severity Score Index</i> ; Skala ciężkości objawów
TK	Tomografia komputerowa
USG	Badanie ultrasonograficzne

Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [58]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) u pacjentów z chorobą Gauchera typu I w ramach długotrwałej, zastępczej terapii enzymatycznej.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (ang. *population, intervention, comparator, outcome*; populacja, interwencja, komparator - technologia opcjonalna, wynik zdrowotny) przedstawia się następująco:

- (P) populację docelową (populację w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), będą stanowili pacjenci z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (bez neuropatii); populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej technologii wnioskowanej [10],
- (I) ocenianą technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) w ww. wskazaniu w ramach długotrwałej, zastępczej terapii enzymatycznej,
- (C) komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną) dla technologii wnioskowanej będzie produkt leczniczy Cerezyme® (imigluceraza) - aktualnie stosowany i finansowany ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ "Leczenie choroby Gauchera" [12], [33],
- (O) do efektów zdrowotnych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: skuteczność kliniczna mierzona: zmianą stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi, zmianami w zakresie objętości śledziony i wątroby, zmianami w układzie kostnym, poziomem biomarkerów choroby (chitotriozydazy i chemokiny CCL18) oraz jakością życia pacjentów, a także profil bezpieczeństwa mierzony ryzykiem wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (w tym ryzykiem wystąpienia odpowiedzi humoralnej skierowanej przeciw rekombinowanemu enzymowi), wycofania z dalszego udziału w badaniu lub zgonu z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych.

Choroba Gauchera jest rzadkim schorzeniem genetycznym, dziedzicznym autosomalnie recesywnie. Wywoływana jest przez mutacje w genie dla lizosomalnej kwaśnej β -glukocerebrozydazy (GBA, ang. *Gene glucosidase, beta, acid*), które prowadzą do niedoboru tego enzymu. Defekt enzymu prowadzi do nagromadzenia się glukozyloceramidu w lizosomach makrofagów, które uzyskują specyficzną formę „komórek Gauchera” gromadzących się głównie w śledzionie, wątrobie i szpiku kostnym, rzadziej w innych narządach, co prowadzi do ich powiększania się oraz zaburzeń w funkcjonowaniu. Objawy w chorobie Gauchera narastają powoli; są one wynikiem naciekania różnych organów komórkami zawierającymi nagromadzony w lizosomach glukocerebrozyd [5], [50].

W zależności od resztkowej aktywności glukocerebrozydazy i w efekcie od występowania lub braku zmian neurologicznych oraz szybkość ich postępu wyróżnia się 3 typy choroby: I (postać nie-neuropatyczna), II (ostra postać neuropatyczna, występująca u dzieci) oraz typ III (przewlekła postać neuropatyczna), które różnią się ponadto: innymi objawami klinicznymi, ciężkością przebiegu, metodami leczenia oraz rokowaniem [3], [36].

Choroba Gauchera jest uznawana za schorzenie ultraradkie, a preparaty stosowane w jej leczeniu są określane mianem leków sierocych [29]. Najczęściej występującą postacią choroby Gauchera jest typ I tj. forma nie-neuropatyczna, którą dotkniętych jest w przybliżeniu 30 000 osób na świecie według danych Europejskiej Agencji ds. Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) [51]. Częstość występowania choroby Gauchera typu I zależna jest od pochodzenia etnicznego (najwyższą zachorowalność obserwuje się w populacji Żydów aszkenazyjskich, wśród których średnio 1 osoba na 15 jest nosicielem mutacji) [2], [36].

Choroba Gauchera jest postępującym, nieuleczalnym schorzeniem, które zwiększa ryzyko przedwczesnego zgonu i istotnie obniża jakość życia pacjentów, w szczególności w ostrych postaciach choroby, obejmujących powikłania kostne. Choroba ta jest również związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób współistniejących - określonych postaci nowotworów lub choroby Parkinsona [3]. Celem leczenia jest zmniejszenie nasilenia objawów choroby oraz maksymalne przedłużenie czasu przeżycia pacjenta poprzez niedopuszczenie do

nieodwracalnych zmian w układzie kostnym, szpiku oraz śledzionie i wątrobie [2], [53].

Mając na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą, produkt leczniczy VPRIV® stosowany w zastępczej terapii enzymatycznej u pacjentów z chorobą Gauchera typu I jest zaklasyfikowany jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych [29], [44].

Leczenie przyczynowe choroby Gauchera obejmuje: zastępczą terapię enzymatyczną (ang. *Enzyme Replacement Therapy*, ERT) oraz terapię polegającą na redukcji substratu (ang. *Substrate Reduction Therapy*, SRT) [3], [36]. Leczenie za pomocą zastępczej terapii enzymatycznej oraz redukcji substratu, czyli glukozyloceramidu jest skuteczne u chorych z chorobą Gauchera typu I oraz u części pacjentów z chorobą typu III, u których objawy neurologiczne są łagodne. Pacjenci z rozpoznaniem choroby Gauchera typu II objęci są opieką paliatywną z powodu szybkiego postępu choroby [3], [35].

Zastępcza terapia enzymatyczna za pomocą rekombinowanych glukocerebrozydaz stanowi obecnie standard postępowania w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I oraz części pacjentów z chorobą Gauchera typu III [35], [80], a najczęściej stosowanym preparatem jest imigluceraza [4], [53].

Pomimo wystąpienia skuteczności leczenia za pomocą imiglucerazy, część pacjentów nie osiąga wyznaczonych celów terapeutycznych, zwłaszcza w odniesieniu do zmian kostnych. Większy wybór opcji terapeutycznych dawałby możliwość uzyskania lepszych wyników leczenia oraz pozwalałby na leczenie chorych, którzy nie mogą przyjmować imiglucerazy [21]. Ponadto, przejściowe problemy z dostawami odpowiedniej ilości preparatu Cerezyme®, które wystąpiły na przełomie 2009/2010 roku, wskazują na konieczność wprowadzenia nowych preparatów w celu ochrony pacjentów przed skutkami potencjalnego przerwania terapii.

Wprowadzona w ostatnich latach na rynek welagluceraza alfa (produkt leczniczy VPRIV®) jest enzymem wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w kulturach ludzkich komórek, co sprawia, że jego struktura bardziej przypomina naturalną strukturę enzymu i nie wywołuje

reakcji przeciwciał. **Przeprowadzone badania kliniczne wykazały skuteczność oraz dobry profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa, zarówno u pacjentów dorosłych, jak i dzieci z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I [51], [80].**

Za odpowiedni komparator (refundowaną technologię opcjonalną) do porównania z welaglucerazą alfa (produkt leczniczy VPRIV®) uznano **imiglucerazę**. Wybór powyższego komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) względem stosowania welaglucerazy alfa w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera typu I w ramach długotrwałej, zastępczej terapii enzymatycznej wydaje się najbardziej zasadny ze względu na:

- praktykę kliniczną podyktowaną realizacją programu zdrowotnego (lekowego) NFZ („Leczenie choroby Gauchera”) w Polsce [12], [33],
- standardy postępowania w leczeniu choroby Gauchera na świecie [4], [53], [70],
- zbieżność wskazań rejestracyjnych dotyczących stosowania analizowanych preparatów w leczeniu choroby Gauchera typu I,
- analogiczny mechanizm działania (grupa farmakoterapeutyczna – enzymy),
- analogiczny sposób podawania (infuzja dożylna) w takiej samej zalecanej dawce tj. 60 jednostek/kg masy ciała,
- taki sam zakres przeciwwskazań oraz specjalnych środków ostrożności w czasie stosowania [9], [10].

Brytyjski *National Institute for Health Research* rekomenduje stosowanie welaglucerazy alfa, podkreślając, że preparat ten stanowi alternatywną opcję terapeutyczną dla pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, którzy nie tolerują lub nie odpowiadają na dotychczas stosowane leczenie [41], a kanadyjskie ***Health Canada*, w oparciu o przegląd dostępnych wyników badań klinicznych dotyczących welaglucerazy alfa wskazuje na jej odpowiedni profil korzyści i ryzyka w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów dorosłych, jak i dzieci z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I [40].**

W Polsce brak jest zdefiniowanych wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera [72].

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w decyzji z dnia 14 grudnia 2009 roku, w oparciu o stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM [1], [27], rekomenduje zmianę niektórych warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (określonego aktualnie jako „program zdrowotny lub lekowy”) Narodowego Funduszu Zdrowia. W uzasadnieniu Prezes AOTM wskazuje, że proponowane zmiany poprawią dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu przy zagwarantowaniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych [1].

Obecnie w Polsce, pacjenci z chorobą Gauchera leczeni są w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej przy zastosowaniu β -glukocerebrozydazy - imiglucerazy (Cerezyme®) [12], [33].

Wprowadzenie welaglucerazy (VPRIV®) do programu zdrowotnego (lekowego) NFZ stworzyłoby dodatkowe możliwości terapeutyczne w leczeniu choroby Gauchera typu I oraz będzie stanowiło alternatywną opcję zastępczej terapii enzymatycznej dla analizowanej populacji chorych.

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych, jak i Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydali dotychczas (stan na: 08.08.2013 rok) rekomendacji ani stanowisk dotyczących preparatów stosowanych w leczeniu choroby Gauchera [59].

Światowe Agencje Oceny Technologii Medycznych (stan na: 08.08.2013 rok) takie jak: **PBAC (2012)** [61], **CADTH (2011)** [39], **SMC (2012)** [82] oraz **HAS (2010)** [48] **wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych welaglucerazy alfa (VPRIV®) w analizowanym wskazaniu** (PBAC i HAS: w ramach specjalnych programów zdrowotnych). Walijskie AWMSG wydało negatywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych welaglucerazy alfa (VPRIV®) w analizowanym wskazaniu (ze względu na brak przedłożenia odpowiednich dokumentów przez podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu analizowanego preparatu) [38]. W przypadku pozostałych analizowanych światowych Agencji

HTA (IQWiG, SBU, NICE) na ich stronach internetowych nie odnaleziono żadnych opinii (pozytywnych lub negatywnych) odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego VPRIV® w terapii choroby Gauchera typu I (brytyjskie NICE oddaliło wnioski o ocenę zasadności finansowania welaglucerazy alfa w analizowanym wskazaniu [42] zaznaczając, że analizowana technologia nie jest priorytetowa w dziedzinie ochrony zdrowia).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do produktu leczniczego VPRIV[®] (welagluceraza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (bez neuropatii). Celem opracowania jest również określenie zakresu analiz oceny technologii medycznych, dotyczących stosowania produktu leczniczego VPRIV[®] (welagluceraza alfa) w porównaniu do obowiązujących obecnie standardów w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I oraz uzasadnienie wyboru najbardziej odpowiednich komparatorów (technologii opcjonalnych) do porównania klinicznego i farmakoekonomicznego, a także określenia strategii refundacyjnej w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego VPRIV[®].

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego; rozpoznanie i objawy choroby Gauchera, dane epidemiologiczne oraz dostępne metody leczenia choroby Gauchera typu I,
- przedstawienie analizowanego produktu leczniczego VPRIV[®] (welagluceraza alfa) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt leczniczy, w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych,
- przedstawienie efektów zdrowotnych rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przegląd stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) lub rekomendacji Prezesa AOTM odnośnie finansowania produktów leczniczych stosowanych w terapii choroby Gauchera typu I,
- przedstawienie rekomendacji wybranych światowych agencji HTA, dotyczących zastosowania welaglucerazy alfa oraz interwencji alternatywnych (wybranych na komparatory) w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I,
- uzasadnienie wyboru opcji finansowania leku w analizowanym wskazaniu ze środków publicznych,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej; porównanie kosztów leczenia pacjentów preparatem obecnie (sierpień 2013) stosowanym w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera” (kod: 03.0000.323.02) (Cerezyme[®], imigluceraza) w stosunku do kosztów generowanych przez stosowanie welaglucerazy alfa (VPRIV[®]), oszacowanie konsekwencji kosztowych dla płatnika włączenia welaglucerazy alfa do programu lekowego obok aktualnie dostępnej substancji czynnej, określenie zasadności włączenia preparatu VPRIV[®] do leczenia choroby Gauchera typu I realizowanego w ramach programu lekowego.

2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

2.1. Opis problemu zdrowotnego - definicja

Choroba Gauchera jest rzadkim schorzeniem genetycznym, dziedziczonym autosomalnie recesywnie [2], [5]. Jest to lizosomalna choroba spichrzeniowa spowodowana brakiem aktywności enzymu beta-glukocerebrozydazy, w wyniku czego gromadzi się nierozłożony glukocerebrozyd. Choroba ta należy do grupy sfingolipidoz i jest najczęściej występującą sfingolipidozą, jak również najczęstszą chorobą lizosomalną [50].

2.2. Klasyfikacja choroby Gauchera

Zidentyfikowano ponad 200 różnych mutacji w genie GBA, który koduje kwaśną β -glukozydazę (β -glukocerebrozydazę) zlokalizowanym na chromosomie 1p.21, co wpływa na znaczne zróżnicowanie fenotypowe w obrazie klinicznym choroby Gauchera [54], [80]. Do najczęstszych mutacji należą N370S oraz L444P, a także RecNciI, 84GG, R463C, recTL oraz 84GG [54], [80].

Wyróżnia się trzy podstawowe podtypy kliniczne choroby Gauchera w oparciu o występowanie lub brak zmian neurologicznych oraz szybkość ich postępu [3], [4].

Typ I - forma nie-neuropatyczna:

- jest najczęściej występującą formą, obejmuje ponad 90% wszystkich przypadków choroby, przy współczynniku zachorowalności od 1:20 000 do 1:200 000 urodzeń (średnio: 1: 40 000),
- związana jest z mutacją N370S,
- wielu chorych ma łagodne objawy, które mogą się pojawić dopiero w wieku dorosłym,
- u 20-25% pacjentów przebieg choroby jest bezobjawowy,
- powszechne jest powiększenie śledziony (może wystąpić zawał śledziony) lub/i wątroby,
- często występują rozległe i bolesne zmiany w układzie kostnym (u 70-100% pacjentów),
- zmiany w śledzionie i szpiku kostnym prowadzą do pancytopenii: anemii, leukopenii i trombocytopenii,
- brak zaburzeń w układzie nerwowym; mogą występować wtórne objawy neurologiczne spowodowane uciskiem zmian w układzie kostnym na rdzeń kręgowy lub korzonki nerwowe,
- zmiany rzadko dotycząją płuca lub nerki,
- przewlekłe zmęczenie zwykle jest spowodowane anemią,
- wylewy podskórne i krwawienia są spowodowane obniżoną liczbą płytek krwi (trombocytopenią),
- u dzieci występuje niedobór wzrostu i masy ciała, opóźnienie dojrzewania,
- chorzy dożywają średnio 60 lat [2], [3], [4], [80].

Typ II - ostra forma neuropatyczna (dziecięca):

- występuje średnio raz na 100 000 urodzeń,
- objawy zwykle pojawiają się w pierwszych miesiącach życia,
- występują zaburzenia neurologiczne: spastyczność, konwulsje, sztywność kończyn, szczykościsk, bezdech, zaburzenia okoruchowe,
- zaburzona jest zdolność ssania i przełykania,
- uszkodzenia mózgu są rozległe i szybko postępują,
- narządy są powiększone (organomegalia), głównie wątroba, śledziona oraz płuca,
- występują zmiany skórne, takie jak: zgrubienie naskórka o wyglądzie błony kolodionowej, rybia łuska,
- zgon następuje zwykle w wieku do dwóch lat (mediana wieku, w którym następuje zgon – 9 miesięcy) [2], [3], [4], [80].

Typ III - przewlekła forma neuropatyczna (młodzieńcza, podostra):

- zdarza się średnio raz na 50 000 urodzeń,
- zaburzenia neurologiczne są zwykle łagodne i wolno postępują,
- występują nieprawidłowości w układzie kostnym,
- powszechne jest powiększenie śledziony i/lub wątroby,
- występuje mioklonia (drgawki kloniczne mięśni) oraz apraksja (zaburzenia wykonywania celowych ruchów i czynności),
- pojawiają się zaburzenia w oddychaniu,
- występuje pancytopenia,
- dzieci cechuje niższy wzrost i mniejsza masa ciała oraz opóźnione dojrzewanie,
- chorzy dożywają średnio 20 – 40 lat,
- niektórzy autorzy wyróżniają dodatkowo trzy podtypy w zależności od dominacji objawów neurologicznych lub wisceralnych:
 - podtyp 3a cechują wolno narastające zmiany neurologiczne, nawrotowe, miokloniczne napady drgawkowe oraz łagodnie lub umiarkowanie nasiloną hepatosplenomegalia,
 - podtyp 3b (*Norrbotten*): agresywny przebieg w zakresie objawów wisceralnych, występuje nadjądrowe porażenie ruchów gałek ocznych, związany z mutacją typu L444P,
 - podtyp 3c cechuje łagodne nasilenie objawów wisceralnych, nadjądrowe porażenie ruchów gałek ocznych oraz postępujące zwapnienie zastawek lewego serca, aorty oraz innych tętnic prowadzące do zgonu [2], [3], [4], [80].

Tabela 1. Porównanie głównych objawów klinicznych w trzech typach choroby Gauchera [3], [34].

Kliniczne objawy	Typ I (nie-neuropatyczny u dorosłych)	Typ II (neuropatyczny, dziecięcy)	Typ II (neuropatyczny, młodzieńczy)
Częstość występowania choroby	Średnio 1:40 000 (zależność etniczna)	1:100 000 (bez względu na etniczność)	1:50 000 (bez względu na etniczność)
Wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby	Dzieciństwo lub wiek dorosły	Przed 1 rokiem życia	Powyżej 2 roku życia
Objawy neurologiczne	-	+++	+
Hepatosplenomegalia	++	-/+	++
Patologiczne zmiany w układzie kostnym	++	-	+
Pancytopenia	+	+	+
Przebieg choroby	Od łagodnego do ciężkiego	Szybki i wyniszczający, śmierć następuje przed osiągnięciem 2. roku życia	Wolno postępujący i nasilający się w okresie późnego dzieciństwa
Oczekiwana długość życia	~ 60 lat	~ 2 lat	~ 20 - 40 lat
Procentowy udział chorych	~ 95%	~ 1%	~ 4%
Aktywność glukocerebrozydazy	Obecna, ale na poziomie niższym niż normalnie	Bardzo niska/brak	Niska

Wyróżnienie fenotypów zasadniczo różniących się ciężkością przebiegu, a więc typu I oraz typu II i III wiąże się z aktywnością resztkową glukocerebrozydazy przy założeniu, że im aktywność resztkowa jest niższa, lub występuje brak syntezy enzymu tym cięższa postać choroby [50].

Aktywność resztkowa enzymu zależy od rodzaju mutacji/zmiany w genie dla β -glukocerebrozydazy. Najczęściej występujące mutacje w genie dla β -glukocerebrozydazy to mutacje N370S oraz L444P. Mutacja N370S związana zawsze z chorobą typu I występuje jedynie w populacji kaukaskiej, co może świadczyć o zaistniałym, odległym w czasie „efekcie założyciela”. Obecność tej mutacji nawet na jednym allelu zapewnia aktywność resztkową enzymu wynoszącą 10-15% i wystarczającą do prawidłowego katabolizmu glukocerebrozydu w neuronach i stąd nie wywołuje objawów neurologicznych. Mutacja L444P jest mutacją występującą panetnicznie, nieco częściej w populacji szwedzkiej, jako tzw. fenotyp *Norrbotten*. Homozygotyczność dla tej mutacji daje postać neuropatyczną choroby i występuje u ponad 70% chorych [50], [54].

Choroba Gauchera może być spowodowana również deficytem saposyny C, białka biorącego udział w degradacji glukocerebrozydu. Zwykle klinicznie objawia się to fenotypem neuropatycznym, chociaż opisane zostały też przypadki postaci nie-neuropatycznej [50].

2.3. Etiologia, czynniki ryzyka oraz dziedziczenie choroby Gauchera

2.3.1. Etiologia i czynniki ryzyka choroby Gauchera

Choroba Gauchera jest spowodowana mutacjami w genie GBA położonym na chromosomie 1p.21, który koduje lizosomalny enzym - kwaśną β -glukozydazę (β -glukocerebrozydazę, glukozyloceramidazę). Enzym ten w fizjologicznych warunkach katalizuje rozkład sfingolipidu, glukozyloceramidu, na glukozę i ceramid. Defekt enzymu prowadzi do nagromadzenia się glukozyloceramidu w lizosomach komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego (głównie makrofagów), które uzyskują specyficzną formę piankowych „komórek Gauchera” o zmiennym kształcie, włóknistej cytoplazmie i przemieszczonych jądrach komórkowych [6], [50]. Komórki Gauchera gromadzą się głównie w śledzionie, wątrobie, mózgu, szpiku kostnym i węzłach chłonnych, rzadziej w innych organach, np. płucach i nerkach, co prowadzi do powiększania się ich rozmiarów oraz zaburzeń w funkcjonowaniu [2], [3], [4], [5].

Dodatkowo, u osób z chorobą Gauchera występuje 5-krotnie większe prawdopodobieństwo zachorowania na chorobę Parkinsona oraz 2-3-krotnie większe prawdopodobieństwo zachorowania na: szpiczaka mnogiego, raka wątrobowo-komórkowego, chłoniaka nieziarnicznego, przewlekłą białaczkę limfocytową, a także raka trzustki oraz czerniaka złośliwego [2], [3], [80].

Choroba Gauchera jest chorobą dziedziczną, stąd też do czynników ryzyka zachorowania należy prawdopodobieństwo odziedziczenia alleli, w których wystąpiły określone mutacje w genie kodującym β -glukocerebrozydazę. Odziedziczenie prawidłowego lub zmienionego genu jest zawsze zjawiskiem losowym, niemniej jednak ryzyko wystąpienia objawowej choroby Gauchera jest wyższe w pewnych populacjach, zależnie od pochodzenia etnicznego i tzw. efektu założyciela [3].

2.3.2. Dziedziczenie choroby Gauchera

Choroba Gauchera jest dziedziczona autosomalnie recesywnie, zatem występuje jedynie u homozygot recesywnych, które odziedziczyły zmutowany gen od każdego rodzica. Heterozygoty posiadające jeden gen prawidłowy i drugi gen zmutowany nie chorują, są jedynie nosicielami choroby, ponieważ prawidłowy gen maskuje obecność zmutowanego, niefunkcjonalnego genu [2].

Tabela 2. Dziedziczenie choroby Gauchera [2].

Możliwe kombinacje genów w dziedziczeniu choroby Gauchera			Prawdopodobieństwo odziedziczenia choroby Gauchera
Rodzice	Prawidłowy gen	Prawidłowy gen	Wszystkie dzieci będą zdrowe (GG), ponieważ odziedziczą od każdego rodzica po prawidłowym genie (G),
Prawidłowy gen	GG	GG	
Prawidłowy gen	GG	GG	
Rodzice	Prawidłowy gen	Zmutowany gen	Wszystkie dzieci będą zdrowe, ale z 50% prawdopodobieństwem będą nosicielami choroby (Gg), ponieważ jeden z rodziców jest nosicielem choroby (Gg),
Prawidłowy gen	GG	Gg	
Prawidłowy gen	GG	Gg	
Rodzice	Zmutowany gen	Zmutowany gen	Wszystkie dzieci będą zdrowe i wszystkie będą nosicielami choroby (Gg), ponieważ odziedziczą zmutowany gen po chorym rodzicu (gg),
Prawidłowy gen	Gg	Gg	
Prawidłowy gen	Gg	Gg	
Rodzice	Zmutowany gen	Zmutowany gen	Wszystkie dzieci będą chore (gg), ponieważ odziedziczą od każdego chorego rodzica po zmutowanym genie (g),
Zmutowany gen	gg	gg	
Zmutowany gen	gg	gg	
Rodzice	Prawidłowy gen	Zmutowany gen	Z 50% prawdopodobieństwem dziecko będzie chore (gg), ponieważ odziedziczy po rodzicach zmutowany gen (g), z 50% prawdopodobieństwem dziecko będzie zdrowe, ale będzie nosicielem choroby (Gg), ponieważ odziedziczy po rodzicu nosicielu choroby (Gg) prawidłowy gen (G),
Zmutowany gen	Gg	gg	
Zmutowany gen	Gg	gg	
Rodzice	Prawidłowy gen	Zmutowany gen	Z 25% prawdopodobieństwem dziecko będzie zdrowe (GG), ponieważ odziedziczy prawidłowy gen (G) po każdym rodzicu nosicielu choroby (Gg), z 50% prawdopodobieństwem dziecko będzie zdrowe, ale będzie nosicielem choroby (Gg), ponieważ odziedziczy po jednym rodzicu prawidłowy gen (G), a po drugim rodzicu - zmutowany gen (g), z 25% prawdopodobieństwem dziecko będzie chore (gg), ponieważ odziedziczy zmutowany gen (g) po każdym rodzicu nosicielu (Gg),
Prawidłowy gen	GG	Gg	
Zmutowany gen	Gg	gg	

Częstość mutacji jest taka sama w przypadku mężczyzn, jak i kobiet. W przypadku, gdy nosicielami mutacji jest obydwój rodziców, prawdopodobieństwo nosicielstwa u dziecka wynosi 1:2, a wystąpienia objawowej choroby Gauchera - 1:4. Z kolei, szansa braku nosicielstwa, jak i wystąpienia choroby wynosi 1:4 [34], [80].

2.4. Diagnostyka, objawy oraz monitorowanie choroby Gauchera

Choroba Gauchera ma istotny wpływ na jakość życia pacjentów, szczególnie w przypadku ciężkich postaci choroby, dlatego ważne jest jej wczesne rozpoznanie oraz zahamowanie jej postępu.

Podstawą rozpoznania choroby Gauchera jest stwierdzenie głębokiego niedoboru aktywności beta-glukocerebrozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub hodowanych fibroblastach skóry. Wykazanie deficytu aktywności pozwala potwierdzić rozpoznanie wysunięte w oparciu o obraz kliniczny czy wynik badania bioptatu szpiku [50].

W celu poprawnego rozpoznania choroby Gauchera stosuje się różne metody:

- histologiczne, które pozwalają wykryć spichrzenia nierozłożonego substratu wewnątrz komórek w formie złogów, ponieważ komórki Gauchera przyjmują charakterystyczną „piankową” postać,
- chemiczne, które identyfikują nagromadzony substrat,
- oznaczenia markerów pośrednich, których poziom jest zwykle podwyższony u chorych, np.:
 - chitotriozydazy (w chorobie Gauchera poziom chitotriozydazy wzrasta ponad 1000 krotnie w stosunku do normy. Jest to badanie swoiste dla choroby Gauchera, ponieważ w innych chorobach spichrzeniowych jak np. w chorobie Niemana-Picka. A lub B również dochodzi do podwyższenia poziomu chitotriozydazy, jednak nigdy w takim stopniu),
 - chemokiny CCL18 (ang. *chemokine (C-C motif) ligand 18*),
 - konwertazy angiotensyny,
 - kwaśnej fosfatazy,
 - ferrytyny,
- badana jest aktywność enzymatyczna kwaśnej β -glukozydazy:
 - *in vivo* w hodowli komórkowej,
 - *in vitro* w ekstraktach leukocytów lub hodowanych fibroblastów skóry, stosując znakowany substrat,
- oznaczania aktywności enzymów wątrobowych, np.:
 - aminotransferazy asparaginianowej,
 - zasadowej transferazy,
 - gamma-glutamylotransferazy,
 - dehydrogenazy mleczanowej,
- analizy DNA pozwalające zidentyfikować mutację wywołującą chorobę (>98% trafności),
- obrazowania:
 - ultrasonografia (USG), która umożliwia wykrycie zmian w rozmiarach narządów (organomegalię),

- magnetyczny rezonans jądrowy (MRI) lub tomografia komputerowa (TK), które są dokładniejsze od ultrasonografii, co sprzyja wykryciu mniej zaawansowanych zmian,
- radiografia, pomocna w wykryciu zmian w układzie kostnym oraz oddechowym,
- badania densytometryczne pozwalające wykryć osteopenię,
- biopsja szpiku kostnego lub wątroby są obecnie wykonywane rzadziej [2], [3], [50], [80].

Ze względu na rzadkie występowanie choroby Gauchera oraz zmienność jej objawów, właściwe rozpoznanie choroby jest trudne. Ponadto, objawy są mało charakterystyczne i z różnym nasileniem spotykane w innych chorobach, np.: białaczkach i chłoniakach, które są bardziej rozpowszechnione [3]. *The 1st European Gaucher's Leadership Forum* oceniło, że tylko około 25% hematologów prawidłowo diagnozuje chorobę Gauchera na podstawie klasycznych symptomów choroby, podczas gdy najczęstszą błędnie stawianą diagnozą jest guz hematologiczny [17], [80].

W celu ułatwienia i przyspieszenia postawienia prawidłowej diagnozy oraz uniknięcia niepotrzebnych i często inwazyjnych badań, niewłaściwej terapii i ryzyka wystąpienia nieodwracalnych zmian, *International Haematology Advisory Board (IHAB)* opracował algorytm postępowania w diagnozie choroby Gauchera w odniesieniu do parametrów hematologicznych [17]. Szczegółowy algorytm postępowania w diagnozowaniu choroby Gauchera u pacjentów o pochodzeniu innym niż żydowskie, aszkenazyjskie został przedstawiony w Aneksie niniejszego opracowania (nieco inny algorytm opracowano dla populacji Żydów Aszkenazyjskich [80]).

Objawy w chorobie Gauchera narastają powoli i są one wynikiem naciekania różnych organów komórkami zawierającymi nagromadzone w lizosomach glukocerebrozyd [50]. U ponad 50% pacjentów pierwotne objawy choroby manifestują się w czasie pierwszych 10 lat życia, przy czym cięższe formy choroby Gauchera rozpoznawane są już w pierwszych latach po urodzeniu [80].

Klinicznie choroba Gauchera objawia się:

- powiększeniem śledziony lub/i wątroby tj. spleno- lub hepatomegalią (powiększenie objętości śledziony może być nawet 15-, 20-krotne, bez wystąpienia dolegliwości bólowych; powiększenie wątroby występuje u ponad 50% pacjentów z chorobą Gauchera typu I, przy czym rzadko występuje żółtaczka lub niewydolność wątroby),
- rozległymi i często bolesnymi zmianami w układzie kostnym: zniekształceniami, aseptyczną martwicą kości, osteopenią i stąd podwyższonym ryzykiem patologicznych złamań, nie wyłączając kompresyjnych złamań kręgow,
- zmianami hematologicznymi: anemią, leukopenią i trombocytopenią, uogólnioną neutropenią, które prowadzą do przewlekłego zmęczenia, osłabienia, częstych infekcji oraz krwawień, w tym masywnych (krwawienia z nosa, dziąseł, wylewy podskórne). Obserwuje się ponadto zaburzenia

krzepnięcia krwi, podwyższony poziom ferrytyny i niski poziom witaminy B12. Zajęcie śledziony i szpiku kostnego powoduje osłabienie hemopoezy oraz nadmierny rozpad krwinek, prowadzący często do niedokrwistości aplastycznej,

- poważnymi zaburzeniami neurologicznymi (drgawki, mioklonie, otępienie, opóźnienie rozwoju umysłowego, apraksja okoruchowa,
- w układzie oddechowym obserwuje się zmiany pod postacią zwłóknienia śródmiąższowego płuc, co w konsekwencji prowadzi do przewlekłego serca płucnego [2], [3], [6], [50].

U dzieci obserwuje się spowolnienie, czasem nawet zahamowanie tempa wzrostu i opóźnienie dojrzewania [6], [50].

Po prawidłowym zdiagnozowaniu choroby Gauchera pacjenci są zwykle klasyfikowani w oparciu o skalę ciężkości objawów klinicznych. Zostały opracowane dwie klasyfikacje stopnia ciężkości choroby Gauchera, jedna w 1992 roku przez Zimrana [54], [80], druga w 2008 roku przez Di Rococo [18]. Klasyfikacje te mają zastosowanie w praktyce klinicznej, a w połączeniu z wynikami hematologicznymi oraz poziomem markerów mogą służyć do oceny efektów leczenia enzymatycznego.

W Aneksie niniejszego opracowania przedstawiono szczegółowo zmodyfikowaną skalę ciężkości objawów choroby Gauchera według Zimrana (ang. *Severity Score Index*, SSI). Wyróżnia ona trzy stany chorobowe w zależności od ciężkości występujących objawów:

- 0 – 10 punktów to łagodny stan chorobowy,
- 11 – 25 punktów to umiarkowany stan chorobowy,
- powyżej 25 punktów to ciężki stan chorobowy [54], [80].

Skala Zimrana opiera się na subiektywnych i trudnych w interpretacji parametrach, pozwalających na ocenę ciężkości przebiegu wszystkich trzech fenotypów choroby Gauchera [54], [80]. Z tego względu opracowano również inne skale określające ciężkość objawów choroby w oparciu o konkretne, mierzalne parametry, np. przedstawiona w Aneksie niniejszego opracowania skala GauSSI-I opracowana przez Di Rococo [18].

Monitorowanie stanu zdrowia pacjenta oraz przebiegu choroby opiera się na przeprowadzeniu badań, wykonywanych średnio co 6-12 miesięcy w zależności od nasilenia objawów klinicznych lub zastosowanego leczenia. Zalecane jest wykonywanie badań fizykalnych (ocena funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, zakres ruchomości stawów, zaburzenia neurologiczne, incydenty krwawień) oraz oznaczeń:

- parametrów hematologicznych: stężenie hemoglobiny i liczba płytek krwi,

- parametrów biochemicznych: aktywności aminotransferazy alaninowej lub/i asparaginianowej, kwaśnej i zasadowej fosfatazy, chitotriozydazy i angiotensyny, poziomu ferrytyny, żelaza, witaminy B12,
- objętości śledziony i wątroby za pomocą USG, tomografii komputerowej lub obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI),
- badania stanu kośćca za pomocą badania rentgenograficznego lub MRI,
- pomiaru wzrostu i masy ciała u dzieci,
- pomiaru ciśnienia w tętnicy płucnej za pomocą elektrokardiogramu oraz echokardiografii Dopplera
- w chorobie Gauchera typu II oraz III dodatkowo wykonywane są: badania okulistyczne, MRI ośrodkowego układu nerwowego, elektroencefalogram oraz badania psychologiczne [3], [4], [70].

Dodatkowo oceniany jest wpływ choroby Gauchera na jakość życia pacjentów, często w oparciu o kwestionariusz SF-36 (ang. *Medical Outcomes Study Item - Short Form 36*), który wypełniają sami pacjenci [19], [53]. Kwestionariusz zawiera pytania dotyczące:

- fizycznego funkcjonowania,
- ograniczeń w aktywności ze względu na fizyczny stan zdrowia,
- nasilenia bólu fizycznego,
- funkcjonowania społecznego,
- ogólnego zdrowia psychicznego,
- ograniczeń w aktywności ze względu na problemy emocjonalne,
- ogólnej oceny stanu zdrowia [19], [53].

2.5. Epidemiologia choroby Gauchera

Choroba Gauchera występuje we wszystkich grupach etnicznych, a częstość jej występowania szacuje się na <1:60 000 urodzeń w populacji ogólnej. Najczęściej występującą postacią choroby Gauchera jest typ I tj. forma nie-neuropatyczna, którą dotkniętych jest w przybliżeniu 30 000 osób na świecie [51].

Częstość występowania postaci nie-neuropatycznej (typ I) jest najwyższa w populacji Żydów aszkenazyjskich, wśród których średnio 1 osoba na 15 jest nosicielem mutacji (najczęściej: N370S - około 70–57% lub 84GG - 10%), a częstość homozygot recesywnych (rozwój choroby) wynosi około 1:950 [2], [36], [50]. W innych populacjach w przybliżeniu 1 osoba na 855 jest nosicielem mutacji [2]. U wielu osób choroba pozostaje jednak bezobjawowa. Częstość występowania choroby Gauchera typu I we wszystkich innych populacjach szacuje się na 1:40 000 [2], [36], [50].

Największą bazę światowych danych epidemiologicznych oraz klinicznych w zakresie choroby Gauchera stanowi rejestr *International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry* założony w 1991 roku. Do 31 grudnia 2008 roku rejestr uwzględnił 5 323 pacjentów z 61 państw. Największą liczbę chorych zidentyfikowano w Stanach Zjednoczonych (35%), Izraelu (13%) oraz Brazylii (10%). U większości pacjentów choroba Gauchera rozpoznana została przed osiągnięciem 30 roku życia (średnia: 19 lat), a najczęstszymi genotypami były: N370S/N370S (31%), N370S/L444P (16%), N370S/rzadkie allele (14%) oraz N370S/nieznana (10%). W momencie rozpoznania: u 34% pacjentów raportowano anemię, a u 59% liczba płytek krwi wynosiła poniżej 120 000/ μ l. Splenomegalię (>5-krotne zwiększenie objętości śledziony) stwierdzono u 85% chorych, z kolei hepatomegalia występowała u 63% pacjentów. Bóle kostne raportowało 34% chorych, a obecność zmian kostnych stwierdzoną za pomocą badania radiologicznego raportowano u 82% chorych [52].

W większości krajów istnieją istotne rozbieżności w zakresie przewidywanej oraz obserwowanej częstości występowania choroby Gauchera. W ponad 60-milionowej populacji mieszkańców Wielkiej Brytanii rozpoznano około 300 przypadków zachorowań (ponad 90% stanowi choroba Gauchera typu I), co przekłada się na wskaźnik zachorowalności wynoszący 1:200 000, a więc dużo mniej niż przewidywana częstość urodzeniowa [36]. Szacuje się 10 nowych rozpoznań na rok [41].

Z przeprowadzonych badań wynika, że częstość występowania choroby Gauchera w Australii wynosi 1:57 000, natomiast w Holandii – 1,16: 100 000 [3]. Według danych przedstawionych w publikacji [22] w 2009 roku liczba żyjących pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera kwalifikujących się do leczenia wynosiła: 530 osób we Francji, ponad 800 osób w Izraelu, 324 osób w Hiszpanii, 300 osób w Niemczech, 99 osób w Grecji oraz 31 i 25 osób, odpowiednio w Czechach i na Węgrzech.

W Polsce, w 2009 roku liczba pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera poddanych enzymatycznej terapii zastępczej wynosiła 54 (żaden z pacjentów nie był poddany terapii nieenzymatycznej; SRT), w tym u 17 pacjentów zdiagnozowano chorobę Gauchera typu III [22]. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia finansującego program leczenia choroby Gauchera w Polsce terapią objętych jest 58 pacjentów [32].

Różnice w zakresie zachorowalności na chorobę Gauchera w określonych populacjach mają swoje podstawy w tzw. „efekcie założyciela” dla specyficznych alleli z daną mutacją, np. N370S (Żydzi aszkenazyjscy, Hiszpanie oraz Portugalczycy), L444P (Szwedzi) lub D409H (Grecy, Albańczycy, jenijscy Arabowie) [3].

W badaniu [68] opublikowanym w 1996 roku przedstawiono wyniki analizy geno- i fenotypowej pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera w Polsce. Na przestani 20 lat (od 1975 do 1995 roku)

rozpoznanie choroby Gauchera na podstawie zmian aktywności glukocerebrozydazy w leukocytach oraz fibroblastach było możliwe u 34 pacjentów, w tym u 18 osób zdiagnozowano chorobę Gauchera typu I, a u 14 pacjentów – typu II lub III. Zidentyfikowano 5 najczęściej występujących mutacji: N370S (26%), L444P (37%), RecNcil (15%), 84insG (2%) oraz mutację nieznaną (21%) [68]. W 1996 roku, spośród analizowanej grupy chorych żyło nadal 22 pacjentów; u 8 pacjentów doszło do rozwoju III typu choroby (z 8 rodzin), a 14 pacjentów (z 11 rodzin) miało rozpoznanie choroby Gauchera typu I (w tym 3 pacjentów z tej samej rodziny, a 2 chorych z innej rodziny) [68].

W badaniu [68] zaobserwowano również wyraźną korelację pomiędzy genotypem, a cechami fenotypowymi wśród pacjentów z chorobą Gauchera w Polsce. Była ona szczególnie widoczna w grupie pacjentów z chorobą typu I oraz genotypem N370S/RecNcil, a także wśród pacjentów z chorobą Gauchera typu III oraz mutacją L444P/L444P. W przypadku rozpoznania choroby Gauchera typu III, 7 z 8 pacjentów wykazywało homozygotyczność dla mutacji L444P. Wszyscy pacjenci z chorobą Gauchera typu III wykazywali nasilone zmiany kostne oraz hepatosplenomegalię, oraz co ciekawe, wszyscy pochodzili z regionu południowej Polski. W populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I nie zidentyfikowano homozygot dla mutacji N370S. Jak zaznaczają autorzy publikacji [68], mogło to być spowodowane niską częstością rozpoznawania choroby typu I, która często przebiega z małym nasileniem objawów lub nawet bezobjawowo. Żaden z pacjentów nie deklarował pochodzenia żydowskiego, niemniej jednak w grupie analizowanych pacjentów zidentyfikowano mutację typu 84insG, która przez niektórych badaczy uważana była za specyficzną tylko dla populacji Żydów aszkenazyjskich. Choroba Gauchera typu I u pacjentów z genotypem N370S/RecNcil charakteryzowała się podobnym obrazem klinicznym oraz łagodnie lub umiarkowanie nasilonym przebiegiem z nieznacznie nasilonymi zmianami w układzie kostnym lub ich brakiem. Podsumowując, w populacji polskiej stwierdzono relatywnie wysoką częstość występowania choroby Gauchera typu III, a najczęściej wykazywanymi mutacjami były: L444P, a następnie N370S. Jak podkreślili autorzy publikacji [68] częstość mutacji N370S (23%) w populacji polskiej jest zbliżona do częstości obserwowanej w innych europejskich populacjach o pochodzeniu innym niż żydowska.

W poniższej tabeli zestawiono najczęstsze mutacje związane z rozwojem choroby Gauchera, występujące w określonych populacjach na świecie.

Tabela 3. Najczęstsze mutacje związane z chorobą Gauchera na świecie [54].

Populacja	Najczęściej stwierdzane mutacje	Częstość mutacji
Turcy	N370S, L444P	61,8%
Japończycy	L444P, F2131	55%
Tajwańczycy	L444P, RecNcil	78,5%
Czesi i Słowacy	N370S, L444P, RecNcil	76%
Żydzi aszkenazyjscy	N370S, c.84-85insG IVS2 + 1G »A L444P	93%

Węgrzy	N370S, L444P, RecNciI	70,3%
Hiszpanie	N370S, L444P	68,7%

Częstość występowania neuropatycznych postaci choroby Gauchera (typu II i III) jest zróżnicowana w obrębie określonych grup etnicznych, niemniej jednak wydaje się być wyższa w populacjach innych niż europejska (kaukaska) [3].

2.6. Choroba Gauchera jako schorzenie ultrazadkie

Nie ma powszechnie przyjętej międzynarodowej definicji choroby rzadkiej i ultrazadkiej. Ogólnie choroby te definiuje się jako występujące w populacji z częstością odpowiednio nie większą niż 5/10 000 osób i 1/50 000 osób zgodnie z kryteriami przyjętymi w Unii Europejskiej [46], [55]. W Wielkiej Brytanii termin ten oznacza chorobę, której występowanie nie przekracza jednego przypadku na 50 000 osób [55]. Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około 7 000 chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 27-36 milionów (6-8%) mieszkańców Unii Europejskiej. Na całym świecie na choroby rzadkie cierpi 350 milionów ludzi [78]. W przybliżeniu 50% rzadkich chorób dotyczy dzieci, a około 30% pacjentów dotkniętych tymi chorobami umiera przed 5. rokiem życia. Są one odpowiedzialne za 30% hospitalizacji w szpitalach dziecięcych, 40-45% zgonów przed 15. rokiem życia oraz 10-25% chorób przewlekłych u dorosłych. Choroby rzadkie rozpoznawane są najczęściej w wieku dziecięcym (w przypadku wielu z nich rozpoznanie jest już w życiu płodowym) [78]. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne [47], ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [56]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi 1,6 - 2,2 miliona pacjentów [78].

Mniejszą podgrupę chorób rzadkich stanowią choroby ultrazadkie. W Polsce obowiązuje definicja choroby ultrazadkiej przedstawiona przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Informuje ona, że **choroba ultrazadka występuje z częstością \leq 1 przypadku na 50 000 osób** [57].

Choroba Gauchera spełnia powyższe kryterium, ponieważ w oparciu o dane *European Medicines Agency* dotyczy ona około 15 000 osób w Unii Europejskiej [29]. W Polsce, według danych posiadanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia leczeniem objętych jest obecnie 58 pacjentów [32].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (*ang. orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co

powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [47].

Rzadkie i ultrarządkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Unia Europejska wspiera optymalną profilaktykę, diagnozowanie i leczenie rzadkich chorób w Europie przez tworzenie sieci, organizowanie wspólnych szkoleń, a także dzielenie się doświadczeniem i wiedzą [46], [47].

W kwietniu 2000 roku Unia Europejska wprowadziła Rozporządzenie nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych [26]. Rozporządzenie to określiło wspólnotową procedurę oznaczania produktów leczniczych, jako sieroce i zapewniło zachęty dla prac badawczo-rozwojowych dotyczących tych leków, a także wprowadziło czasową ochronę rynkową producentów leków sierocych. W czerwcu 2009 roku Rada Unii Europejskiej zaleciła państwom członkowskim ustanowienie i realizację planu lub strategii w dziedzinie chorób rzadkich, których celem będzie ukierunkowanie i zorganizowanie działań w dziedzinie rzadkich chorób w ramach istniejącego systemu zdrowotnego i socjalnego. Regulacje Unii Europejskiej mają na celu ułatwienie dostępu chorym do leków sierocych [46], [47].

Na mocy rozporządzenia z 2000 roku powstał Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *The Committee for Orphan Medicinal Products*; COMP) przy Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA) [26]. Wniosek o oznaczenie preparatu jako leku sierociego składany jest do EMA, która za pośrednictwem Komitetu ocenia, czy może on pretendować do statusu leku sierociego (tzw. desygnacja). Dotyczy to najczęściej leków przed II fazą badania klinicznego. Opinia Komitetu ds. Leków Sierocych przekazywana jest do Komisji Europejskiej, która podejmuje ostateczną decyzję o oznaczeniu produktu jako lek sierocy [47].

Z punktu widzenia dopuszczenia do obrotu przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej lek jest kwalifikowany jako sierocy, jeśli:

- stosuje się go u <5/10 000 osób w populacji,
- stosowany jest w przewlekłych chorobach: zagrażających życiu lub mogących prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, gdy przychody ze sprzedaży nie pokryją kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia,
- nie ma skutecznych technologii opcjonalnych lub takie technologie są, ale nie przynoszą satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych [26], [46].

W latach 2000 – 2011 wpłynęło do Europejskiej Agencji Leków (EMA) 1 401 wniosków dotyczących substancji pretendujących do statusu leku sierocego, będących w trakcie badań klinicznych, z czego desygnację uzyskało 934 substancje farmakologicznie czynne. Do końca 2011 roku zarejestrowano łącznie 62 leki sieroce. Stanowią one jedynie 10,2% wszystkich zarejestrowanych leków innowacyjnych [47].

W Polsce brak jest odpowiednich przepisów dotyczących leków sierocych. Minister Zdrowia w dniu 21 lipca 2008 roku powołał Zespół ds. Chorób Rzadkich, w skład którego wchodzi przedstawiciele: Ministerstwa Zdrowia, Narodowego Funduszu Zdrowia, Agencji Oceny Technologii Medycznych, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego, a także przedstawiciele środowisk lub organizacji pozarządowych zrzeszających osoby cierpiące na choroby rzadkie, przemysłu farmaceutycznego i naukowców. Zespół ma charakter opiniodawczo-doradczy [25], [47]. W oparciu o rekomendacje Zespołu Minister Zdrowia podejmuje decyzję o zakwalifikowaniu świadczenia jako gwarantowanego i objęcia odpowiednim mechanizmem finansowania: wykazy leków refundowanych, terapeutyczne programy zdrowotne i inne [25].

Obecnie innowacyjne i wysokokosztowe leki finansowane są przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach programów zdrowotnych (lekowych). W ten sposób finansowanych jest 15 substancji czynnych z kategorii „*orphan drug*” [47].

Mając na uwadze charakter choroby Gauchera typu I oraz niewielką liczbę chorych dotkniętych tym schorzeniem, produkt leczniczy VPRIV® (welagluceraza alfa) można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

2.7. Rokowania w chorobie Gauchera

Nieodpowiednio leczona choroba Gauchera typu I może prowadzić do śmierci z powodu krwawień związanych z obniżoną liczbą płytek krwi lub komplikacji wywołanych splenektomią wykonaną zwykle w ciągu pierwszych 10 lat życia. Ponadto, postępujące zmiany, zwłaszcza w układzie kostnym, mogą istotnie ograniczyć aktywność ruchową, pogorszyć jakość życia pacjentów oraz zwiększać nakłady na ich leczenie z powodu dodatkowych komplikacji zdrowotnych [2], [24], [80].

Stopień nasilenia objawów, a także rokowanie są ściśle związane z resztkową aktywnością enzymatyczną. Im mniejsza jest aktywność resztkowa, tym wcześniejszy jest wiek ujawnienia się choroby i tym cięższy jest jej przebieg. Ponadto, im mniejsza jest własna resztkowa aktywność

enzymatyczna, tym słabsza jest odpowiedź na leczenie za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej [5], [50].

Rokowania dla chorych z I oraz III typem choroby Gauchera, leczonych za pomocą zastępczej terapii enzymatycznej, są dobre ze względu na ograniczenie organomegalii i poprawę parametrów hematologicznych. Najgorszą prognozę ma II typ choroby Gauchera; zgon dzieci następuje najczęściej w ciągu pierwszych dwóch lat życia [2], [24].

Ze względu na istotną zmienność objawów choroby, trudno jest ilościowo określić jej wpływ na śmiertelność chorych. W oparciu o dane zawarte w rejestrze *International Collaborative Gaucher Group Gaucher's Registry (ICGG)* [24] oszacowano, że oczekiwana długość życia u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I jest zaledwie o 9 lat krótsza niż w populacji ogólnej w USA i wynosi odpowiednio: 68 i 77 lat. Niemniej jednak pacjenci z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I w każdym wieku cechują się większym ryzykiem zgonu, niż w referencyjnej populacji ogólnej. Przyczynami zgonu u 63 z 102 analizowanych pacjentów były: nowotwory (17/63), choroby układu sercowo-naczyniowego (11/63) oraz zaburzenia krążenia mózgowego (8/63). Wykazano, że śmiertelność z jakichkolwiek przyczyn w populacji pacjentów z chorobą Gauchera jest wyższa w przypadku chorych poddanych splenektomii. Oszacowana długość życia w tej grupie pacjentów była krótsza o 13,2 lata, a w grupie chorych niepoddanych splenektomii - krótsza tylko o 5,1 roku względem populacji ogólnej [24].

Autorzy badania [24] podkreślają, że aktualnie brak jest wystarczających danych umożliwiających interpretację takich ogólnych wyników w odniesieniu do specyficznych grup pacjentów, biorąc pod uwagę genotyp lub pochodzenie etniczne. Jednocześnie, analizę przeprowadzono retrospektywnie w oparciu o dane pacjentów, z których część nie była poddana enzymatycznej terapii zastępczej, co może powodować, że oszacowane wartości nie są już adekwatne do tych, które obserwuje się w chwili obecnej.

2.8. Leczenie choroby Gauchera

Choroba Gauchera jest postępującym, nieuleczalnym schorzeniem; celem leczenia jest zmniejszenie objawów choroby oraz maksymalne przedłużenie przeżycia poprzez niedopuszczenie do nieodwracalnych zmian w układzie kostnym i wątrobie [2], [53], [80].

Leczenie przyczynowe choroby Gauchera obejmuje:

- zastępcze terapie enzymatyczne (ang. *Enzyme Replacement Therapy, ERT*),
- terapie polegające na redukcji substratu (ang. *Substrate Reduction Therapy, SRT*) [3], [36],

- leczenie objawowe [3], [35].

Leczenie za pomocą zastępczej terapii enzymatycznej oraz redukcji substratu, czyli glukozyloceramidu jest skuteczne u chorych z chorobą Gauchera typu I oraz u części pacjentów z chorobą typu III, u których objawy neurologiczne są nieznacznie nasilone. Pacjenci z rozpoznaniem choroby Gauchera typu II objęci są opieką paliatywną z powodu szybkiego postępu choroby. Natomiast pacjenci z łagodnymi objawami są leczeni jedynie objawowo, przy czym ich stan jest stale monitorowany [3], [35].

Zastępcza terapia enzymatyczna za pomocą rekombinowanych glukocerebrozydaz stanowi obecnie standard postępowania w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I oraz części pacjentów z chorobą Gauchera typu III, która jednocześnie stała się pierwszą skutecznie leczoną chorobą o charakterze spichrzeniowym [35], [80].

Leczenie ERT nie jest skuteczne w leczeniu postaci neuropatycznej choroby Gauchera (typ II), ze względu na nieprzechodzenie białka enzymatycznego przez barierę krew-mózg [50].

Terapia SRT stanowi drugą linię leczenia, z tego względu jest ona stosowana jedynie u chorych, którzy wykazują łagodnie i umiarkowanie nasilone objawy choroby i nie mogą być poddani zastępczej terapii enzymatycznej [80]. Pomiar skuteczności terapii dokonuje się w oparciu o charakterystyczne dla choroby objawy, czyli: redukcję hepatosplenomegalii, poprawę parametrów hematologicznych oraz zmiany w układzie kostnym [4], [36].

Inne metody leczenia choroby Gauchera obejmują: splenektomię, transfuzje krwi, operacje ortopedyczne, a także przeszczep szpiku kostnego. Metody te wiążą się z dużym ryzykiem komplikacji lub zgonu oraz mają słaby efekt terapeutyczny [3], [36]. W ramach opieki paliatywnej wskazanej u wszystkich pacjentów można stosować leki poprawiające parametry krwi, leki przeciwbólowe oraz terapię bisfosfonianami [41].

Cele terapeutyczne

Zróżnicowanie objawów oraz ich nasilenia, a także nieznaną kierunek progresji choroby implikowały trudności z podjęciem decyzji o rozpoczęciu zastępczej terapii enzymatycznej. Czas wdrożenia leczenia oraz określenie celów terapeutycznych powinny być opracowywane indywidualnie dla każdego pacjenta. W celu zapewnienia pacjentom lepszej opieki, opracowano specjalne wytyczne pozwalające ocenić, na ile wyniki leczenia odpowiadają założonym celom terapeutycznym [4], [53]. W poniższej tabeli przedstawiono cele terapeutyczne i założony czas ich realizacji w odniesieniu do enzymatycznej terapii zastępczej.

Tabela 4. Cele terapeutyczne w enzymatycznej terapii zastępczej [53].

Cele terapeutyczne		Czas realizacji
Układ kostny	zmniejszenie lub wyeliminowanie bólów kostnych, zapobieganie przełomom kostnym	1 – 2 lata
Anemia	Hb \geq 11,0 g/dl; kobiety i dzieci, Hb \geq 12,0 g/dl; mężczyźni, wyeliminowanie konieczności transfuzji krwi, redukcja zmęczenia, utrzymanie osiągniętego, wyższego stężenia hemoglobiny	1 – 2 lata
Trombocytopenia	normalizacja liczby płytek krwi u pacjentów ze splenektomią, ograniczenie krwawień, poprawa wyników u pacjentów bez splenektomii oraz z umiarkowaną ($>60\ 000 <120\ 000\ \text{mm}^3$) lub ciężką trombocytopenią ($<60\ 000\ \text{mm}^3$)	1 rok 1 rok 2 lata
Hepatomegalia	zmniejszenie masy wątroby o 20 – 30%, zmniejszenie masy wątroby o 30 – 40%,	1 – 2 lata 3 – 5 lat
Splenomegalia	zmniejszenie masy śledziony o 30 – 50%, zmniejszenie masy śledziony o 50 – 80%	1 rok 2 – 5 lat

Konieczne jest stałe monitorowanie wyników terapii w celu oszacowania postępów w leczeniu oraz dostosowania wielkości podawanej dawki do aktualnego stanu pacjenta. Wyniki leczenia ocenia się na podstawie zmian w obrazie klinicznym choroby, także dzięki metodzie „osiągania celów terapeutycznych”. U pacjentów poddanych enzymatycznej terapii zastępczej badania dotyczące zmian parametrów hematologicznych, i biochemicznych powinny być wykonywane co 3 miesiące, natomiast ocena zmian wisceralnych i kostnych – co 12 miesięcy [70], [71].

2.8.1. Terapia enzymatyczna

Enzymatyczna terapia zastępcza jest przeznaczona do leczenia pacjentów z symptomatyczną chorobą Gauchera typu I oraz III, w celu redukcji objawów choroby oraz uniknięcia nieodwracalnych zmian. Polega ona na uzupełnieniu brakującego lub działającego wadliwie enzymu, kwaśnej β -glukozydazy, w celu rozłożenia nagromadzonego w lizosomach komórek substratu, glicyloceramidu [36].

Efekty enzymatycznej terapii zastępczej zależą od: wieku ujawnienia się choroby, szybkości jej postępu oraz rodzaju objawów neurofizjologicznych. Wczesne zastosowanie leczenia może bardzo ograniczyć wystąpienie objawów klinicznych. Przedobjawowe zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej jest dyskusyjne z powodu wysokich kosztów leczenia oraz bardzo zmiennego przebiegu choroby. Ponadto, ze względu na zwiększone ryzyko zachorowalności na niektóre nowotwory oraz zaburzenia ze strony układu odpornościowego, leczenie za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej może nie być uzasadnione u pacjentów z łagodnymi objawami choroby [2], [4].

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania zastępczej terapii enzymatycznej raportowano korzystne wyniki polegające nie tylko na zahamowaniu procesu spichrzania, ale również na wycofaniu zmian w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, poprawę parametrów hematologicznych i rozwojowych u dzieci oraz zahamowanie narastania zmian kostnych [7], [16], [20], [80].

Według danych z rejestru *International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher's Registry (ICGG)* stopień stosowania się pacjentów do wymogów leczenia (ang. *compliance*) za pomocą ERT wynosi w przybliżeniu 90% lub więcej w przypadku pacjentów poddawanych terapii w warunkach domowych [53].

Agluceraza (Ceredase®). W 1991 roku po raz pierwszy zastosowano u pacjentów z chorobą Gauchera typu I leczenie aglucerazą (Ceredase® firmy Genzyme Inc.), zmodyfikowanym enzymem kwaśną β -glukozydazą, uzyskiwanym z ludzkiego łożyska, co spowodowało przełom w leczeniu choroby. Agluceraza okazała się bezpieczna i skuteczna w terapii choroby Gauchera, w trakcie leczenia stwierdzono: wzrost stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi oraz redukcję hepatosplenomegalii. Jednak zastosowanie aglucerazy wiązało się również z pewnymi problemami: ograniczonymi możliwościami produkcji, ryzykiem przeniesienia infekcji, krótkim okresem półtrwania enzymu i szybkim wychwytywaniem go przez komórki wątroby (co uniemożliwiało dotarcie enzymu do makrofagów, w których gromadzi się nierozłożony substrat) [4], [36]. Aktualnie agluceraza nie jest wykorzystywana w praktyce klinicznej, za wyjątkiem nieznacznych zasobów dostępnych jedynie pacjentom, którzy nie tolerują imiglucerazy – preparatu, który zastąpił stosowanie aglucerazy w enzymatycznej terapii zastępczej.

Imigluceraza (Cerezyme®). W 1994 roku po raz pierwszy zastosowano leczenie imiglucerażą (Cerezyme® firmy Genzyme Inc.), enzymem produkowanym w kulturach komórek pochodzących z jajników chomików chińskich metodą rekombinacji DNA. Imigluceraza stopniowo zastąpiła aglucerażę i stanowi obecnie standard terapeutyczny w leczeniu choroby Gauchera [4], [53]. Imigluceraza stosowana w enzymatycznej terapii zastępczej jest zarejestrowana w Unii Europejskiej jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I oraz typu III (bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego) [9], [80].

Enzymatyczna terapia zastępcza prowadzona przy zastosowaniu imiglucerazy, nie tylko zatrzymuje postęp choroby, ale również powoduje cofanie się niektórych objawów. W badaniach klinicznych udokumentowano:

- znaczną redukcję masy śledziony i wątroby oraz wzrost stężenia hemoglobiny, przy czym szybkość i zakres poprawy były tym większe, im wartości początkowe bardziej odbiegały od normy,

- wzrost liczby płytek krwi, przy czym poprawa była tym mniejsza, im trombocytopenia była bardziej zaawansowana przed rozpoczęciem leczenia,
- zmniejszenie uczucia zmęczenia, ograniczającego aktywność,
- stopniową poprawę w zakresie zmian w układzie kostnym, np. wzrost gęstości mineralnej kości, redukcja częstości ich uszkodzeń i przełomów kostnych oraz zmniejszenie natężenia bólów kostnych,
- zmniejszenie częstości krwawień,
- zmniejszenie nasilenia bólu i konieczności stosowania środków przeciwbólowych,
- poprawę jakości życia pacjentów,
- poprawę w zakresie stężenia biomarkerów, np. redukcji uległo stężenie chitotriozydazy, konwertazy angiotensyny oraz ferrytyny,
- dzieci poddane leczeniu szybciej rosły i przybierały na wadze,
- pozytywne efekty leczenia pojawiały się zwykle w ciągu pierwszego roku stosowania terapii [4], [7], [20], [21].

Na podstawie dostępnych wyników nie można jednak jednoznacznie stwierdzić czy zastępcza terapia enzymatyczna bezpośrednio zapobiega wystąpieniu lub cofa zmiany kostne w przebiegu choroby [4], [16]. W analizie przeprowadzonej na podstawie danych z rejestru *ICGG*, wykazano, że spośród pacjentów otrzymujących imiglucerazę przez okres 4 lat, odsetek chorych, u których osiągnięto określone cele terapeutyczne wahał się od 23,6% do 54,9% [21].

Imigluceraza podawana w ramach zastępczej terapii enzymatycznej stosowana jest obecnie u ponad 5 000 chorych na świecie [36]. Po wycofaniu aglucerazy z lecznictwa, imigluceraza w postaci preparatu Cerezyme[®] stanowiła jedyny dostępny lek do stosowania w enzymatycznej terapii zastępczej. Jednak, pomimo udokumentowanej skuteczności leczenia, część pacjentów nie osiąga wyznaczonych celów terapeutycznych, zwłaszcza w odniesieniu do zmian kostnych. Większy wybór opcji terapeutycznych dawałby możliwość uzyskania lepszych wyników leczenia przez tych pacjentów oraz pozwalałby na leczenie chorych, którzy nie mogą przyjmować imiglucerazy [4], [80]. Ponadto problemy z dostawami odpowiedniej ilości preparatu Cerezyme[®], które wystąpiły na przełomie 2009/2010 roku wskazały na konieczność wprowadzenia nowych preparatów w celu ochrony pacjentów przed potencjalnym przerwaniem terapii. W ostatnich latach opracowano i wprowadzono do lecznictwa alternatywne preparaty w stosunku do produktu leczniczego Cerezyme[®], są to: VPRIV[®] (welagluceraza alfa) oraz UPLYSO[®] (taligluceraza alfa) [22].

Taligluceraza alfa (UPLYSO[®]). Taligluceraza alfa (UPLYSO[®], Pfizer Inc.) jest zrekombinowanym enzymem wytwarzanym w kulturach transdukowanych komórek roślinnych pochodzących z marchwi. Dotychczasowe badania wskazują, że lek jest skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjentów, chociaż

u około 6,6% z nich rozwinęła się odpowiedź humoralna skierowana przeciw taliglucerazie alfa, co może zmniejszać jego aktywność enzymatyczną [23]. Preparat został zarejestrowany jako lek sierocy w dniu 26 marca 2010 roku, ale nie uzyskał jeszcze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu [31].

Welagluceraza alfa (VPRIV®). Welagluceraza alfa (VPRIV®, Shire Inc.) jest enzymem wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w kulturach ludzkich komórek – fibroblastów (linia HT-1080), co sprawia, że jego budowa bardziej przypomina naturalną strukturę enzymu, a preparat jest mniej immunogenny. Welagluceraza alfa jest produkowana za pomocą techniki, polegającej na celowanej rekombinacji z promotorem, który aktywuje ekspresję określonego genu w komórce [13], [14].

Przeprowadzone badania kliniczne obejmujące 12 pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I wcześniej nieleczonych wykazało, że welagluceraza alfa stosowana w długim okresie czasu (do 48 miesięcy) w sposób istotny klinicznie oraz statystycznie poprawia parametry hematologiczne (wzrost poziomu hemoglobiny oraz płytek krwi), korzystnie wpływa na zmniejszenie stopnia splenomegalii lub/i hepatomegalii, jest także dobrze tolerowana i nie wywołuje odpowiedzi immunologicznej w postaci specyficznych przeciwciał [8], a stosowana u pacjentów poddawanych uprzednio leczeniu imiglucerazą wiąże się z utrzymaniem osiągniętych efektów terapeutycznych [51], [80]. W innym badaniu klinicznym z udziałem 35 pacjentów (w tym 9 dzieci) z chorobą Gauchera typu I, welaglucerazę alfa porównywano z imiglucerazą. Wykazano, że welagluceraza alfa jest tak samo skuteczna jak imigluceraza w zakresie redukcji stopnia ciężkości anemii. W badaniu obserwowano również porównywalne efekty obu form enzymu w zakresie kontroli innych objawów choroby Gauchera, tj. zwiększenie liczby płytek we krwi oraz zmniejszenie rozmiaru wątroby i trzustki. Jednocześnie wykazano, że welagluceraza jest mniej immunogenna niż imigluceraza, co wynika z ich różnic strukturalnych związanych z metodą wytwarzania [51], [80].

Brytyjski *National Institute for Health Research* rekomenduje stosowanie welaglucerazy alfa, podkreślając, że preparat ten stanowi alternatywną opcję terapeutyczną dla pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, którzy nie tolerują lub nie odpowiadają na dotychczas stosowane leczenie [41]. Z kolei, kanadyjska organizacja *Health Canada*, w oparciu o przegląd dostępnych wyników badań klinicznych i ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa wskazuje na odpowiedni profil korzyści i ryzyka w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów dorosłych, jak i dzieci z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I [40].

2.8.2. Terapia nieenzymatyczna

Terapia nieenzymatyczna stanowi drugą linię leczenia i jest zalecana oraz stosowana u pacjentów z chorobą Gauchera typu I oraz III, z łagodnie lub umiarkowanie nasilonymi objawami, u których nie można zastosować zastępczej terapii enzymatycznej [5], [36].

Terapia redukcji substratu (ang. *Substrate Reduction Therapy, SRT*) polega na zahamowaniu jego produkcji w takim stopniu, aby resztkowa aktywność kwaśnej β -glukocerebrozydazy była wystarczająca do rozłożenia wyprodukowanej ilości substratu. Powyższy efekt uzyskuje się za pomocą zahamowania działania enzymu odpowiedzialnego za biosyntezę substratu - glukozylotransferazy (syntazy glukozyloceramidu), i w ten sposób ograniczenia się ilość glukoocerebrozydu [5], [15], [36].

Skuteczność terapii jest ograniczona, ponieważ większość substratu nie pochodzi z biosyntezy, ale z fragmentów błon komórkowych sfagocytowanych krwinek [2].

Miglustat (Zavesca[®]). Miglustat (Zavesca[®], Actelion Pharmaceuticals) jest iminową pochodną glukozy, która hamuje odwracalnie aktywność swoistego dla ceramidów enzymu - glukozylotransferazy, który zapoczątkowuje serię reakcji biochemicznych prowadzących do syntezy większości glikosfingolipidów. Zastosowanie miglustatu u pacjentów, którzy nie otrzymują zastępczej terapii enzymatycznej, wiąże się z redukcją objętości śledziony i wątroby oraz nieznacznym wzrostem stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi, poprawia również jakość życia u pacjentów z łagodnymi objawami choroby. Ponadto, lek ten jest łatwo dostępny i podawany doustnie [5], [11], [15].

Długoterminowe dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu wciąż nie są dostępne. Ze względu na problematyczny profil bezpieczeństwa miglustat został zatwierdzony przez Europejską Agencję ds. Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) w 2002 roku i Amerykańską Agencję ds. Leków i Żywności (ang. *Food and Drug Administration; FDA*) w 2003 roku jedynie do leczenia dorosłych pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi objawami choroby, u których nie można zastosować enzymatycznej terapii zastępczej z powodu nadwrażliwości na substancje farmakologicznie czynne lub substancje pomocnicze lub ze względu na trudności z dożylnym podaniem leku [4], [15], [80]. Obecnie trwają też przygotowania do wprowadzenia na rynek alternatywnego leku w terapii nieenzymatycznej – eliglustatu [36].

2.8.3. Leczenie choroby Gauchera w Polsce

W Polsce, pacjenci z chorobą Gauchera leczeni są w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej przy zastosowaniu β -glukocerebrozydazy - imiglucerazy (Cerezyme®) [12], [33].

Na podstawie danych posiadanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w Polsce leczeniem za pomocą preparatu Cerezyme® jest obecnie objętych 58 pacjentów [32].

Oczekiwane wyniki postępowania terapeutycznego przewidyują:

- zahamowanie postępu choroby,
- poprawę stanu klinicznego,
- poprawę funkcji motorycznych,
- poprawę jakości życia chorych [57].

Ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia refundowane jest leczenie pacjentów z rozpoznaniem I oraz III typu choroby Gauchera. W typie III choroby leczenie obejmuje tylko chorych, u których objawy neurologiczne manifestują się w postaci apraksji okoruchowej, jako jedynego wykładnika zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Nie jest refundowane leczenie pacjentów z asymptomatyczną (bezobjawową) postacią choroby Gauchera [12].

Substancją czynną finansowaną w ramach programu jest imigluceraza (Cerezyme®). Dawka preparatu zależy od ciężkości objawów i wynosi 15-60 U/kg m.c., podawanych co 14 ± 3 dni w postaci jednogodzinnych wlewów dożylnych [12]. W przypadku braku efektywności zastosowanej dawki po 6 miesiącach terapii dawkę imiglucerazy można zwiększyć do maksymalnej dawki, tj. do 60 U/kg m.c., podawanej co 14 ± 3 dni (przed zwiększeniem dawki należy oznaczyć miano przeciwciał przeciw imiglucerazie). W przypadku zwiększenia dawki leku do 60 U/kg m.c., przy braku skuteczności leczenia, w takiej, maksymalnej dawce po 12 miesiącach terapii, lek należy odstawić, ponieważ wskazuje to, iż leczenie jest nieefektywne [12].

Kryterium kwalifikacji do leczenia w ramach programu terapeutycznego obejmuje: brak lub znaczny niedobór aktywności enzymu kwaśnej β -glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym. Refundowane jest leczenie pacjentów z I oraz III typem choroby [12].

Kwalifikacji chorych do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultraradkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [12]. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja

skuteczności leczenia co 6 miesięcy odbywa się, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii [12]. Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrarzadkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarzadkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia [12], [57].

Kryteria wyłączenia z programu obejmują:

- wystąpienie objawów nadwrażliwości na imiglucerazę,
- znaczną progresję choroby mimo podjętego leczenia,
- pacjenci z asymptomatyczną postacią choroby Gauchera,
- pacjenci z II typem choroby,
- pacjenci z III typem choroby, w przypadku pacjentów, u których występują inne objawy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego niż porażenie nerwu okoruchowego [12].

2.9. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)

Aktualnie brak jest jasno zdefiniowanych wytycznych dotyczących metod leczenia choroby Gauchera na świecie [80].

Na stronach internetowych organizacji, takich jak: *The National Gaucher Foundation* [73], *European Gaucher Alliance* [74] czy polskiego Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Gauchera [72] oraz specjalistycznych ośrodków klinicznych m.in.: *Comprehensive Gaucher Treatment Center* w USA [75], jak i materiałach prezentowanych na cyklicznych konferencjach i sympozjach organizowanych m.in. przez *European Gaucher Leadership Forum* [76] lub *European Working Group on Gaucher Disease* [77] przedstawiane są informacje o dostępnych opcjach terapeutycznych w leczeniu choroby Gauchera, a więc najczęściej dotyczące zastosowania imiglucerazy, a ostatnio welaglucerazy alfa w zastępczej terapii enzymatycznej, jak i możliwości zastosowania miglustatu w ramach terapii nieenzymatycznej (SRT).

Niemniej jednak, na podstawie licznych danych literaturowych, wyników badań oraz danych dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej, jako obowiązujący aktualnie standard terapeutyczny w leczeniu choroby Gauchera typu I u wszystkich pacjentów z klinicznie istotnymi objawami należy uznać imiglucerazę (Cerezyme®) stosowaną w enzymatycznej terapii zastępczej [53], [70], [71].

Współpraca grupy ekspertów i regularnie organizowane konferencje naukowe mają na celu omówienie i podsumowanie wyników przeprowadzanych badań, analizę danych gromadzonych przez *ICGG Gaucher's Registry*, jak i wymianę doświadczeń z praktyki klinicznej.

W oparciu o konsensus grupy ekspertów z dziedziny pediatrii, medycyny chorób wewnętrznych, hematologii/onkologii, genetyki oraz neurologii, a także grupy specjalistów i koordynatorów związanych z *International Collaborative Gaucher Group (ICGG)* zajmujących się badaniem choroby Gauchera w USA w 1998 roku opracowane zostały rekomendacje dotyczące procesu diagnozowania, oceny objawów klinicznych oraz monitorowania przebiegu choroby u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I [70].

W publikacji [70] przedstawiono przede wszystkim wytyczne w zakresie diagnozowania choroby Gauchera typu I oraz metod monitorowania stanu zdrowia pacjentów (informacje dotyczące diagnozowania choroby Gauchera oraz monitorowania przebiegu choroby opisano w oddzielnym rozdziale niniejszego opracowania na podstawie bardziej aktualnych danych bibliograficznych). W przypadku wytycznych dotyczących leczenia choroby Gauchera, autorzy publikacji wskazują na enzymatyczną terapię zastępczą, jako jedyną skuteczną metodę przyczynowego leczenia objawów związanych z chorobą Gauchera typu I [70].

W 2004 roku opublikowano także rekomendacje dotyczące zastosowania enzymatycznej terapii zastępczej oraz monitorowania przebiegu choroby i efektów leczenia u dzieci z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I [71]. W przypadku populacji pediatrycznej panel ekspertów rekomenduje stosowanie zastępczej terapii enzymatycznej w dawce początkowej wynoszącej 30-60 U/kg, podawanej co 2 tygodnie u wszystkich dzieci z objawami klinicznymi choroby Gauchera. Zaleca się, żeby początkowe dawki egzogenego enzymu były oszacowywane indywidualnie dla każdego z pacjentów w oparciu o stopień nasilenia objawów oraz progresji choroby ocenianych podczas podstawowych badań podmiotowych, laboratoryjnych oraz radiologicznych z uwzględnieniem wpływu terapii na jakość życia leczonych dzieci [71].

Odpowiednio wczesne rozpoczęcie enzymatycznej terapii zastępczej tj. w dzieciństwie, kiedy układ kostny nie jest jeszcze w pełni wykształcony umożliwia pacjentom z chorobą Gauchera typu I osiągnięcie odpowiedniej masy kostnej [71].

Dawkowanie preparatów stosowanych w enzymatycznej terapii zastępczej może być modyfikowane w zależności od stopnia osiągania celów terapeutycznych, które powinny być stale monitorowane. Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie w czasie 6-miesięcznej enzymatycznej terapii zastępczej wskazuje na konieczność zastosowania większej dawki enzymu. Przerwanie terapii powoduje cofnięcie się

uzyskanej poprawy w zakresie parametrów hematologicznych i powoduje narastanie organomegalii oraz zmian w układzie kostnym. Enzymatyczna terapia zastępcza jest postępowaniem terapeutycznym wskazanym do stosowania przez całe życie pacjentów, stąd też przedłużające się okresy zaprzestania leczenia nie są wskazane [71].

W Polsce brak jest określonych wytycznych klinicznych w zakresie rozpoznawania, leczenia i monitorowania choroby Gauchera. Enzymatyczna terapia zastępcza za pomocą imiglucerazy jest jedyną dostępną opcją terapeutyczną dla pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera, która stosowana i finansowana jest w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ [12], [33]. W zakresie diagnozowania (kryteria włączenia do programu) i monitorowania przebiegu choroby i skuteczności zastosowanego leczenia znaczenie mają regulacje opracowane przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych, który nadzoruje realizację program [12], [57].

3. Analizowana populacja

Populację docelową (populację w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), będą stanowili pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (bez neuropatii) poddani długotrwałej zastępczej terapii enzymatycznej (populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym do stosowania ocenianej interwencji wnioskowanej – welagluceraza alfa [10]).

Na podstawie opisów Terapeutycznych Programów Zdrowotnych (obecnie zwanych programami lekowymi) oraz informacji od eksperta klinicznego analizowaną populację oszacowano na 35 pacjentów.

4. Oceniana technologia wnioskowana

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego VPRIV[®] (welagluceraza alfa) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (bez neuropatii).

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego VPRIV[®] (welagluceraza alfa) przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

W dniu 9 czerwca 2010 roku Komisja Europejska oznaczyła welaglucerazę alfa, jako sierocy produkt leczniczy na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady uwzględniając pozytywną opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) wyrażoną w dniu 3 marca 2010 roku przez Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products; COMP*) [29], [44]. **W uzasadnieniu wskazano, że welagluceraza alfa może stanowić alternatywną opcję terapeutyczną w stosunku do imiglucerazy oraz może być od niej mniej immunogenna.**

W dniu 26 sierpnia 2010 roku Komisja Europejska wydała pozwolenie na wprowadzenie do obrotu sierocego produktu leczniczego VPRIV[®] (welagluceraza alfa) stosowanego w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Decyzję oparto na pozytywnej opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi działającego przy EMA (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) [30], [45]. Preparat zawierający welaglucerazę alfa został niniejszym wpisany do wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych pod numerem EU/3/10/752 [45].

Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. *Food and Drug Administration; FDA*) 10 marca 2010 roku zatwierdziła produkt leczniczy VPRIV[®] (welagluceraza alfa) do leczenia pacjentów z chorobą Gauchera [28].

5. Interwencje alternatywne – komparatory

5.1. Wybór potencjalnych komparatorów

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji wnioskowanej (stosowanie welaglucerazy alfa) w leczeniu choroby Gauchera typu I w pierwszej kolejności brano pod uwagę stosowaną praktykę kliniczną oraz światowe standardy leczenia analizowanej jednostki chorobowej.

Za najbardziej odpowiedni komparator (refundowaną technologię opcjonalną) do porównania z preparatem VPRIV® (welagluceraza alfa) należy rozpatrywać produkt leczniczy Cerezyme® (imigluceraza), który stanowi obecnie standard terapeutyczny w leczeniu choroby Gauchera i jest aktualnie jedynym lekiem stosowanym w enzymatycznej terapii zastępczej [4], [53], [70]. Preparat ten jest zarejestrowany do stosowania w ERT w terapii pierwszego rzutu u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I lub III [9]. W Polsce imigluceraza jest jedynym preparatem finansowanym w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ „Leczenie choroby Gauchera” [12], [33].

Jako potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla welaglucerazy alfa stosowanej w leczeniu choroby Gauchera typu I należy odrzucić niestosowaną już w praktyce klinicznej aglucerazę (Ceredase®) oraz taliglucerazę alfa (UPLYSO®, Elelyso®), która (sierpień 2013 roku) nie uzyskała dotychczas pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej we wskazaniu: leczenie pacjentów z chorobą Gauchera typu I (niemniej, produkt leczniczy UPLYSO® został już zarejestrowany m.in. w USA, Izraelu, Chile oraz Meksyku [88]). Jako komparator (technologię opcjonalną) do porównania z welaglucerazą alfa należy wykluczyć także miglustat (Zavesca®), ponieważ preparat ten jest przeznaczony do zastosowania w drugim rzucie leczenia choroby Gauchera u pacjentów, w przypadku których istnieją poważne przeciwwskazania do enzymatycznej terapii zastępczej. Co więcej, produkt leczniczy Zavesca® zalecany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z łagodnie i umiarkowanie nasilonymi objawami choroby; nie był oceniany klinicznie u pacjentów z objawami choroby Gauchera o dużym nasileniu i nie jest wskazany do stosowania u pacjentów poniżej 18 roku życia, zatem wskazania do jego stosowania są znacznie węższe niż w przypadku produktu leczniczego VPRIV®. Inny preparat z grupy leków redukujących stężenie substratu tj. eliglustat znajduje się w końcowej fazie badań klinicznych i nie został jeszcze dopuszczony do obrotu.

Poniżej zaprezentowano zestawienie najważniejszych informacji opracowanych na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych - analizowanej interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy VPRIV®) oraz imiglucerazy (Cerezyme®), wybranej wstępnie jako komparator (refundowaną

technologią opcjonalną) dla produktu leczniczego VPRIV[®] stosowanego długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

Bardziej szczegółowe informacje dotyczące analizowanych preparatów zostały omówione w Aneksie niniejszego opracowania.

Tabela 5. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji wnioskowanej oraz potencjalnego komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) dla produktu leczniczego VPRIV[®] stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

Cecha	VPRIV [®] (welagluceraza alfa) [10]	Cerezyme [®] (imigluceraza) [9]
Wskazanie do stosowania	Produkt leczniczy VPRIV [®] (welagluceraza alfa) jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.	Preparat Cerezyme [®] (imigluceraza) jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (bez neuropatii) lub typu III (z przewlekłą neuropatią), u których występują klinicznie znaczące objawy choroby, niezwiązane z układem nerwowym.
Mechanizm działania	Welagluceraza alfa jest rekombinowaną postacią enzymu - glikoproteiną o identycznej sekwencji aminokwasów jak ludzki enzym, kwaśna β -glukozydaza. Jest wytwarzana w linii komórkowej ludzkiego fibroblastu HT-1080. Welagluceraza alfa katalizuje rozpad glukozyloceramidu do glukozy i ceramidu w lizosomach makrofagów, zmniejszając jego ilość w komórkach.	Imigluceraza jest zmodyfikowaną postacią ludzkiego enzymu, kwaśnej β -glukozydazy. Jest wytwarzana przy zastosowaniu techniki rekombinacji DNA w kulturach komórek jajnika chomika chińskiego, z modyfikacją mannozy zapewniającej powinowactwo do makrofagów. Imigluceraza katalizuje hydrolizę glukozyloceramidu do glukozy i ceramidu, co prowadzi do zmniejszenia jego stężenia w komórkach.
Sposób podania (dawkowanie)	Zalecana dawka preparatu wynosi 60 jednostek/kg m.c. i jest podawana co dwa tygodnie w postaci infuzji dożylniej. Dawka leku może być zmodyfikowana indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o osiągnięte i utrzymane cele terapeutyczne. Preparat należy podawać w postaci 60-minutowej infuzji dożylniej.	Dawkowanie należy dobrać indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie kompleksowej oceny wszystkich objawów klinicznych choroby. Zalecana dawka początkowa preparatu wynosi 60 jednostek/kg m.c. i jest podawana raz na 2 tygodnie w postaci infuzji dożylniej. Podczas pierwszych infuzji produktu leczniczego Cerezyme szybkość infuzji nie powinna być większa niż 0,5 j./kg m.c./minutę. Podczas kolejnych podań leku szybkość infuzji można zwiększyć maksymalnie do 1 j./kg m.c./minutę.
Przeciwwskazania	Ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

5.2. Podsumowanie wyboru komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej)

Za odpowiedni komparator (refundowaną technologią opcjonalną) dla welaglucerazy alfa stosowanej w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, wybrano **imiglucerazę** (Cerezyme®), ze względu na:

- praktykę kliniczną podyktowaną realizacją programu zdrowotnego (lekowego) NFZ w Polsce [12], [33],
- standardy postępowania w leczeniu choroby Gauchera na świecie [4], [53], [70],
- zbieżność wskazań rejestracyjnych dotyczących stosowania analizowanego preparatu w leczeniu choroby Gauchera typu I [9], [10],
- analogiczny mechanizm działania terapeutycznego (grupa farmakoterapeutyczna – enzymy) [9], [10],
- analogiczny sposób podawania (infuzja dożylna) [9], [10],
- taki sam zakres przeciwwskazań oraz specjalnych środków ostrożności czasie stosowania [9], [10].

Jako potencjalnego komparatora (technologii) do porównania z welaglucerażą alfa w analizowanym wskazaniu nie brano pod uwagę placebo. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne welaglucerazy alfa w porównaniu z placebo, co wynika przede wszystkim z charakteru choroby Gauchera będącej schorzeniem rzadko występującym i nieuleczalnym. Kwestie możliwości stosowania placebo regulują zapisy prawne dotyczące przeprowadzania badań klinicznych, których podstawy opracowane zostały w ramach Deklaracji Helsińskiej. W punkcie 23. niniejszego dokumentu znajduje się informacja, że ocena skuteczność i bezpieczeństwa nowych interwencji medycznych musi być porównywalna wobec aktualnie stosowanej, najlepszej metody leczenia. Ponadto, w dokumencie znajduje się również zapis o możliwości zastosowania placebo w przypadku uzasadnionych przesłanek metodologicznych. Biorąc pod uwagę leczenie choroby Gauchera - zgodnie z przyjętymi zasadami etyki, niedopuszczalne jest stosowanie placebo w badaniach klinicznych dotyczących choroby, dla której istnieją skuteczne metody leczenia (w tym przypadku: imigluceraza), a zaprzestanie terapii (dożylne podawanie placebo zamiast enzymu) będzie wiązać się z trwałym i nieodwracalnym pogorszeniem stanu zdrowia pacjentów [69].

6. Efekty zdrowotne

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, poszukiwanymi punktami końcowymi istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- zmiany stężenia hemoglobiny,
- zmiany stężenia płytek krwi,
- zmiany objętości śledziony oraz wątroby,
- zmiany w układzie kostnym (gęstość mineralna kości, nasilenie bólów kostne, częstość złamań i przełomów kostnych)
- poziom biomarkerów specyficznych dla analizowanej jednostki chorobowej: chitotriozydazy i chemokiny CCL18,
- jakość życia pacjentów.

W ramach oceny bezpieczeństwa brano pod uwagę:

- występowanie jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- wystąpienie odpowiedzi immunologicznej tj. wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciw rekombinowanemu enzymowi podawanemu drogą dożylną,
- ryzyko rezygnacji z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- ryzyko zgonu.

Oceniano, że analizowane w badaniach zastępcze efekty kliniczne (surogaty) - skorelowane z wystąpieniem istotnych klinicznie punktów końcowych, tj. wydłużeniem czy poprawą jakości życia chorych są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem i odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

7. Analiza rekomendacji dotyczących technologii medycznych stosowanych w leczeniu choroby Gauchera w ramach zastępczej terapii enzymatycznej

7.1. Technologia wnioskowana (welagluceraza alfa, VPRIV®) oraz komparator (refundowana technologia opcjonalna) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał w dniu 14 grudnia 2009 roku decyzję [1], w oparciu o stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM z dnia 14 grudnia 2009 roku [27], w której rekomenduje zmianę niektórych warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (określonego aktualnie jako „program zdrowotny lub lekowy”) Narodowego Funduszu Zdrowia, w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 roku (znak pisma MZ-PL-460-9759-1/EM/09). Rekomendacja dotyczy zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (określonego aktualnie jako „program zdrowotny lub lekowy”) NFZ, zleconego Prezesowi Agencji przez Ministra Zdrowia, jako działanie z urzędu, na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. W uzasadnieniu Prezes AOTM wskazuje, że proponowane zmiany poprawią dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu przy zagwarantowaniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych. W zakresie realizacji rozpatrywanego świadczenia gwarantowanego nie ulegnie zmianie poziom i sposób jego finansowania [1].

VPRIV® (welagluceraza alfa) oraz Cerezyme® (imigluceraza)

Do chwili obecnej (stan na: 08.08.2013) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTM nie wydali żadnych stanowisk/ rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych welaglucerazy alfa (VPRIV®) stosowanej w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I [59]. W dniu 4 lutego 2013 roku Rada Przejrzystości przy AOTM wydała stanowisko, w którym pozytywnie opiniuje 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

7.1. Technologia wnioskowana (welagluceraza alfa, VPRIV®) oraz komparator (refundowana technologia opcjonalna) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych



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 [89].

7.2. Rekomendacje dla technologii wnioskowanej (welagluceraza alfa, VPRIV®) i komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej: imigluceraza) w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii

Przeszukano bazy danych następujących agencji oceny technologii medycznych pod kątem rekomendacji wydanych dla ocenianej technologii wnioskowanej (welagluceraza alfa; VPRIV®) oraz interwencji alternatywnej wybranej na komparator – refundowanej technologii opcjonalnej (imigluceraza; Cerezyme®) stosowanych w analizowanym wskazaniu:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania;
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy;
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja;
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia;
- *Statens beredning för medicinsk utvärdering* (SBU), Szwecja.

Decyzje wskazanych agencji oceny technologii medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych ocenianych substancji stosowanych w analizowanym wskazaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Zestawienie rekomendacji wydanych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie finansowania ze środków publicznych: analizowanej technologii wnioskowanej - welaglucerazy alfa (VPRIV®) i komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) imiglucerazy w leczeniu choroby Gauchera (stan na: 08.08.2013 rok).

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	Vpriv® (welagluceraza alfa)	Stosowanie welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera typu 1 jest aktualnie finansowane w ramach programu „ <i>Life Saving Drugs Program</i> ” [90].	Sierpień 2012
		Aktualnie, welagluceraza alfa wskazana w leczeniu choroby Gauchera typu I nie znajduje się na liście leków refundowanych w Australii, ze względu na niespełnienie wszystkich kryteriów kliniczno-kosztowych wymaganych przez <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i> [61]. Niemniej jednak agencja rekomenduje uwzględnienie	Marzec 2012

welaglucerazy alfa (VPRIV®) stosowanej w leczeniu choroby

Gauchera typu I w ramach programu „*Life Saving Drugs*

Program” u pacjentów spełniających określone warunki

włączenia do ww. programu. Rekomendacje oparto na

wynikach przedłożonej analizy wykazującej, że skuteczność

kliniczna oraz profil bezpieczeństwa welaglucerazy alfa jest

		porównywalna do imiglucerazy (w zakresie takich samych dawek; 60 U/kg, co 2 tygodnie) oraz analizy przeprowadzonej metodą minimalizacji kosztów wskazującej na porównywalne koszty leczenia porównywanymi preparatami [61].	
		Decyzja agencji o wydaniu rekomendacji w zakresie finansowania welaglucerazy alfa (VPRIV®) ze środków publicznych w leczeniu choroby Gauchera typu I w ramach specjalistycznego programu „Life Saving Drugs Program” została odroczone [43].	Listopad 2011
	Cerezyme® (imigluceraza)	Stosowanie imiglucerazy (Cerezyme®) w leczeniu choroby Gauchera typu 1 jest finansowane w ramach programu „Life Saving Drugs Program” [90].	brak danych
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Vpriv® (welagluceraza alfa)	Agencja rekomenduje finansowanie welaglucerazy alfa (VPRIV®) ze środków publicznych w leczeniu choroby Gauchera typu I z ograniczeniem do wykazania niższych kosztów terapii niż w przypadku leczenia imiglucerazą. Rekomendację oparto na wynikach przedłożonej analizy wykazującej, że w zakresie efektywności klinicznej welagluceraza alfa jest „nie gorsza” niż imigluceraza oraz w oparciu o wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazującej, że jest tańszą opcją terapeutyczną niż imigluceraza [39].	Kwiecień 2011
	Cerezyme® (imigluceraza)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych stosowania imiglucerazy w leczeniu choroby Gauchera [62].	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Vpriv® (welagluceraza alfa)	Agencja nie rekomenduje finansowania welaglucerazy alfa (VPRIV®) ze środków publicznych w leczeniu choroby Gauchera typu I w ramach świadczeń <i>National Health Service of Wales</i> ze względu na brak przedłożenia odpowiednich dokumentów przez producenta, jak i brak ostatecznej decyzji NICE w sprawie stosowania i finansowania analizowanego preparatu [38].	Listopad 2010
	Cerezyme® (imigluceraza)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych stosowania imiglucerazy w leczeniu choroby Gauchera [64].	-
The Scottish Medicines Consortium (SMC)	Vpriv® (welagluceraza alfa)	Agencja rekomenduje finansowania welaglucerazy alfa (VPRIV®) ze środków publicznych w leczeniu choroby Gauchera typu I w ramach świadczeń <i>National Health Service of Scotland</i> [82].	Wrzesień 2012
	Vpriv® (welagluceraza alfa)	Agencja nie rekomenduje finansowania welaglucerazy alfa (VPRIV®) ze środków publicznych w leczeniu choroby Gauchera typu I w ramach świadczeń <i>National Health Service of Scotland</i> ze względu na brak przedłożenia odpowiednich dokumentów przez podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu analizowanego preparatu [37].	Grudzień 2010
	Cerezyme® (imigluceraza)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych stosowania imiglucerazy w leczeniu choroby Gauchera [63].	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Vpriv® (welagluceraza alfa)	Agencja rekomenduje stosowanie i finansowanie welaglucerazy alfa (VPRIV®) ze środków publicznych u pacjentów z chorobą Gauchera typu I zarejestrowanych i włączonych do narodowego programu leczenia chorób rzadkich realizowanego w latach 2010-2014 (jako „nie gorsza” opcja terapeutyczna niż imigluceraza) [48].	Grudzień 2010

	Cerezyme [®] (imigluceraza)	Agencja rekomenduje stosowanie i finansowanie imiglucerazy (Cerezyme [®]) ze środków publicznych u pacjentów z chorobą Gauchera typu I włączonych do narodowego programu leczenia chorób rzadkich [49].	Październik 2004
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Vpriv [®] (welagluceraza alfa)	Procedura wydania rekomendacji przez NICE została odroczone (zgodnie z kryteriami Departamentu Zdrowia procedura nie została uznana za priorytetową) [42].	-
	Cerezyme [®] (imigluceraza)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych stosowania imiglucerazy w leczeniu choroby Gauchera [67].	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Vpriv [®] (welagluceraza alfa)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych stosowania welaglucerazy alfa (VPRIV [®]) w leczeniu choroby Gauchera [66].	-
	Cerezyme [®] (imigluceraza)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych stosowania imiglucerazy w leczeniu choroby Gauchera [66].	-
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Vpriv [®] (welagluceraza alfa)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych stosowania welaglucerazy alfa (VPRIV [®]) w leczeniu choroby Gauchera [65].	-
	Cerezyme [®] (imigluceraza)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych stosowania imiglucerazy w leczeniu choroby Gauchera [65].	-

Podsumowując (stan na 08.08.2013):

VPRIV[®] (welagluceraza alfa)

- **kanadyjskie CADTH wydało pozytywną opinię** w sprawie finansowania produktu leczniczego VPRIV[®] (welagluceraza alfa) ze środków publicznych w leczeniu choroby Gauchera typu I pod warunkiem generowania niższych kosztów terapii w odniesieniu do stosowania imiglucerazy;
- **szkockie SMC wydało pozytywną opinię** w sprawie finansowania produktu leczniczego VPRIV[®] (welagluceraza alfa) ze środków publicznych w leczeniu choroby Gauchera typu I;
- **australijskie PBAC oraz francuskie HAS wydały pozytywną opinię** w sprawie finansowania produktu leczniczego VPRIV[®] (welagluceraza alfa) ze środków publicznych w leczeniu choroby Gauchera typu I u pacjentów zakwalifikowanych do specjalnych programów zdrowotnych w ramach leczenia chorób rzadkich (HAS) lub chorób zagrażających życiu (PBAC);
- **walijskie AWMSG wydało negatywną opinię** w sprawie finansowania produktu leczniczego VPRIV[®] (welagluceraza alfa) ze środków publicznych w leczeniu choroby Gauchera typu I ze względu na braki formalne;
- brytyjskie NICE odroczyło wniosek o ocenę zasadności finansowania welaglucerazy alfa (VPRIV[®]) w leczeniu choroby Gauchera typu I;
- rekomendacji finansowych dotyczących produktu leczniczego VPRIV[®] nie odnaleziono na stronach agencji HTA takich jak: niemieckie IQWiG oraz szwedzkie SBU.

Cerezyme[®] (imigluceraza)

- **pozytywną opinię** w sprawie finansowania produktu leczniczego Cerezyme® (imigluceraza) ze środków publicznych w leczeniu choroby Gauchera typu I w ramach programu terapeutycznego leczenia chorób rzadkich wydała francuska agencja HAS;
- żadna z pozostałych agencji (CADTH, AWMSG, SMC, IQWiG oraz SBU) nie wydała oficjalnych rekomendacji w zakresie stosowania i finansowania imiglucerazy (Cerezyme®) w leczeniu choroby Gauchera typu I.

Ponadto, w Australii leczenie choroby Gauchera typu 1 za pomocą welaglucerazy alfa (VPRIV®) lub imiglucerazy (Cerezyme®) jest finansowane w ramach programu „Life Saving Drugs Program” [90].

8. Aspekty refundacyjno-kosztowe finansowania ocenianej technologii medycznej i komparatora ze środków publicznych

Aspekty refundacyjne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

9. Podsumowanie

- I. Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.
- II. Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (ang. *population, intervention, comparator, outcome*) przedstawia się następująco:
- (P) populację docelową (populację w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), będą stanowili pacjenci z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (bez neuropatii); populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym do stosowania ocenianej interwencji wnioskowanej [10],
 - (I) ocenianą technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego VPRIV® (welagluceraza alfa) w ww. wskazaniu w ramach długotrwałej, zastępczej terapii enzymatycznej,
 - (C) komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną) dla ocenianej technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu będzie produkt leczniczy Cerezyme® (imigluceraza), aktualnie stosowany i finansowany ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ „Leczenie choroby Gauchera” [12], [33],
 - (O) do efektów zdrowotnych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: skuteczność kliniczna mierzona: zmianą stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi, zmianami w zakresie objętości śledziony i wątroby, zmianami w układzie kostnym, poziomem biomarkerów choroby (chitotriozydazy i chemokiny CCL18) oraz jakością życia pacjentów, a także profil bezpieczeństwa ocenianych technologii medycznych mierzony: ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, w tym ryzykiem wystąpienia odpowiedzi humoralnej skierowanej przeciw rekombinowanemu enzymowi, a także ryzykiem wycofania z dalszego udziału w badaniu lub wystąpienia zgonu z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych.

Podsumowując, podstawowym celem analiz: klinicznej i ekonomicznej będzie ocena efektów klinicznych stosowania welaglucerazy alfa (VPRIV®) w ramach długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z chorobą Gauchera typu I w odniesieniu do imiglucerazy (Cerezyme®).

- III. Produkt leczniczy Cerezyme[®] (imigluceraza) uznano za najbardziej odpowiednią interwencję alternatywną (refundowaną technologię opcjonalną) do porównania z welaglucerazą alfa, ze względu na: praktykę kliniczną podyktowaną realizacją programu lekowego w Polsce [12], [33], oraz standardowym postępowaniem w leczeniu choroby Gauchera na świecie [4], [53], [70], a także: zbieżność wskazań rejestracyjnych dotyczących stosowania analizowanego preparatu w leczeniu choroby Gauchera typu I, analogiczny mechanizm działania terapeutycznego (grupa farmakoterapeutyczna – enzymy) i sposób podawania (infuzja dożylna) oraz taki sam zakres przeciwwskazań oraz specjalnych środków ostrożności czasie stosowania [9], [10].
- IV. Zastosowanie welaglucerazy alfa (VPRIV[®]) w ramach długotrwałej, zastępczej terapii enzymatycznej u pacjentów z chorobą Gauchera typu I jest rekomendowane przez brytyjski *National Institute for Health Research* [41] oraz *Health Canada* [40].
- V. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w decyzji z dnia 14 grudnia 2009 roku, w oparciu o stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM [1], [27], rekomenduje zmianę niektórych warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ (określonego aktualnie jako „program zdrowotny lub lekowy NFZ”). W uzasadnieniu Prezes AOTM wskazuje, że proponowane zmiany poprawią dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu przy zagwarantowaniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych. W zakresie realizacji rozpatrywanego świadczenia gwarantowanego nie ulegnie zmianie poziom i sposób jego finansowania [1].

W chwili obecnej (stan na: 08.08.2013 rok) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera” stosowana i finansowana jest imigluceraza (Cerezyme[®]) [12], [33].

Wprowadzenie welaglucerazy (VPRIV[®]) do programu zdrowotnego (lekowego) NFZ otworzy dodatkowe możliwości terapeutyczne w leczeniu choroby Gauchera typu I oraz będzie stanowiło alternatywną opcję zastępczej terapii enzymatycznej dla analizowanej populacji chorych.

- VI. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych, jak i Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydali dotychczas (stan na: 08.08.2013 rok) rekomendacji ani stanowisk dotyczących preparatów stosowanych w leczeniu choroby Gauchera [59]. Jednocześnie Rada Przejrzystości przy AOTM wydała stanowisko, w którym pozytywnie opiniuje 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 [89].

VII. **Światowe Agencje Oceny Technologii Medycznych** (stan na: 08.08.2013 rok) takie jak: **PBAC (2012)** [61], **CADTH (2011)** [39], **SMC (2012)** [82] oraz **HAS (2010)** [48] **wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych welaglucerazy alfa (VPRIV®) w analizowanym wskazaniu** (PBAC i HAS: w ramach specjalnych programów zdrowotnych). Walijskie AWMSG wydało negatywną opinię w sprawie finansowania welaglucerazy alfa ze środków publicznych (ze względu na brak przedłożenia odpowiednich dokumentów przez podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu analizowanego preparatu) [38]. W przypadku pozostałych analizowanych światowych Agencji HTA (IQWiG, SBU, NICE) na ich stronach internetowych nie odnaleziono żadnych opinii (pozytywnych lub negatywnych) odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego VPRIV® w terapii choroby Gauchera typu I (brytyjskie NICE oddaliło wniosek o ocenę zasadności finansowania welaglucerazy alfa w analizowanym wskazaniu ze względu na niepriorytetowe znaczenie w dziedzinie ochrony zdrowia [42]).

[REDACTED]

10. Bibliografia

- [1] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 27/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009 roku w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu zdrowotnego.
- [2] Sidransky E. Gaucher disease. eMedicine, <http://emedicine.medscape.com/article/944157-overview>, sierpień 2013.
- [3] Pastores G.M., Hughes D.A. Gaucher disease. NCBI Bookshelf, GeneReviews 2011, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=gaucher>. PMID: 20301446, sierpień 2013.
- [4] Elstein D., Zimran A. Review of safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics* 2009; 3: 407-417.
- [5] Lizosomalne choroby spichrzeniowe. (opracowanie na podstawie: Lysosomal storage disorders. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases). *Medycyna Praktyczna* 2006/01; nr katalogowy 3440. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=27463>, sierpień 2013.
- [6] Filipek E., Koraszewska-Matuszewska B. Choroba Gauchera – objawy i leczenie. *Klinika oczna* 2006; 108: 7-9.
- [7] Andersson H., Kaplan P., Kamena K., Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 2008; 122: 1182-1190.
- [8] Zimran A., Altarescau G., Philips M., et al. Phase 1/2 and extension study of weragluceraza alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood* 2010; 115: 4651-4666.
- [9] Charakterystyka Produktu Leczniczego: imigluceraza (Cerezyme®).
- [10] Charakterystyka Produktu Leczniczego: welagluceraza alfa (VPRIV®).
- [11] Charakterystyka Produktu Leczniczego: miglustat (Zavesca®).
- [12] Opis programu zdrowotnego „Leczenie Choroby Gauchera (ICD-10 E 75)”. Załącznik nr B.23. w Załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 roku
- [13] Xu Y-H., Sun Y., Barnes S., Pastorem G.M. Comparative therapeutic effects of weragluceraza alfa and imigluceraza alfa in a Gaucher disease mouse model. *PlosOne* 2010; 5: 1075.
- [14] Brumshtein B., Salina P., Petersom B., et al. Characterization of gene-activated human acid β -glucosidase: crystal structure, glycan composition, and internalization into macrophages. *Glycobiology* 2010; 20: 24-32.
- [15] Ficicioglu C. Review of miglustat for clinical management in Gaucher disease type 1. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008; 4: 425-431.
- [16] Connock M., Burls A., Frew E., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: systematic review. *Health Technology Assessment* 2006; vol 10, nr 24.
- [17] Mistry P.K. Diagnostic algorithms for hematologic heterogeneity. 1st European Gaucher Leadership Forum, University of Milan, Italy, October 2010, http://www.gaucherleadershipforum.org/healthcare/01/glf_hc_highlights01k.asp, sierpień 2013.
- [18] Di Rocco M., Giona F., Carubbi F. et al. A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type 1 Gaucher disease. *Haematologica* 2008; 93: 1211-1218.
- [19] Tylka J., Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. *Kardiologia Polska* 2009; 67: 1166-1169.
- [20] Sims K.B., Pastores G.M., Weinreb N.J., et al. Improvement of bone disease by imigluceraza (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clin. Genet.* 2008; 73: 430-440.
- [21] Weinreb N., Taylor J., Cox T. et al. A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 Gaucher disease patients treated with imigluceraza. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 890-895.
- [22] Hollak C.E., vom Dahl S., Aerts J.M. et al. Force Majeure: Therapeutic measures in response to restricted supply of imigluceraza (Cerezyme) for patients with Gaucher disease. *Blood Cells, Mol. Dis.* 2009; DOI: 10.1016/j.bemd.2009.09.006.

- [23] Rosenbaum H. Novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease: phase III pivotal clinical trial with plant cell expressed recombinant glucocerebrosidase (prGCD) – taligluceraza alfa. The WORLD Symposium 2010 in Miami, Florida, <http://www.fiercebiotech.com/press-releases/protalix-presents-additional-phase-iii-data-taligluceraza-alfa-world-symposium-0>, sierpień 2013.
- [24] Weinreb N.J., Deegan P., Kamena K.A. et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 896-900.
- [25] Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lipca 2008 roku w sprawie powołania Zespołu do spraw Chorób Rzadkich, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m101&ms=&ml=pl&mi=126&mx=0&mt=&my=152&ma=011118>, sierpień 2013.
- [26] Regulation (EC) Nr 141/2000 of the European Parliament and of the council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Official Journal of the European Communities* 2000.01.22. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF>, sierpień 2013.
- [27] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 20/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 roku w sprawie zmiany warunków realizacji następujących świadczeń gwarantowanych, terapeutyczne programy zdrowotne.
- [28] Portal internetowy *Food and Drugs Administration (FDA)*, <http://www.fda.gov>, sierpień 2013.
- [29] Public summary of opinion on orphan designation. Weragluceraza alfa for the treatment of Gaucher disease. 15 October 2010.
- [30] Summary of opinion (initial authorisation). VPRIV (weragluceraza alfa). 24 June 2010.
- [31] Community register of orphan medicinal products. Taligluceraza alfa. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o726.htm>, sierpień 2013.
- [32] Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012; Leczenie choroby Gauchera. Załącznik nr 18 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku.
- [33] Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 29/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 maja 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [34] <http://www.gaucherdisease.org/prevalence.php>, sierpień 2013.
- [35] Chen M., Wang J. Gaucher disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 May;132(5):851-3.
- [36] Cox T.M. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biologics: Targets & Therapy* 2010;4 299–313.
- [37] Scottish Medicines Consortium; velagluceraza (Vpriv[®]), No: 681/11. 17 January, 2011.
- [38] All Wales Medicines Strategy Group. Velagluceraza alfa (VPRIV[®]) for long-term enzyme replacement therapy in patients with type 1 Gaucher disease. November 2010.
- [39] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC Final Recommendation. Velagluceraza alfa. 23 March 2011.
- [40] Health Canada; Summary Basis of Decision (SBD) PrVPRIV[™]. Date Issued: 2011/02/2. http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/sept-2011/RC0300_Enzyme_RT_in_Rare_Diseases_%20final.pdf, sierpień 2013.
- [41] National Institute for Health Research; National Horizon Scanning Centre. Velagluceraza alfa for type 1 Gaucher's disease. August 2009. <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/topics/velagluceraza-alfa-for-gauchers-disease-type-1/>, sierpień 2013.
- [42] <http://www.nice.org.uk/getinvolved/topicselection/outcomes/notprioritised.jsp>, sierpień 2013.
- [43] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Velagluceraza alfa. November 2011. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-velagluceraza-nov11>, sierpień 2013.
- [44] Decyzja Komisji Europejskiej z dnia 9.6.2010 w sprawie oznaczenia produktu leczniczego "Welagluceraza alfa" jako sierociego produktu leczniczego na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady. Bruksela, 9.6.2010.

- [45] Decyzja Komisji Europejskiej z dnia 26.8.2010 w sprawie wydania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu sierociego produktu leczniczego stosowanego u ludzi "VPRIV - Welagluceraza alfa" na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady. Bruksela, 26.8.2010.
- [46] Zalecenia Rady Unii Europejskiej z dnia 8 czerwca 2009 roku w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób (2009/C 151/02).
- [47] Ofierska-Sujkowska G. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze. Ocena dostępności w Polsce. Lek w Polsce 2012, 22, 3'12 (251).
- [48] Haute Autorité de Santé; Commission de la Transparence; 15 décembre 2010.
- [49] Haute Autorité de Santé; Commission de la Transparence; 27 octobre 2004.
- [50] Tylki-Szymańska A. Choroba Gauchera. Acta Haematologica Polonica 2010, 41 (2): 167–172.
- [51] European Medicines Agency; Assessment report for VPRIV. Procedure No. EMEA/H/C/001249. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001249/WC500096489.pdf, sierpień 2013.
- [52] vom Dahl S., Weinreb N.J. A Report From The International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. Abs 31. 1st European Gaucher Leadership Forum, University of Milan, Italy, October 2010.
- [53] Pastores G.M., Weinreb N.J., Aerts H. et al. Therapeutic Goals in the Treatment of Gaucher Disease. Semin Hematol 2004 41(suppl 5):4-14.
- [54] Bayraktar Y. Gaucher disease: New developments in treatment and Etiology. World J Gastroenterol 2008 July 7; 14(25): 3968-3973.
- [55] European Medicines Agency 2007. Orphan drugs and rare diseases at a glance.
- [56] <http://www.orpha.net>, sierpień 2013.
- [57] [Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne \(lekowe\).](#)
- [58] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, sierpień 2013.
- [59] Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM); <http://www.aotm.gov.pl/>, sierpień 2013.
- [60] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC); <http://www.pbs.gov.au/>, sierpień 2013.
- [61] <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-03/march-2012-pbac-outcomes-subsequent-decisions-not-to-recommend-v2.pdf>, sierpień 2013.
- [62] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); <http://cadth.ca/>, sierpień 2013.
- [63] Scottish Medicines Consortium (SMC); <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>, sierpień 2013.
- [64] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG); <http://www.wales.nhs.uk/>, sierpień 2013.
- [65] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); <https://www.iqwig.de/>, sierpień 2013.
- [66] Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); <http://www.sbu.se/en/>, sierpień 2013.
- [67] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); <http://www.nice.org.uk/>, sierpień 2013.
- [68] Tylki-Szymańska A, Millat G, Maire I, Czartoryska B. Types I and III Gaucher disease in Poland: incidence of the most common mutations and phenotypic manifestations. Eur J Hum Genet. 1996;4(6):334-7.
- [69] Piechocki D. Placebo w badaniach klinicznych. Czasopismo Aptekarskie 2010; 3 (195): 33 – 45.
- [70] Charrow J., Esplin J.A, Gribble T.J. et al. Gaucher disease. Recommendation on diagnosis, evaluation and monitoring. Arch Intern Med. 1998; 158: 1754-1760.
- [71] Charrow J., Andersson H.C., Kaplan P. et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: Consensus recommendation. J Pediatr 2004;144:112-20.
- [72] <http://www.gaucher.pl/>, sierpień 2013.
- [73] <http://www.gaucherdisease.org/>, sierpień 2013.

- [74] <http://www.eurogaucher.org/>, sierpień 2013.
- [75] <http://gaucherwest.com/>, sierpień 2013.
- [76] http://www.gaucherleadershipforum.org/healthcare/glf_hc_home.asp, sierpień 2013.
- [77] <http://www.gaucher.org.uk/>, sierpień 2013.
- [78] Program profilaktyki chorób rzadkich. Zespoły wyjazdowe. http://www.rwr.org.pl/_pliki_usera/grafika/dokumenty/program%20profilaktyki%20chorob%20rzadkich.pdf, sierpień 2013.
- [79] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby ultra-rzadkie, Warszawa, 12 marca 2010, <http://www.czd.pl/pliki/null/organizacjasystemu-chorobyrzadkie.pdf>, sierpień 2013.
- [80] VPRIV (Velaglucerase alfa). Global Value Dossier. August 2010. Heron Evidence Development Ltd.
- [81] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [82] http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/velaglucerase_Vpriv.pdf, sierpień 2013.
- [83] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.
- [84] Zarządzenie Nr 19/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [85] Zarządzenie Nr 29/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 maja 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [86] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.
- [87] Informator o umowach NFZ, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>.
- [88] Protalix Biotherapeutics. <http://phx.corporate-ir.net/staging/phoenix.zhtml?c=101161&p=irol-newsArticle&ID=1812141&highlight=>, sierpień 2013.
- [89] Agencja Oceny Technologii Medycznych. http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=702&searched=cerezyme&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight_1, sierpień 2013.
- [90] [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lscp-info/\\$File/vpriv-question-and-answer.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lscp-info/$File/vpriv-question-and-answer.pdf), sierpień 2013.

11. Spis tabel i schematów

Spis tabel

Tabela 1. Porównanie głównych objawów klinicznych w trzech typach choroby Gauchera [3], [34].	13
Tabela 2. Dziedziczenie choroby Gauchera [2].....	15
Tabela 3. Najczęstsze mutacje związane z chorobą Gauchera na świecie [54].	21
Tabela 4. Cele terapeutyczne w enzymatycznej terapii zastępczej [53].	27
Tabela 5. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji wnioskowanej oraz potencjalnego komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) dla produktu leczniczego VPRIV® stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.	39
Tabela 6. Zestawienie rekomendacji wydanych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie finansowania ze środków publicznych: analizowanej technologii wnioskowanej - welaglucerazy alfa (VPRIV®) i komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) imiglucerazy w leczeniu choroby Gauchera (stan na: 08.09.2013 rok).....	44
Tabela 8. Założenia o strukturze wagowej pacjentów oraz dawkowanie imiglucerazy i welaglucerazy alfa.	50
Tabela 9. Średni roczny koszt stosowania welaglucerazy alfa w leczeniu jednego pacjenta w latach 2013, 2014 i kolejnych.	50
Tabela 10. Wycena 1 j.m. imiglucerazy w latach 2013, –2014 i kolejnych [81], [83], [85], [86].....	51
Tabela 11. Średni roczny koszt stosowania imiglucerazy w leczeniu jednego pacjenta w latach 2013, 2014 i kolejnych.	51
Tabela 12. Podsumowanie kosztów w latach 2013, 2014 i kolejnych.	52
Tabela 13. Skala ciężkości objawów klinicznych w chorobie Gauchera według Zimrana [54]......	68
Tabela 14. Skala ciężkości objawów klinicznych GauSSI-I w chorobie Gauchera według Di Rococo [18]......	68

Spis schematów

Schemat 1. Algorytm postępowania w diagnozowaniu choroby Gauchera [17].	67
---	----

12. Aneks

12.1. Charakterystyki Produktów Leczniczych

Analizowana technologia wnioskowana; welagluceraza alfa (VPRIV®)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego VPRIV® firmy Shire Human Genetic Therapies, Inc [10].

Grupa farmakoterapeutyczna: enzymy – welagluceraza alfa.

Kod ATC: A16AB10

Mechanizm działania

Substancją czynną preparatu VPRIV® jest welagluceraza alfa, produkowana w linii komórkowej ludzkiego fibroblastu HT-1080. Welagluceraza alfa jest glikoproteiną o identycznej sekwencji aminokwasów jak ludzki enzym, kwaśna β -glukozydaza. Zawiera ona łańcuchy oligosacharydowe, które są specyficznie rozpoznawane i wiązane przez receptory obecne na powierzchni makrofagów, komórek gromadzących glukozyloceramid w chorobie Gauchera.

Choroba Gauchera jest dziedziczona autosomalnie recesywnie. Jest ona powodowana przez mutacje w genie GBA, które prowadzą do niedoboru enzymu lizosomalnego, kwaśnej β -glukozydazy. Enzym ten katalizuje rozkład sfingolipidu glukozyloceramidu na glukozę i ceramid. Defekt enzymu prowadzi do nagromadzenia się glukozyloceramidu w lizosomach makrofagów, które uzyskują specyficzną formę „komórek Gauchera”. Komórki Gauchera gromadzą się głównie w śledzionie i szpiku kostnym, rzadziej w innych narządach, co prowadzi do powiększenia się narządów. Obecność komórek Gauchera w szpiku kostnym i śledzionie prowadzi do anemii oraz trombocytopenii.

Welagluceraza alfa katalizuje rozpad glukozyloceramidu do glukozy i ceramidu w lizosomach makrofagów, zmniejszając jego ilość w komórkach.

Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Każda fiolka preparatu zawiera 200 lub 400 jednostek welaglucerazy alfa.

Wskazania do stosowania

Preparat VPRIV® (welagluceraza alfa) jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka leku wynosi 60 jednostek/kg i jest podawana co dwa tygodnie. Dawka leku może być zmodyfikowana indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o osiągnięte i utrzymane cele terapeutyczne. W badaniach klinicznych przetestowano dawki od 15 do 60 jednostek/kg podawane co dwa tygodnie. Dawek większych niż 60 jednostek/kg nie badano. Do stosowania wyłącznie w infuzji dożylniej. Należy podawać w postaci 60-minutowej infuzji dożylniej. Terapia produktem leczniczym VPRIV® powinna być nadzorowana przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera. Podawanie leku w warunkach domowych pod nadzorem pracownika służby zdrowia może być rozważane wyłącznie u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej trzy infuzje i dobrze tolerowali przyjmowane infuzje.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci aktualnie leczeni enzymatyczną terapią zastępczą: Pacjenci aktualnie leczeni na chorobę Gauchera typu I przy pomocy enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem imiglucerazy mogą przejść na terapię lekiem VPRIV® stosując taką samą dawkę pojedynczą i taką samą częstość dawkowania.

Na podstawie aktualnej wiedzy dotyczącej farmakokinetyki i farmakodynamiki welaglucerazy alfa, nie zaleca się dostosowania dawki leku u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat): Czterech spośród 94 pacjentów (5%), którzy otrzymywali welaglucerażę alfa podczas badań klinicznych było w wieku 65 lat lub starszych. Ograniczona ilość danych nie wskazuje na konieczność dostosowywania dawki w tej grupie wiekowej.

Dzieci i młodzież: Dwudziestu spośród 94 pacjentów (21%), którzy otrzymywali welaglucerażę alfa podczas badań klinicznych było w wieku dziecięcym lub młodzieńczym (od 4 do ≤ 17 lat). Profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów pediatrycznych i dorosłych były podobne.

Przeciwwskazania

Ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane

Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego VPRIV® zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. (w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

EU/1/10/646/002; EU/1/10/646/005; EU/1/10/646/006.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia

26 sierpień 2010 rok.

Interwencja alternatywna (refundowana technologia opcjonalna); imigluceraza (Cerezyme®)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Cerezyme® firmy Genzyme Corporation [9].

Grupa farmakoterapeutyczna: enzymy – imigluceraza.

Kod ATC: A16AB02

Mechanizm działania

Substancją czynną produktu leczniczego Cerezyme® jest imigluceraza, zmodyfikowana postać ludzkiego enzymu, kwaśnej β -glukozydazy. Jest ona wytwarzana przy zastosowaniu techniki rekombinacji DNA w kulturach komórek jajnika chomika chińskiego, z modyfikacją mannozy zapewniającej powinowactwo do makrofagów. Choroba Gauchera jest dziedzicznym recesywnie rzadkim zaburzeniem metabolicznym, spowodowanym niedoborem enzymu lizosomalnego, kwaśnej β -glukozydazy. Enzym ten katalizuje rozkład glukozyloceramidu na glukozę i ceramid. U pacjentów z chorobą Gauchera dochodzi do zaburzenia rozkładu glukozylocermidu, co prowadzi do jego nagromadzenia się w obrębie lizosomów makrofagów (komórek Gauchera) i wtórnych, rozległych zmian chorobowych. Komórki Gauchera występują głównie w śledzionie, wątrobie i szpiku kostnym, również w płucach, nerkach oraz jelitach. Najczęstsze objawy choroby to: hepatosplenomegalia, małopłytkowość, niedokrwistość i zaburzenia kostne. Podanie imiglucerazy uzupełnia niedobór enzymu i umożliwia hydrolizę glukozyloceramidu, co zapobiega zaburzeniom patofizjologicznym. Zmniejsza rozmiary śledziony i wątroby, poprawia lub normalizuje małopłytkowość, niedokrwistość, gęstość mineralną kości oraz obciążenie szpiku kostnego, łagodzi lub usuwa ból kości i przełomy kostne. U dzieci umożliwia prawidłowy rozwój i powoduje przyspieszenie wzrostu.

Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzenia roztworu do wlewu dożylnego.

Każda fiolka preparatu zawiera 200 lub 400 jednostek imiglucerazy do jednorazowego użytku.

Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

Wskazania do stosowania

Preparat Cerezyme® (imigluceraza) jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu I (bez neuropatii) lub typu III (z przewlekłą neuropatią), u których występują znaczące objawy choroby, niezwiązane z układem nerwowym.

Objawy choroby Gauchera niezwiązane z układem nerwowym obejmują jeden lub więcej spośród wymienionych stanów:

- niedokrwistość, po wykluczeniu innych przyczyn, jak niedobór żelaza,
- małopłytkowość,
- choroba kości, po wykluczeniu innych przyczyn, jak niedobór witaminy D,
- powiększenie wątroby lub śledziona.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu choroby Gauchera.

Z uwagi na heterogeniczny i wieloukładowy charakter choroby Gauchera, dawkowanie należy dobrać indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie kompleksowej oceny wszystkich objawów klinicznych choroby. Po uzyskaniu wyraźnej indywidualnej odpowiedzi na leczenie obejmującej wszystkie istotne objawy kliniczne, dawkę i częstość podawania można zmodyfikować, aby zapewnić utrzymanie osiągniętych optymalnych parametrów objawów klinicznych lub uzyskać dalszą poprawę tych parametrów, które nadal są nieprawidłowe.

Potwierdzona została skuteczność pełnego zakresu schematów dawkowania wobec niektórych lub wszystkich objawów choroby, niezwiązanych z układem nerwowym. Początkowe dawki 60 jednostek/kg mc. raz na 2 tygodnie przyniosły poprawę parametrów hematologicznych i narządowych w ciągu 6 miesięcy leczenia, a dalsze stosowanie doprowadziło albo do zatrzymania progresji, albo do poprawy zmian kostnych. Wykazano, że podawanie leku w dawkach zaledwie 15 jednostek/kg mc. raz na dwa tygodnie powodowało poprawę parametrów hematologicznych i ustępowanie powiększenia narządów wewnętrznych, lecz nie doprowadziło do poprawy parametrów zmian kostnych. Infuzje podaje się zazwyczaj z częstością raz na 2 tygodnie; dla takiej częstości podawania dostępnych jest najwięcej danych.

Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu produkt leczniczy podaje się w infuzji dożylniej. Podczas pierwszych infuzji produktu leczniczego Cerezyme szybkość infuzji nie powinna być większa niż 0,5 j./kg mc./min.

Podczas kolejnych podań leku szybkość infuzji można zwiększyć maksymalnie do 1 j./kg mc./min. Zwiększanie szybkości infuzji powinien nadzorować lekarz.

Dzieci i młodzież: Nie ma potrzeby dostosowywania dawki leku u dzieci i młodzieży.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane

Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Cerezyme® zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Holandia.

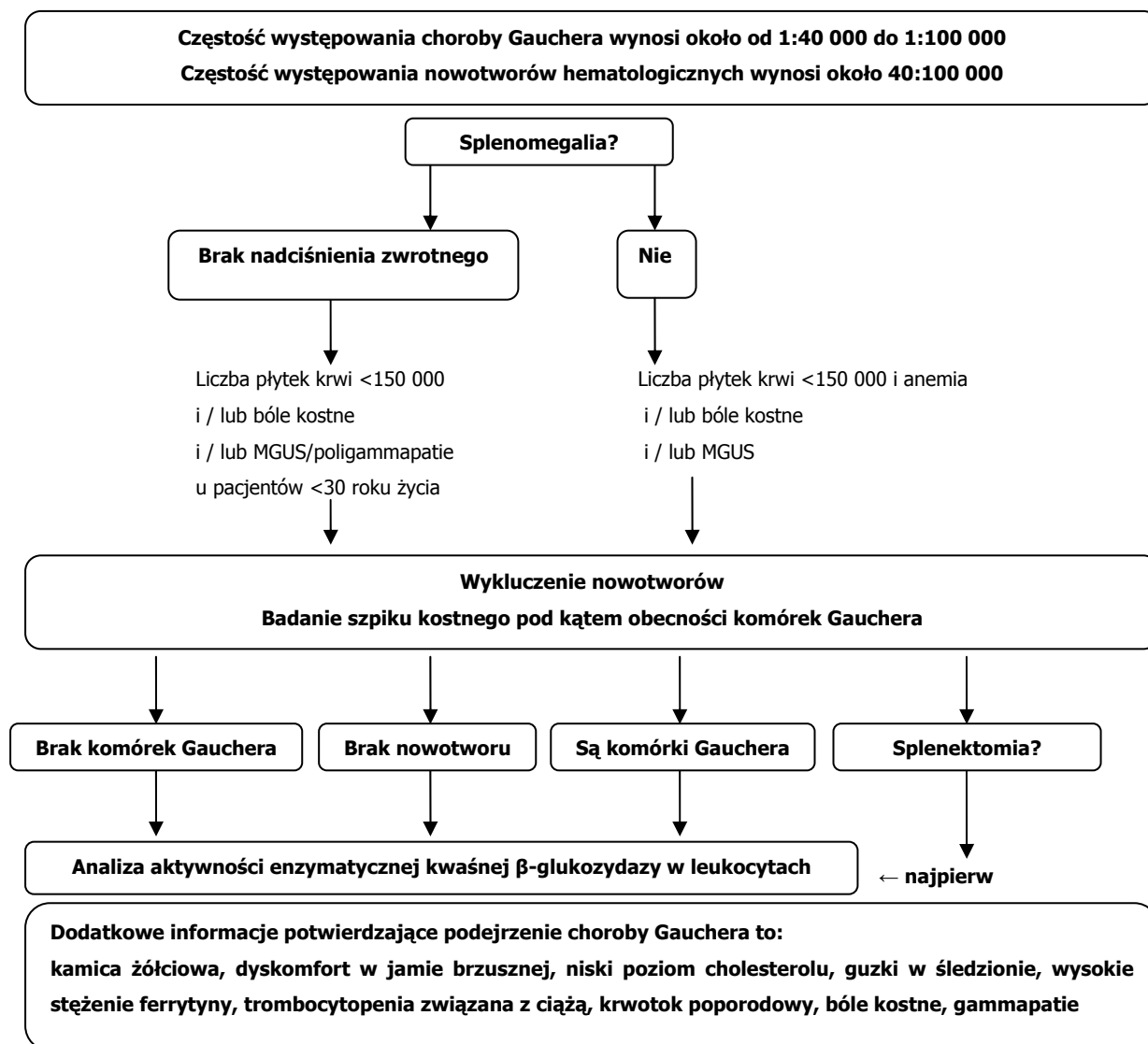
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

EU/1/97/053/001, EU/1/97/053/002, EU/1/97/053/003, EU/1/97/053/004, EU/1/97/053/005.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data odnowienia pozwolenia

17 listopad 1997 rok; 17 listopad 2002 rok; 17 wrzesień 2007 rok.

12.2. Dodatkowe tabele i schematy



MGUS – gammadatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu

Schemat 1. Algorytm postępowania w diagnozowaniu choroby Gauchera [17].

Tabela 13. Skala ciężkości objawów klinicznych w chorobie Gauchera według Zimrana [54].

Objawy kliniczne	Opis	Punkty
Cytopenia	brak splenektomii	1
	splenektomia	1
	leukopenia	1
	anemia	1
	trombocytopenia	1
Splenomegalia	brak	0
	łagodna	1
	umiarkowana	2
	zaawansowana	3
Splenektomia		3
Hepatomegalia	brak	0
	łagodna	1
	umiarkowana	2
	zaawansowana	3
Aktywność enzymów wątroby (aminotransferaza asparaginowa, zasadowa fosfataza, gamma-glutamylotransferaza, dehydrogenaza mleczanowa)	w normie	0
	niektóre podwyższone	1
	wszystkie podwyższone	2
Kliniczne objawy zaburzeń funkcjonowania wątroby		4
Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego		20
Zajęcie innych narządów (nerek, płuc lub innych)		4
Zmiany kostne – obiektywne dowody	brak objawów	0
	są objawy (RTG lub inne pomiary)	1
Zmiany kostne – subiektywne dowody	brak bólu	0
	słaby ból	1
	chroniczny ból	2
Złamania kości	brak złamań	0
	pourazowe złamania	1
	patologiczne złamania lub aseptyczna martwica	2

Tabela 14. Skala ciężkości objawów klinicznych GauSSI-I w chorobie Gauchera według Di Rococo [18].

Objawy kliniczne	Opis	Punkty
Układ kostny		
Naciekanie szpiku kostnego (MRI)	brak/niewielkie	0
	łagodne	1
	umiarkowane	2
	silne	3
Obniżenie gęstości mineralnej kości	brak/niewielkie	0
	łagodne	1
	umiarkowane	2
	silne	3
Martwica kości	brak	0
	martwica szpiku	1
	martwica kości	2
	proteza	3
Patologiczne złamania	brak	0
	odnotowane	2
Parametry hematologiczne		
Stężenie hemoglobiny	>12 g/dl mężczyźni i >11,5 g/dl kobiety	0
	10 – 12 g/dl	1
	8 – 9,9 g/dl	2
	<8 g/dL lub konieczność transfuzji	3
Liczba leukocytów	>4 x10 ⁹ /l	0
	2,5 – 4 x10 ⁹ /l	1
	<2,5 x10 ⁹ /l	2
	<1,9 x10 ⁹ /l	3
Liczba płytek krwi	>150 x10 ⁹ /l	0
	101 – 150 x10 ⁹ /l	1
	60 – 100 x10 ⁹ /l	2
	<60 x10 ⁹ /l	3
Czas krwawienia	<8 minut	0
	>8 minut	1
Biomarkery		
Chitotriozydaza	<600 nmol/ml x h (godzina)	0
	600 – 4 000 nmol/ml x h	1
	4 001 – 15 000 nmol/ml x h	2
	>15 000 nmol/ml x h	3
Chemokina CCL18	<72 ng/ml	0
	72 – 236 ng/ml	1
	237 – 1 000 ng/ml	2

Objawy kliniczne	Opis	Punkty
	>1 000 ng/ml	3
Narządy wewnętrzne		
Śledziona (MRI lub USG)	brak zmian	0
	odnotowane zmiany	1
	brak splenektomii	2
	splenektomia	3
Masa śledziony	<5 N (x norma)	0
	5 - 9 N	1
	10 -15 N	2
	>15 N	3
Wątroba	brak zmian	0
	odnotowane zmiany	1
Masa wątroby	<1,25 N	0
	1,25 – 2,5 N	1
	>2,5 N	2
Płuca		
Nadciśnienie płucne	brak	0
	umiarkowane	1
	silne	2
Niewydolność oddechowa	brak	0
	umiarkowana	1
	silna	2
Układ nerwowy		
Zaburzenia neurologiczne	brak objawów	0
	obwodowa neuropatia	1
	choroba Parkinsona	3

Informacja o Centrum HTA

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.