

Produkt leczniczy Cerdelga
(eliglustat) w długotrwałym leczeniu
dorosłych pacjentów z chorobą
Gauchera typu 1 ze słabym, średnim
lub szybkim metabolizmem
z udziałem izoenzymu CYP2D6 –
analiza problemu decyzyjnego

• Instytut Arcana
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, kwiecień 2018

SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
1. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	7
1.1. Cel i metodyka	7
2. POPULACJA.....	8
2.1. Wnioskowane wskazanie	8
2.2. Definiowanie i klasyfikacja problemu zdrowotnego.....	8
2.3. Etiologia i patogenezę	9
2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny choroby Gauchera	10
2.4.1. Rozpoznanie choroby Gauchera	10
2.4.2. Obraz kliniczny choroby Gauchera.....	11
2.5. Ogólne zasady postępowania w leczeniu choroby Gauchera	12
2.6. Wytyczne postępowania klinicznego	13
2.6.1. Polska praktyka kliniczna	16
2.7. Przebieg naturalny i rokowanie	17
2.8. Jakość życia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. <i>unmet need</i>)	18
2.9. Epidemiologia (przegląd wskaźników epidemiologicznych)	19
2.9.1. Chorobowość	19
2.9.2. Zapadalność	21
2.9.3. Śmiertelność	21
3. INTERWENCJA OCENIANA.....	23
3.1. Informacje o interwencji ocenianej	23
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	25
3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji	26
4. INTERWENCJE OPCJONALNE	28
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp.....	28
4.2. Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce	28
4.3. Charakterystyka interwencji alternatywnych – imigluceraza, welagluceraza oraz miglustat	28
4.4. Wybór komparatora – podsumowanie	33
5. WYNIKI ZDROWOTNE	35
6. TYP BADANIA	37
7. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	38
7.1. Analiza kliniczna.....	38
7.2. Analiza ekonomiczna.....	38
7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	39
8. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICOS	40
9. PIŚMIENNICTWO	41
10. SPIS TABEL	44

Produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 – analiza problemu decyzyjnego

11. SPIS RYSUNKÓW	45
12. ZAŁĄCZNIKI.....	46
12.1. [REDAKTOWANE]	46
12.1. Opis programu lekowego	49

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Sanofi-Aventis Sp. z o.o.	
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	KWIECIEŃ 2018	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

LISTA EKSPERTÓW KLINICZNYCH UDZIELAJĄCYCH KONSULTACJI W RAMACH ANALIZY

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AHQR	Agencja do spraw Badań Jakości Opieki Zdrowotnej (ang. Agency for Healthcare Research and Quality)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)
AWMSG	Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. All Wales Medicines Strategy Group)
BMD	Gęstość mineralna kości (ang. bone mineral density)
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CCL18	C-C motif chemokine ligand 18
CVS	Biopsja kosmówki (ang. chorionic villus sampling)
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6 (ang. cytochrome P450 2D6)
CYP3A	Cytochrom P450 3A (ang. cytochrome P450 3A)
EKG	Elektrokardiografia
EM	Pacjenci z szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 (ang. extensive metaboliser)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERT / ETZ	Enzymatyczna terapia zastępcza (ang. enzyme replacement therapy)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. The Food and Drug Administration)
GD	Choroba Gauchera (ang. Gaucher disease)
GD1	Choroba Gauchera typu 1 (ang. Gaucher disease type 1)
GL-1	Glukozyloceramid-1
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia we Francji (ang. Haute Autorité de Santé)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. human immunodeficiency virus)
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. Health-related quality of life)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICGG	Międzynarodowy Rejestr Choroby Gauchera (ang. International Collaborative Gaucher Group)
IM	Pacjenci ze średnim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 (ang. intermediate metaboliser)
IQWiG	Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (niem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
NCPE	Narodowe Centrum Farmakoekonomiki w Irlandii (ang. National Centre for Pharmacoeconomics)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence)
OMA	Apraksja gałek ocznych (ang. ocular motor apraxia)
P450	Cytochrom P450 (ang. cytochrome P450)
PBAC	Australijski Komitet Doradczy ds. Korzyści Farmaceutycznych (ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)
PCT	Terapia białkami chaperonowymi (ang. pharmacological chaperon therapy)

PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)
PK/PD	Modele farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (ang. pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling)
PM	Pacjenci ze słabym metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 (ang. poor metaboliser)
PTAC	Nowozelandzki Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee)
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. randomized clinical trial)
SBU	Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (szw. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. The Short Form (36) Health Survey)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. Scottish Medicines Consortium)
SRT	Terapia redukcji substratowej (ang. substrate reduction therapy)
TLV	Szwedzka agencja HTA (szw. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych

1. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

1.1. Cel i metodyka

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego jest wskazanie kierunków, zakresów oraz metod analiz oceny technologii medycznej, odpowiadających na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Cerdelga w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6. Niniejsza analiza stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu HTA.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICOS, tj. określając populację, w której interwencja będzie stosowana, proponowaną interwencję i komparatory oraz efekty zdrowotne, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna, a także rodzaj włączanych badań. Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [1, 2].

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach analizy przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia choroby Gauchera typu 1, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianego produktu leczniczego oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego. Wielokrotnie w ramach analizy problemu decyzyjnego oraz analizy efektywności klinicznej posiłkowano się wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów medycznych z zakresu leczenia choroby Gauchera w Polsce [Konsultacje z ekspertami medycznymi].

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Analizy HTA, zgodnie z wnioskiem o refundację, zostaną opracowane dla produktu leczniczego Cerdelga we wskazaniu: długotrwałe leczenie dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6. Wniosek dotyczy objęcia finansowaniem ze środków publicznych leczenia pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, eliglustatem w ramach programu lekowego. Proponowany opis tego programu zamieszczony został w załączniku do niniejszej analizy [Opis programu lekowego].

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego zdefiniowanym przez Charakterystykę Produktu Leczniczego Cerdelga [53], tj. długotrwałe leczenie dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 (GD1, ang. *Gaucher disease type 1*) ze słabym (PM, ang. *poor metabolisers*), średnim (IM, ang. *intermediate metaboliser*) lub szybkim (EM, ang. *extensive metaboliser*) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.

2.2. Definiowanie i klasyfikacja problemu zdrowotnego

Choroba Gauchera (ang. Gaucher disease; GD) jest uwarunkowaną genetycznie chorobą spichrzeniową, dziedziczną autosomalnie recesywnie. Z powodu niewystarczającej aktywności enzymu beta-glukocerebrozydazy, która uniemożliwia właściwy rozkład glukocerebrozidu (głównego składnika błony komórkowej) do glukozy i ceramidu, dochodzi do zaburzenia metabolizmu glikolipidów komórkowych [7, 8]. W konsekwencji glukocerebrozyd gromadzi się w lizosomach komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego, w szczególności makrofagach, które przybierają charakterystyczny wygląd i są określane jako komórki Gauchera. GD jest najczęściej występującą chorobą lizosomalną zaliczaną do grupy sfingolipidoz [9]. Równocześnie ze względu na małą liczbę pacjentów z chorobą Gauchera, jest ona uznawana za chorobę rzadką (ang. *rare disease*). W Polsce z tym schorzeniem na podstawie badań krwi i kości rozpoznanych jest około 70 osób. Szacuje się, że 3 spośród 100 osób z niezdiagnozowanymi chorobami krwi mogą być dotknięte chorobą Gauchera [10]. Klincyczna klasyfikacja choroby Gauchera wyróżnia postać nie-neuropatyczną, znaną jako typ 1 charakteryzujący się hepatosplenomegalią, niedokrwistością, małopłytkowością i osteopenią. Drugą formą choroby jest postać neuronopatyczna, do której zalicza się typy II i III charakteryzujące się zajęciem ośrodkowego układu nerwowego w różnym stopniu nasilenia oraz dodatkowo hepatosplenomegalią, zmianami kostnymi i hematologicznymi [9].

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych [1]

Parametr	Wartość
Kod ICD-10	Choroba Gauchera E75.2

Choroba Gauchera została po raz pierwszy opisana przez Philippe Gauchera w pracy doktorskiej w 1882 roku, w której to zaobserwował obecność nieprawidłowych histiocyty (makrofagów tkankowych) w śledzionie 32-letniej kobiety, zmarłej z powodu kacheksji i masywnej hepatosplenomegalii. Dopiero dwadzieścia lat od pierwszej adnotacji o chorobie, Brill, Mandelbaum i Libman rozszerzyli opis jednostki chorobowej o informacje dotyczące anatomii, patologii obrazu morfologicznego, sposobu dziedziczenia oraz wprowadzili eponim „choroba Gauchera”. W 1965 roku Brady, Kanfer i Shapiro opublikowali dane potwierdzające, iż rozwój choroby zależy od niedostatecznej aktywności enzymu glukocerebrozydazy, a dwadzieścia lat później odkryto, iż mutacja genu GBA1 jest przyczyną patologii [11, 12]. Od początku lat dziewięćdziesiątych dostępne jest leczenie enzymatyczne w chorobie Gauchera [9].

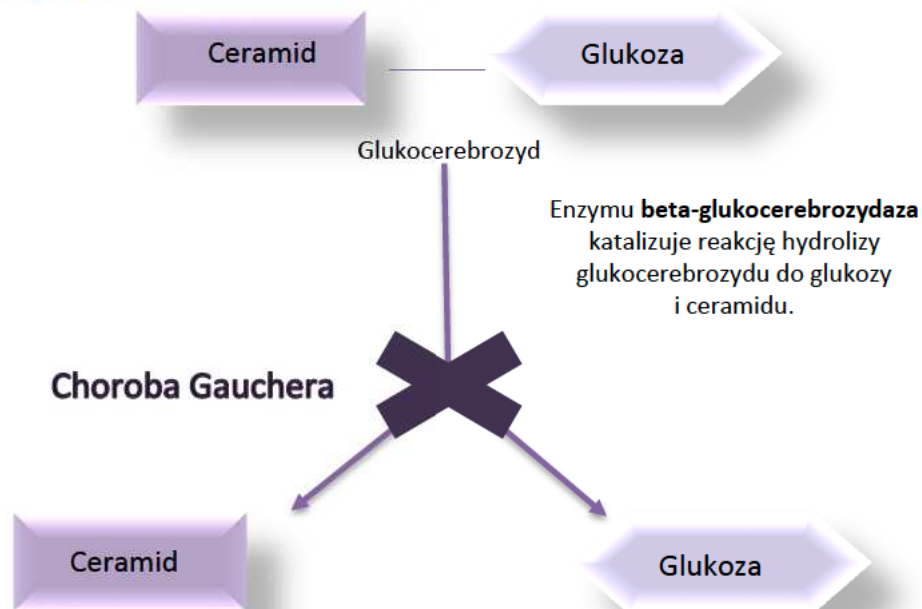
2.3. Etiologia i patogeneza

Brak wystarczającej aktywności enzymu beta-glukocerebrozydazy ma związek z mutacjami w genie GBA kodującym lizosomalny enzym. Wskutek czego glukocerebrozyd wraz z agregującymi z nim lipidami i białkami gromadzi się w lizosomach makrofagów tkankowych. Lizosomy stanowią kuliste wewnątrzkomórkowe organelle, do których transportowane są lipidy i makrocząsteczki, które mają zostać poddane degradacji z użyciem enzymów hydrolitycznych [15]. Skumulowany w lizosomach makrofagów glukocerebrozyd przyczynia się do przekształcenia komórek fagocytujących w komórki Gauchera o odmiennym kształcie, ekscentrycznie położonym jądrze komórkowym oraz charakterystycznej włóknkowej cytoplazmie. Patologicznie zmienione makrofagi naciekają organy i tkanki, głównie można je znaleźć w śledzionie, szpiku kostnym, wątrobie, węzłach chłonnych oraz niekiedy także w płucach [7, 13]. Przy braku odpowiedniego leczenia komórki Gauchera mogą przyczynić się do zwiększenia rozmiarów wątroby, aż 2 – 3 krotnie, a śledziona 15-krotnie w porównaniu do ich normalnych wielkości [15].

Obecnie znanych jest ponad 300 mutacji genu GBA1 prowadzących do rozwoju choroby Gauchera. Najczęstszymi mutacjami GBA1 występującymi u około 50 % chorych są mutacje N370S oraz L444P. Mutacja N370S zapewnia wystarczającą dla neuronów aktywność resztkową enzymu beta-glukocerebrozydazy i zapobiega powstaniu postaci neuropatycznej choroby, w przeciwieństwie do mutacji L444P, która odziedziczona zarówno od ojca jak i od matki skutkuje obecnością choroby typu 2 lub 3 [14].

Pomimo znajomości genetycznych zmian skutkujących wystąpieniem większości form choroby Gauchera w dalszym ciągu nie jest znany dokładny powód i przebieg choroby. Prawdopodobnie czynniki środowiskowe oraz szczególne cechy genetyczne poszczególnych osobników mogą wpływać na fenotypową ekspresję choroby Gauchera. Co więcej pacjenci z tą samą mutacją mogą posiadać odmienne objawy, jak i chorzy doznający podobnych objawów mający różne mutacje genetyczne [15].

Rysunek 1 .Zaburzenia aktywności enzymu beta-glukocerebrozydazy w chorobie Gauchera [16].



2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny choroby Gauchera

2.4.1. Rozpoznanie choroby Gauchera

Chorobę Gauchera charakteryzuje heterogeny fenotyp. W najcięższych przypadkach dochodzi do zgonu w okresie płodowym, natomiast w łagodnej postaci choroba ma przebieg lekki bądź bezobjawowy, niekiedy przez całe życie chorego [13]. Samo stwierdzenie obecności komórek Gauchera w badaniu morfologicznym jest niewystarczającym uzasadnieniem dla rozpoznania choroby. Powodem tego jest występowanie tzw. komórek pseudo- Gauchera, niemożliwych do odróżnienia od komórek Gauchera w badaniu z użyciem mikroskopu optycznego. Obecność komórek pseudo- Gauchera może być związana z nowotworami hematologicznymi (chłoniaki nieziarnicze, szpiczak plazmocytowy, zespoły mielodysplastyczne) czy też z zakażeniami HIV i gruźlicą [25]. Podstawą rozpoznania GD stanowią badania enzymatyczne. Chorobę można ustalić poprzez pomiar aktywności beta-glukocerebrozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry. Spadek aktywności enzymatycznej już na poziomie 15% jest wykrywalny [9, 17]. Stopień nagromadzenia glukocerebrozydu w makrofagach możliwy jest do zidentyfikowania na podstawie badania aktywności chitotriozydazy w surowicy krwi. U osób z chorobą Gauchera aktywność chitotriozydazy może być nawet kilkaset razy wyższa niż u zdrowych [26]. Nieprawidłowy wynik analizy aktywności enzymów pozwala potwierdzić rozpoznanie wysunięte w oparciu o obraz kliniczny lub wynik badania biopsji szpiku ujawniający obecność komórek Gauchera [9]. Natomiast zbadanie mutacji genu GBA umożliwia w sposób ostateczny ustalenie występowania GD [25]. Analiza DNA ma na celu wykrycie obecności dwóch zmutowanych alleli genu GBA, obecność tylko jednego zmutowanego, odziedziczonego allela nie skutkuje wystąpieniem choroby. Znajomość genotypu daje również możliwość określenia typu choroby [17, 18]. Za pomocą testów genetycznych istnieje również możliwość diagnostyki prenatalnej. Pobór próbek jest możliwy z użyciem inwazyjnych badań, takich jak biopsja kosmówki (CVS) lub amniopunkcję (pobieranie próbek płynu macicy) [27].

W badaniach immunohistochemicznych komórki Gauchera odznaczają się pozytywnym barwieniem w kierunku kwaśnej fosfatazy, CD44, CD68, CD163, CCL18 oraz antygenów HLA II klasy, przypominając tym samym fenotyp makrofagów aktywowanych na drodze alternatywnej [69].

Konkurencyjnymi biomarkerami dla beta-glukocerebrozydazy i chitotriozydazy są CCL18 i ferrytyna. CCL18 to chemokina produkowana przez różne typy komórek, a w szczególności przez makrofagi i komórki dendrytyczne. Co więcej jest również wytwarzana przez komórki Gauchera, u pacjentów z GD poziom CCL18 w osoczu krwi jest 10-50 razy wyższy niż w grupie kontrolnej. Wysoki poziom CCL18 we krwi koreluje z gorszymi rokowaniami. Ocena poziomu chemokiny jest zalecana u pacjentów posiadających niedobór chitotriozydazy. Podwyższony poziom ferrytyny we krwi jest spotykany u ponad 85% osób z chorobą Gauchera, przy czym stężenie żelaza i rozpuszczalnych receptorów transferyny w surowicy oraz saturacja transferyny pozostają w normie. Wysoka zawartość ferrytyny we krwi może stanowić prognozę dla początkowych powikłań w układzie kostnym i niekiedy prowadzić do splenektomii [27]. W celu wykrycia wywołanych chorobą zmian w układzie kostnym najczulszą metodą jest badanie z użyciem rezonansu magnetycznego, bądź alternatywnie tomografem komputerowym [26]. Osteopenię i osteoporozę bardzo często spotykają u osób dotkniętych chorobą Gauchera zarówno u dorosłych jak i u dzieci diagnozuje się za pomocą badania densytometrycznego. Światowa Organizacja Zdrowia opracowała kategorie diagnostyczne osteoporozy na podstawie gęstości mineralnej kości (BMD). Do określenia kategorii stosuje się znormalizowany wynik, zwany T-score, porównujący BMD do średniej gęstości mineralnej kości osoby młodej [28, 29].

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne WHO [28, 29].

T-score (stosunek gęstości mineralnej kości (BMD) osoby badanej do średniej gęstości kości osoby młodej)	
Norma	-1,0 ≤
Osteopenia	-1,0 do -2,5
Osteoporoza	-2,5 ≥
Ciężka osteoporoza	-2,5 ≥ oraz jedno lub więcej złamań

2.4.2. Obraz kliniczny choroby Gauchera

Typowym objawem klinicznym związanym z chorobą Gauchera jest istotne powiększenie śledziony i wątroby czy dolegliwości ze strony układu kostnego (deformacje kości w kształt tzw. kolby Erlenmeyera, zwiększone ryzyko patologicznych złamań oraz osteopenia) [30]. Do objawów hematologicznych będących konsekwencją nagromadzenia się komórek Gauchera zaliczana jest małopłytkowość, splenomegalia, niskie stężenie witaminy B12, podwyższone stężenie ferrytyny, zaburzenia krzepnięcia oraz niedokrwistość [13].

Najczęściej występującą postacią choroby jest typ 1 znany również jako typ dorosły. Choroba Gauchera typu 1 charakteryzuje się przewlekłym zmęczeniem, niedokrwistością, powiększoną śledzioną lub/i wątrobą, występuje małopłytkowość, a także zmiany układu kostnego. Choroba układu ruchu może przejawiać się jako osteopenia, ostre bóle kości, osteoporoza, patologiczne złamania, martwica głowy kości udowej i barkowej [24]. Charakter objawów kostnych jest zazwyczaj postępujący i prowadzi do kalectwa. Czasami, zwłaszcza w okresie wzrostu, występują aseptyczne kostne kryzy bólowe proksymalnego odcinka piszczeli i dystalnego odcinka kości udowej [36]. U dzieci z GD typu 1 obserwuje się spowolnienie, a niekiedy nawet zahamowanie tempa wzrostu i opóźnienie dojrzewania [30].

Choroba Gauchera typu 2 i 3 to postać neuronopatyczna choroby, typ 2 określaną jest również jako postać niemowlęca, podczas której obserwuje się objawy opuszkowe, spastyczność, konwulsje, bezdech, szczękocisk, natomiast okres przeżycia dziecka nie przekracza 2 lat [17]. W typie 3 choroby oprócz objawów hematologicznych, kostnych i trzewnych, podobnych do tych występujących w GD typu I, obecne są symptomy neurologiczne w postaci padaczki mioklonicznej, utraty koordynacji mięśniowej, paraparezy spastycznej oraz postępującej demencji. Przebieg objawów neurologicznych nie jest jednakowy dla wszystkich chorych [13]. Istnieją podtypy choroby Gauchera Typu 3:

- Typ 3a – charakteryzuje się ataksją, postępującym otępieniem i zrywaniem mięśniowym;
- Typ 3b – obejmujący schorzenia układu kostnego, trzewnego i ośrodkowego układu nerwowego, z wolno postępującymi objawami neurodegeneracyjnymi;
- Typ 3c – rzadki, cechuje go sercowo-naczyniowe zwapnienie, zmętnienie rogówki oraz postępujące porażenie nadjądrowe (ang. supranuclear gaze palsy) [27, 80].

Tabela 3. Kliniczna klasyfikacja typów choroby Gauchera [35].

Charakterystyka	Typ 1		Typ 2		Typ 3		
	Objawowy	Bezobjawowy	Niemowlę	Noworodek	IIIa	IIIb	IIIc
Najczęstszy genotyp	1226G złożona heterozygota	1226G (N370S) homozygota	Brak	Mutacja zerowa	Brak	1448C (L4444P) homozygota	1342C (D409H) homozygota
Grupa etniczna, w której częstość występowania jest największa	Żydzi aszkenazyjscy	Żydzi aszkenazyjscy	Brak	Brak	Brak	Norrboten (północna Szwecja)	Japończycy Arabowie Palestyńczycy
Typowe cechy	Hepatosplenomegalia, Ból kości, Hipersplenizm Krwawienia	Brak	Apraksja gałek ocznych (OMA), zez, łukowate wygięcie ciała, szczykościsk	Wrodzona rybia łuska, obrzęk płodu	OMA Zryw mięśniowy	OMA, Hepatosplenomegalia, Spowolniony wzrost	Zwapnienie zastawek serca
Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego	Brak	Brak	Ciężkie	Śmiertelne	Powolnie postępujące	OMA, powolne pogorszenie funkcji poznawczych	OMA
Zajęcie układu kostnego	Od łagodnego do ciężkiego	Brak	Brak	Brak	Łagodne	Umiarkowane do ciężkiego	Małe
Zajęcie płuc	Brak do ciężkiego	Brak	Ciężkie	Ciężkie	Łagodne do umiarkowanego	Umiarkowane do ciężkiego	Małe
Enzymatyczna terapia zastępcza	Wskazana i skuteczna	Nie wskazana	Problematyczne etycznie*	Nie istotne	Rekomendowane tylko dla trzewnych objawów		
Czas życia	Normalny	Normalny	Śmierć przed 2 rokiem życia	Śmierć noworodkowa	Śmierć w okresie dziecięcym	Możliwe dożycie okresu dorosłości	Przeżycie do okresu nastoletniego

* Problem etyczny dotyczy niemowląt w szczególności wcześniaków, którym podanie ERT może przyczynić się do przedłużenia życia w cierpieniu. Istnieją odmienne strategie postępowania w USA, Szwecji i Wielkiej Brytanii [78].

2.5. Ogólne zasady postępowania w leczeniu choroby Gauchera

Obecne podejście do leczenia choroby Gauchera obejmuje kompleksową, wstępną ocenę pacjenta, określenie celów terapeutycznych oraz planu terapeutycznego opartego głównie na rodzaju i nasileniu objawów, ale także bieżące monitorowanie stanu chorobowego i odpowiedzi na leczenie [43, 67].

Istnieją dwa główne podejścia do zmniejszenia ilości nagromadzonego glukozyloceramidu w organizmie i tym samym do redukcji objawów klinicznych choroby [44, 53, 80]:

- **Enzymatyczna terapia zastępcza** (ang. *enzyme replacement therapy; ERT*) – ma za zadanie przywrócić zdolność organizmu do rozkładu glukozyloceramidu;
- **Terapia redukcji substratowej** (ang. *substrate reduction therapy; SRT*) – spowalnia gromadzenie glukozyloceramidu poprzez zmniejszenie jego syntezy de novo.

Do klasy leków ERT zalicza się substancje takie jak: imigluceraza, welagluceraza alfa i taligluceraza alfa (brak rejestracji taliglucerazy w Polsce [5]). Ich działanie polega na zwiększeniu poziomu brakującego enzymu, kwaśnej beta-glukozydazy.

Do leków SRT zalicza się substancje takie jak: eliglustat i miglustat. Eliglustat jest innowacyjną, doustną terapią dla dorosłych pacjentów z GD typu 1, której podawanie podobnie jak miglustatu, prowadzi do hamowania syntezy glukocerebrozydu, mimo odmiennego mechanizmu działania obu leków.

Stosowanie miglustatu, wiąże się z istotnymi działaniami niepożądanymi, szczególnie ze strony układu pokarmowego, które w przypadku terapii z eliglustatem notuje się rzadziej. Miglustat znajduje zastosowanie w przypadku braku możliwości podawania leczenia ERT.

Uzupełniające i alternatywne metody leczenia

Wspomagające leczenie jest zalecane w przypadku łagodzenia objawów pierwotnej choroby, gdy leczenie SRT lub ERT jest niewskazane, niedostępne lub nieakceptowane przez pacjenta (np. ze względu na częste i bolesne infuzje). W przypadku takich grup pacjentów należy brać pod uwagę adjuwantową terapię medyczną lub chirurgiczną terapię wspomagającą w odniesieniu do pierwotnych objawów choroby lub komplikacji towarzyszących leczeniu [43].

1. Leczenie wspomagające dla kości i szkieletu – obejmuje przyjmowanie bisfosfonianów w celu leczenia osteopenii/osteoporozy, silnych leków przeciwbólowych dla złagodzenia bólu kostnego, a także interwencje chirurgiczne i fizjoterapię w przypadku nieodwracalnych powikłań kostnych [23, 36].
2. Hematologiczne leczenie wspomagające – obejmuje leczenie objawów takich jak niedokrwistość za pomocą transfuzji; stosowanie splenektomii w celu polepszenia ciężkiej małopłytkowości [46, 50, 37]. Obecnie splenektomia w terapii choroby Gauchera typu 1 nie jest zalecana, ponieważ usunięcie śledziony wiąże się z zaostrzeniem ciężkości powikłań kostnych oraz ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń i nowotworów [83].

2.6. Wytyczne postępowania klinicznego

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych odnaleziono 4 wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego w chorobie Gauchera.

Przeszukano także strony internetowe AHQR (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*) oraz CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), jednak nie zidentyfikowano odpowiednich wytycznych.

Wytyczne European Advisory Council (wiodący eksperci w leczeniu choroby Gauchera), styczeń 2017 [48]

Zgodnie z najnowszymi europejskimi wytycznymi klinicznymi leczenia GD, decyzja o stosowaniu eliglustatu powinna zostać podjęta przez lekarza z ostrożnością i indywidualnie dla każdego pacjenta. Przewaga leczenia eliglustatem dotyczy codziennego, wygodnego stosowania doustnego w porównaniu do ERT podawanej w postaci wlewów dożylnych raz na dwa tygodnie. Wiąże się to z oszczędzeniem czasu spędzonego na przyjmowaniu leku, pogodzeniem leczenia z aktywnościami życia codziennego i prawdopodobną poprawą jakości życia.

Enzymatyczna terapia jest stosowana od ponad dwóch dekad i jest uważana za bezpieczną. W niektórych krajach możliwe jest także podawanie leku w warunkach domowych.

Pomimo efektywnego leczenia choroby Gauchera za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej, należy pamiętać, że leczenie to ma swoje ograniczenia. Jednym z nich jest oporność choroby na długotrwałe leczenie jeśli zajmuje ona płuca czy kości.

Stosowanie eliglustatu wymaga indywidualnego dopasowania dawki oraz starannego nadzoru nad stosowanymi przez pacjenta lekami i ich interakcjami.

Leczenie za pomocą doustnej SRT stanowi alternatywę dla ERT. Od 2002 roku w Europie dostępny jest preparat Zavesca (miglustat, Actelion), jednak w związku z niską skutecznością oraz działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego i neurologicznego został zarejestrowany jedynie w drugiej linii leczenia u pacjentów, którzy nie tolerują ERT.

W 2015 roku w Europie został zarejestrowany preparat Cerdelga (eliglustat), który może być stosowany w terapii GD typu 1. Jego stosowanie nie powoduje analogicznych do miglustatu działań niepożądanych, ponieważ nie hamuje działania disacharydaz występujących w jelicie cienkim. Miglustat gromadzi się w mózgu, ale nie jest aktywny w neurologicznej postaci choroby i jednocześnie może powodować neurologiczne działania niepożądane. Eliglustat nie kumuluje się w mózgu i jako mała cząsteczka, zapewnia efektywną penetrację tkanek, co może przekładać się na skuteczność leczenia postaci choroby atakującej kości i płuca.

Ze względu na fakt, że eliglustat jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450, CYP2D6 oraz CYP3A, ważne jest aby nie przyjmować leku równocześnie z innymi lekami, które wpływają na efektywność tych enzymów, aby uniknąć niepożądanych interakcji wynikających z podwyższonego stężenia eliglustatu w osoczu.

Zalecenia przed zastosowaniem preparatu Cerdelga:

1. Ustalenie typu metabolizmu CYP2D6 jest obowiązkowe w celu zakwalifikowania pacjenta do leczenia eliglustatem.
2. Ustalenie zażywania przez pacjenta innych leków, a także suplementów diety (w tym grejpfruta i soku z grejpfrutów), które mogą wpływać na metabolizm CYP2D6 i CYP3A.
3. Ustalenie dawki leku w oparciu o typ metabolizmu CYP2D6 oraz konieczność przewlekłego przyjmowania leków wpływających na metabolizm CYP2D6 i CYP3A.
4. Określenie czy pacjentka nie jest w ciąży (lub nie stara się o zajście w ciążę) lub nie karmi piersią, gdyż należy unikać stosowania leku w ciąży i podczas laktacji.
5. Przesiewowe badanie w kierunku chorób serca, wątroby i nerek. Eliglustat nie jest zalecany u pacjentów z tymi schorzeniami lub rekomenduje się ostrożne jego stosowanie.
6. Ocena zdolności codziennego przyjmowania leku przez pacjenta. Preparat przyjmuje się doustnie raz lub dwa razy na dobę.
7. Leczenie choroby Gauchera powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza ze znajomością i praktycznym doświadczeniem w leczeniu tej choroby.

Zalecenia dotyczące stałego monitorowania leczenia:

1. Monitorowanie leczenia zależne od osiągnięcia terapeutycznego celu przez pacjenta.
2. Pacjenci, którzy nie osiągają terapeutycznych celów w określonym czasie powinni rozważyć zmianę leczenia na ERT.

3. Ustalenie rozpoczęcia zażywania przez pacjenta innych leków, a także suplementów diety, które mogą wpływać na metabolizm CYP2D6 i CYP3A. Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem nowego leku.
4. Monitorowanie, czy pacjent przestrzega zaleceń lekarza, szczególnie co do regularnego dawkowania leku.

Raport ewaluacyjny dla leku eliglustat, NICE, czerwiec 2017 [49]

W jednym z rozdziałów raportu omówiono obecnie stosowane opcje terapeutyczne w leczeniu tego schorzenia.

W Wielkiej Brytanii dostępne jest leczenie za pomocą imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa. Obydwie substancje są zalecane przez Grupę Ekspertów Lizosomalnych Chorób Spichrzeniowych (ang. *Lysosomal Storage Disorder Expert Advisory Group*).

ERT jest ustalonym i skutecznym sposobem leczenia GD. Eksperti podkreślają jednak, że zamiana dożylnego podawania leków, które powodują pewne ograniczenie aktywności, na terapię doustną zwiększy znacznie swobodę i poprawi jakość życia pacjentów.

Wytyczne National Gaucher Foundation (USA) [45, 51]

Informacje na temat leczenia choroby Gauchera na stronie National Gaucher Foundation wskazują podobnie jak pozostałe wytyczne na dwie możliwości leczenia: ERT i SRT.

Enzymatyczna terapia zastępcza jest stosowana w GD typu 1 i 3. Ma za zadanie równoważyć niski poziom enzymu rozkładającego glikozyloceramid. Obejmuje przyjmowanie infuzji dożylnych co dwa tygodnie przez 1 do 2 godzin. Leczenie można otrzymać w placówce medycznej lub przyjmować je w warunkach domowych lub w gabinecie lekarskim, co pozwala na łatwe monitorowanie leczenia przez lekarza. Z kolei przyjmowanie leku w domu daje pacjentom większą swobodę i poprawia jakość życia. Agencja Żywności i Leków (ang. *The Food and Drug Administration; FDA*) zatwierdziła do stosowania dwa leki:

- **Cerezyme** (imigluceraza);
- **VPRIV** (welagluceraza alfa).

Lekarz decyduje o wyborze konkretnego leku dla pacjenta.

W leczeniu choroby Gauchera dostępną opcją jest też doustna SRT. Obecnie w USA zarejestrowane są dwa leki:

- **Cerdelga** (eliglustat);
- **Zavesca** (miglustat).

Terapia SRT nie powinna być stosowana przez kobiety w ciąży, karmiące piersią oraz przez dzieci, a także osoby w podeszłym wieku. Przeciwskazaniem do stosowania są również ciężkie, przewlekłe choroby nerek i wątroby.

Biorąc pod uwagę wyżej wymienione czynniki, a także najlepszą korzyść, czy wygodę pacjenta, lekarz podejmuje decyzję o wyborze sposobu leczenia.

Niewątpliwymi zaletami stosowania ERT są: mniej zdarzeń niepożądanych, czy większe doświadczenie w leczeniu (Cerezyme jest dostępny na rynku europejskim od 1997 roku, zaś na rynku amerykańskim od 1994 roku). ERT może być także stosowana u szerszej grupy pacjentów (w tym u dzieci, czy kobiet w ciąży).

Wadami tej terapii są głównie: niewygodność w stosowaniu, długi czas przyjmowania leku, czasem z koniecznością dojechania do specjalistycznego ośrodka. Dożylna podana leku jest inwazyjna i u niektórych pacjentów podanie dożylna może być niemożliwe. Podawaniu leku towarzyszą także raportowane lepsze samopoczucie po wlewie dożylnym i zmęczenie towarzyszące pacjentom, którzy są przed podaniem leku.

Wszystkie te problemy niweluje terapia SRT. Jednak związana jest ona z częstszym wystąpieniem działań niepożądanych, jak na przykład biegunki, problemy żołądkowe, czy neuropatia jak w przypadku miglustatu oraz ból stawów, ból głowy i zmęczenie w przypadku eliglustatu. Przy stosowaniu terapii doustnej należy monitorować stosowanie innych leków, które mogą wpłynąć na działanie leku, a także stosowanie się do zaleceń lekarskich przez pacjenta.

Terapia enzymatyczna jest sprawdzona i stosowana od wielu lat, jednak zatwierdzenie przez FDA preparatu Cerdelga (eliglustat) daje dodatkowe możliwości leczenia GD. Ostateczny wybór terapii należy do doświadczonego lekarza, który powinien ocenić indywidualnie, która forma terapii będzie najlepsza dla danego pacjenta.

Dodatkowo zidentyfikowano publikację stanowiącą przegląd dostępnych opcji leczenia choroby Gauchera – Egipt, Shawky 2016 [52]

Publikacja Shawky 2016 wskazuje, że w leczeniu GD dostępnych jest kilka opcji terapeutycznych, zaś wybór właściwej zależy od czynników takich jak wiek pacjenta, dostępność leku, koszt, działania niepożądane.

Oprócz wymienionych wyżej standardowych opcji leczenia takich jak ERT i SRT, wymienia się także nowe metody, które mają potencjał w leczeniu choroby Gauchera. Należy do nich terapia białkami chaperonowymi (*ang. pharmacological chaperon therapy; PCT*), która jest tańsza od ERT, może być podawana doustnie, a także stosowana u pacjentów z neurologicznymi objawami choroby. Przykładami substancji stosowanymi jako PCT są: izofagamina, ambroksol, bicykliczna L-idonójirimycyna. Żadna z wymienionych substancji nie jest w Polsce zarejestrowana w leczeniu choroby Gauchera.

Jako terapie uzupełniające wymienia się przeszczep szpiku, splenektomię, transfuzje, czy bisfosfoniany. Podkreślić należy, iż ww. zalecenia nie są tożsame z obowiązującymi w Polsce. Przedstawiono je w celach poglądowych.

2.6.1. Polska praktyka kliniczna

Zgodnie z polskimi wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu choroby Gauchera opublikowanymi w 2017 roku [83], standardem leczenia GD typu 1 i typu 3 jest ERT za pomocą leku Cerezyme (imigluceraza, Genzyme) dostępnego obecnie w ramach programu lekowego B.23 [14]. Dawka imiglucerazy jest zależna od ciężkości objawów i wynosi od 15 do 60 U na kg masy ciała. Lek podawany jest co 14 dni w postaci wlewów dożylnych. U części pacjentów, jak wskazali eksperci stosuje się welaglucerazę alfa.

Od marca 2014 dostępne jest także enzymatyczne leczenie za pomocą welaglucerazy alfa (VPRIV) w programie lekowym B.60, obejmującym pacjentów tylko z typem 1 choroby. Zalecana dawka leku wynosi 60 jednostek/kg i jest podawana co 14 ± 3 dni. Dawkowanie leku może być zmodyfikowane indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o osiągnięte i utrzymane cele terapeutyczne [76].

Programy lekowe dla pacjentów z chorobą Gauchera:

- 1) B.23 Leczenie choroby Gauchera (ICD-10 E 75.2);**
- 2) B.60 Leczenie choroby Gauchera typu I (ICD-10 E 75.2) [4].**

W obydwu programach lekowych, nie jest refundowane leczenie świadczeniobiorców z asymptomatyczną (bezobjawową) postacią choroby Gauchera.

Alternatywa dla terapii enzymatycznej, a więc SRT nie jest objęta finansowaniem ze środków publicznych [4].

2.7. Przebieg naturalny i rokowanie

Choroba Gauchera typu 1 może ujawnić się w dowolnym momencie życia chorego od dnia urodzenia po późną dorosłość, dodatkowo prezentując bardzo zróżnicowane objawy, od splenomegalii, hepatomegalii, opóźnienia wzrostu i destrukcyjną chorobę kości w dzieciństwie po łagodną hepatomegalię w wieku 70-80 lat. Objawy choroby pojawiające się już w dzieciństwie prognozują szybki postęp choroby. Dodatkowo tempo rozwoju symptomów choroby mogą następować niejednakowo, przykładowo schorzenia hematologiczne nie muszą występować równocześnie z chorobami układu kostnego. Nasilenie choroby w jednym z organów nie koreluje z pogorszeniem się stanu pozostałych narządów. Jednakże objawy hematologiczne i trzewne pojawiają się głównie jako pierwsze, stąd choroba Gauchera jest często mylona z chorobami krwi. Istotne dla możliwości wdrożenia leczenia jest monitorowanie objawów hematologicznych i trzewnych oraz dodatkowo postępującej choroby układu ruchu, na podstawie gęstości mineralnej kości u dzieci i dorosłych. To właśnie dolegliwości ze strony układu kostnego mają największy wpływ na obniżenie jakości życia chorych z GD typu 1. Ciężkie powikłania takie jak martwica tkanki kostnej, złamania patologiczne, zaburzenia wzrostu, osteopenia mogą pojawiać się już w młodym wieku i towarzyszyć przez całe życie [31].

Mimo iż w typie I GD nie występują objawy neurologiczne, to ostatnie doniesienia wskazują na możliwość rozwinięcia się choroby Parkinsona, dyskretnego zaburzenia funkcji poznawczych czy neuropatii [11]. Odnotowano również, że zaburzenia metabolizmu glikosfingolipidów obecne w chorobie Gauchera przyczyniają się do zwiększenia częstości występowania nowotworów, w tym szpiczaka mnogiego oraz guzów litych [12, 43]. Również konieczność wykonania splenektomii u osób z chorobą Gauchera typu 1 z powodu występującej ciężkiej małopłytkowości, pęknięcia śledziony, autoimmunologicznej anemii odpornej na leczenie czy wodonercza zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji, guzów, nadciśnienia płucnego, dodatkowo skracając długość życia o 9 lat w porównaniu z populacją, której nie usuwano śledziony [31].

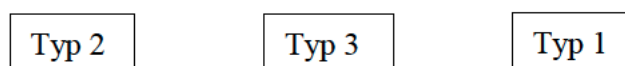
Chorzy z postacią neuropatyczną klasyfikowani są jako typ 2 lub 3 w oparciu o wiek wystąpienia pierwszych objawów i nasilenie postępu choroby [18].

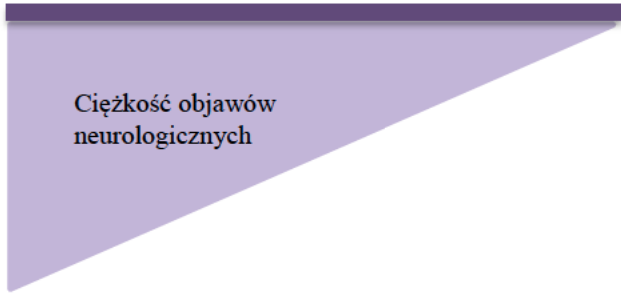
Typ 2 zwany również jako postać niemowlęca występuje rzadko i cechuje go bardzo agresywny i nieuleczalny przebieg. Rozpoznanie choroby zazwyczaj następuje po 3-6 miesiącach od urodzenia, a do śmierci dochodzi zwykle przed 3 rokiem życia. Główne problemy dotyczą sztywność mięśniowej, trudności z połykaniem i przyjmowaniem pokarmów, napadów laryngospazmu, zeza zbieżnego i tendencji do rozwoju zachyłstowego zapalenia płuc. Objawy neurologiczne przybierają najcięższą możliwą formę, brak jednak dolegliwości ze strony układu kostnego. Nie istnieje żadne skuteczne leczenie tego typu choroby [11].

Typ 3 wyróżnia występowanie pierwszych objawów choroby już w okresie dziecięcym, niekiedy dopiero u nastolatków. Z wyjątkiem objawów hematologicznych, trzewnych i kostnych obecne jest zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez proces neurodegeneracyjny. Kolejność występowania objawów neurologicznych jest bardzo indywidualna. Nieleczoną chorobę charakteryzują ciężkie zaburzenia hematologiczne oraz kostne wraz z objawami choroby uogólnionej. 50 % nieleczonych chorych z 3 typem GD umiera przed ukończeniem 12 roku życia, pozostała część nim osiągnie wiek dorosły [11].

Śmiertelna postać płodowa choroby Gauchera jest najrzadziej występująca (<1%) i stanowi najgroźniejszą formę choroby. Zwykle objawia się obrzękiem płodu, rybią łuską arlekinową, artrogrypozą, hepatosplenomegalią, dysmorfią twarzy oraz trombocytopenią. Do śmierci dochodzi często w macicy lub wkrótce po urodzeniu [27].

Rysunek 2. Choroba Gauchera – kontinuum fenotypów [11].





Ciężkość objawów neurologicznych

Rokowania są bezwzględnie związane z resztkową aktywnością enzymu beta-glukocerebrozydazy. Spadek aktywności enzymu jest skorelowany z wcześniejszym pojawieniem się objawów choroby oraz jej cięższym przebiegiem. Aktualnie brak skuteczniejszej terapii dla pacjentów z chorobą Gauchera typu 2, dzieci żyją nie dłużej niż 2 lata [9,13]. U osób cierpiących na GD typu 1 i 3, dzięki zastosowaniu zastępczej terapii enzymatycznej możliwe jest ograniczenie powiększania się narządów wewnętrznych, w tym śledziony i wątroby oraz uzyskanie poprawy parametrów hematologicznych, co decyduje o pomyślnym rokowaniu [17].

2.8. Jakość życia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. *unmet need*)

Choroba Gauchera będąca wynikiem zaburzeń działania enzymu beta-glukocerebrozydazy, której niewystarczająca aktywność uniemożliwia właściwy rozkład glukocerebrozydu w lizosomach skutkuje objawami hematologicznymi, kostnymi i trzewnymi oraz przewlekłym zmęczeniem [66]. Z uwagi na dążenie do poprawy jakości życia pacjentów, niezmiernie ważne jest postawienie poprawnej diagnozy choroby odpowiednio wcześniej [14].

Zmęczenie jest głównym parametrem wpływającym na jakość życia i często występującym w wielu przewlekłych chorobach, także w GD. Przemęczenie stanowi subiektywne odczucia pacjentów, będące wynikiem lub do którego zaistnienia przyczyniła się anemia i ból kostny. Często jest uważane przez lekarzy, jako najmniej wartościowy czynnik oceny stanu zdrowia pacjenta. Jednak badania wykazały, że u niektórych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 zmęczenie jest najbardziej osłabiającym objawem choroby, negatywnie wpływającym na zdolność chorych do pracy, nauki i aktywności społecznej, a więc prowadzącym do niepełnosprawności funkcjonalnej [13, 66].

Pacjenci z nieleczonymi objawami kostnymi lub gdy leczenie ETZ rozpoczęto po nieodwracalnych powikłaniach w układzie kostnym, wymagają niekiedy wymiany stawu czy interwencji ortopedycznej. Co więcej martwica tkanki kostnej powoduje ból i przyczynia się do niepełnosprawności ruchowej, która w znacznym stopniu wpływa na obniżenie jakości życia chorych i nieraz rzutuje także na długość ich życia [67].

Według dostępnych źródeł wśród osób dotkniętych chorobą Gauchera typu 1, ból kostny i przemęczenie są zatem najbardziej osłabiającymi objawami choroby częstokroć uniemożliwiającymi pracę, naukę, udział w życiu społecznym, a nawet aktywność fizyczną. Stosowanie enzymatycznej terapii systemowej wpływa w znacznym stopniu na poprawę samopoczucia pacjentów, a możliwość podawania leczenia w domu zmniejszyłaby poziom stresu związanego z podróżą do ośrodka ambulatoryjnego. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna w postaci braku powszechnego dostępu do terapii redukcji substratowej, tj. eliglustatu, ma niewątpliwie wpływ na przebieg całego leczenia. Wybór właściwej, dobrze tolerowanej formy terapii prowadzi bowiem do wzrostu efektywności leczenia, a tym samym skutkuje poprawą jakości życia pacjentów. Zarówno pacjenci jak i ich opiekunowie potwierdzają, iż choroba ma istotny wpływ na ich aktywność fizyczną, społeczną i zdrowie emocjonalne będące

konsekwencją progresji choroby oraz obciążenia finansowego związanego z terapią [68]. Jednakże osoby zdiagnozowane we wczesnym wieku i stosujące leczenie pozostają osobami wolnymi od czynnej formy choroby w układzie kostnym, co wpływa na dobrą jakość życia tych osób w późniejszym okresie dorosłości [23].

Eliglustat podawany w formie doustnej, spełnia zatem oczekiwania pacjentów, którzy w większości preferują taki sposób aplikacji leku, stanowiąc zarazem mniej inwazyjną opcję terapeutyczną w porównaniu do aktualnie stosowanej enzymatycznej terapii zastępczej [49, 79]. Ponadto, co warto jeszcze raz podkreślić rzadsze wizyty w ośrodku pacjentów stosujących eliglustat obniżą poziom stresu, zaoszczędzą czas oraz zmniejszą obciążenie finansowe chorego i jego rodziny. Dodatkowo pozwolą także na podtrzymanie aktywności zawodowej i społecznej pozytywnie rzutując tym samym na poprawę stanu zdrowia emocjonalnego chorego. Stosowanie dotychczasowej formy terapii w postaci wlewów dożylnych (ETZ) wymaga minimum 26 pobyków w szpitalu w ciągu roku, co w przypadku osób aktywnych zawodowo często oznacza konieczność korzystania urlopu bądź zwolnienia lekarskiego, generując tym samym straty zarówno z perspektywy pacjenta, pracodawcy jak i ogółu społeczeństwa. W przypadku terapii z wykorzystaniem produktu Cerdelga pacjent praktycznie nie odczuwa dyskomfortu związanego z prowadzonym leczeniem, a jego kontakty z ośrodkiem prowadzącym ograniczone są do niezbędnego minimum (wizyty diagnostyczne związane z monitorowaniem leczenia).

2.9. Epidemiologia (przegląd wskaźników epidemiologicznych)

2.9.1. Chorobowość

Choroba Gauchera jest chorobą występującą na wszystkich szerokościach geograficznych, jej częstość występowania określa się na mniej niż 1:60 000 urodzeń w populacji ogólnej. Najczęściej spotykaną formą GD jest typ 1, szacuje się, iż występuje on u około 30 000 osób na świecie. Typ 2 obserwuje się u dzieci już w czasie porodu lub ujawnia się w okresie niemowlęcym i ze względu na szybki postęp neurodegeneracyjny przyczynia się do wczesnej śmierci. Typ 3 daje pierwsze symptomy przed wiekiem przedszkolnym, natomiast objawy neurologiczne zwykle pojawiają się później w życiu chorego. Ocenia się, że pacjenci z GD typu 3 dożywają trzydziestu – czterdziestu lat [19]. Poniżej przedstawiono najistotniejsze informacje dotyczące poszczególnych typów choroby Gauchera:

- Typ 1: bez objawów neurologicznych, najczęściej występujący typ schorzenia [21], może stanowić ok. 94% wszystkich przypadków tej choroby [20]. Częstość występowania typu 1 u Żydów Aszkenazyjskich jest wyższa i wynosi 1:850 w porównaniu do pozostałych populacji, gdzie współczynnik ten szacuje się na 1-2:100 000. Obraz kliniczny jest zróżnicowany, występują objawy hematologiczne, zmiany trzewne a nawet kostne [22]. W Polsce aktualnie żyje 70 osób z potwierdzoną chorobą Gauchera [34].
- Typ 2: ostra postać neurologiczna, choroba wieku niemowlęcego, jeśli nie jest przyczyną śmierci noworodka, poprzez szybki postęp znacznie skraca długość życia dziecka (dotknięte typem 2 niemowlęta żyją maksymalnie 2-3 lata), brak populacji o zwiększonej częstotliwości zachorowań, w ogólnej populacji występuje u 1 na 100 000-300 000 urodzeń. Głównym objawem klinicznym są zaburzenia neurologiczne, chociaż zdarzają się również ciężkie objawy ogólnoustrojowe (poza ośrodkowym układem nerwowym) [22].
- Typ 3: podostra postać neurologiczna, postać młodzieńcza, klinicznie niejednorodna. Podobnie jak w typie II; częstość szacuje się na 1 na 100 000-300 000 urodzeń; brak populacji o zwiększonej częstotliwości zachorowań, jednakże, ze względu na wyższą przeżywalność, typ 3 jest bardziej rozpowszechniony niż typ 2. Pacjenci często cierpią na objawy systemowe (np. hepatosplenomegalia, powikłania hematologiczne i zmiany kostne) podobne do pacjentów z typem 1 oraz przewlekły objaw neurologiczny podobny do typu 2 w późniejszym okresie choroby [22].

Według epidemiologów z GlobalData całkowita częstość występowania choroby Gauchera oceniana na podstawie czynników ryzyka i globalnych trendów w siedmiu krajach (USA, Francji, Włoszech, Niemczech, Hiszpanii, Izraelu i Wielkiej Brytanii) w zestawieniu z danymi z roku 2014 wzrosło do roku 2024. W szczególności liczba chorych z 1 typem powiększy się, szacuje się zwiększenie z 12,036 odnotowanych przypadków w 2014 roku do 13,006 w 2024, głównie w Izraelu i USA [33].

Jedną z części przedmiotowego opracowania był przegląd badań epidemiologicznych choroby Gauchera ze szczególnym uwzględnieniem danych dla Polski. Dostępne informacje z tego zakresu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Dane epidemiologiczne choroby Gauchera – Polska [81]

Publikacja	Okres obserwacji	N	Populacja	Parametr	Liczba pacjentów/ częstość występowania
Czartoryska 1994	1975-1993	5 594	Głównie dzieci z podejrzeniem choroby lizosomalnej	Rozpoznanie choroby Gauchera, w tym:	29
				GD typ 1	15
				GD typ 2	9
				GD typ 3	5
Tylki-Szymańska 1996	Okres 20 lat od roku 1975	bd	Pacjenci diagnozowani na podstawie testów enzymatycznych odkąd możliwa jest diagnostyka GD w Polsce (1975 r.)	Rozpoznanie choroba Gauchera, w tym:	34
				GD typ 1	18
				GD typ 2 i 3	14
				Liczba żyjących pacjentów z chorobą Gauchera, w tym:	22
				GD typ 1	14
GD typ 3	8				
Tylki-Szymańska 2006	Okres 27 lat od roku 1975	bd	Pacjenci diagnozowani na podstawie testów enzymatycznych odkąd możliwa jest diagnostyka GD w Polsce (1975 r.)	Rozpoznanie choroba Gauchera, w tym:	56
				GD typ 3	40%
				Chorobowość GD	1:700 000
Hollak 2010	bd	bd	bd	Pacjenci z GD stosujący ETZ, w tym:	54
				Dzieci z GD3	17
Jurecka 2011	bd	bd	bd	Pacjenci z chorobą Gauchera, w tym:	61
				GD typ 1	43
				GD typ 3	18

N – liczba przebadanych pacjentów, bd – brak danych

W tabeli poniżej zestawiono natomiast liczebności populacji docelowej oszacowanej na potrzeby wniosku dla produktu leczniczego Cerdelga.

[REDACTED]

2.9.2. Zapadalność

Roczna częstość występowania nowo zdiagnozowanych osób z chorobą Gauchera w populacji ogólnej wynosi 1/60 000, a w populacji żydów aszkenazyjskich może osiągnąć 1/ 1000 [54]. W Wielkiej Brytanii szacunki na 2012 rok wynosiły 84 osób z pozytywnym wynikiem badań przesiewowych pod kątem choroby Gauchera na 729 674 żywych urodzeń [55]. Brak dostępnych informacji na temat zapadalności na chorobę Gauchera w Polsce.

2.9.3. Śmiertelność

W tabeli poniżej zestawiono zidentyfikowane dane dotyczące śmiertelności pacjentów z chorobą Gauchera.

Tabela 6. Liczba zgonów i przyczyny śmierci pacjentów z chorobą Gauchera (opracowanie własne na podstawie [22])

Publikacje	Liczba zgonów i przyczyny śmierci
Stirnemann 2012 [37]	<p>We Francji w latach 1980 – 2010 odnotowano 562 pacjentów z chorobą Gauchera. Okres obserwacji dotyczył 378 z nich, z czego <u>298 otrzymywało leczenie ERT</u>.</p> <p>Liczba zgonów wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 w GD typ 2, • 3 w GD typ 3, • 20 w z GD typ 1. <p>Mediana wieku wystąpienia zgonu ogółem wynosi: 8,4 lata (dostępne dane dotyczyły 28 pacjentów).</p> <p>Mediana wieku, w którym wystąpił zgon:</p> <p>Dla 13 pacjentów z GD typ 1: 64,5 lat Dla 13 pacjentów z GD typ 2: 1 rok Dla 2 pacjentów z GD typ 3: 8,4 lat</p> <p>Przyczyny zgonów: choroba Parkinsona, chłoniaki, szpiczak, trombocytopenia, anemia, kostniakomięsak.</p> <p>Istotnie większa śmiertelność dotyczyła chorych z mutacją pL4444P</p>
Giraldo 2000 [38]	<p>Analizie poddano 155 pacjentów z chorobą Gauchera (dorosłych i dzieci) z czego zdiagnozowano 149 osób z typem 1, 2 osoby z typem 2 i 4 z typem 3.</p> <p>Liczba zgonów wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 w GD typ 1. <p>Średni wiek wystąpienia zgonu: 53 lata</p>
Giraldo 2012 [39]	<p>Spośród 370 iberyjskich pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Gauchera (88% GD typ 1, 6,7 % typ 2, 5,0 % typ 3) liczba zgonów: wyniosła 63 osoby, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7,6 % typ 1, • 52,4 % typ 3, • 100 % typ 2, <p>Średni wiek w momencie zgonu u pacjentów z typem 1 wynosił 60,1 lata.</p> <p>Śmierć w wyniku: niewydolności wątroby, posocznicy, choroby Parkinsona, choroby nowotworowej.</p>

	Pacjenci nie byli leczeni.
Weinreb 2016 [40]	<p>184 pacjentów z USA z typem 1 choroby Gauchera nieleczonych Liczba zgonów: 175. W tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 57 z powodu raka. • 118 bezpośrednio lub pośrednio związane z powikłaniami GD w tym posocznica, przewlekła choroba wątroby, marskość wątroby, krwotok, nadciśnienie płucne, splenektomia. <p>Średni wiek wystąpienia zgonu: 62,8 lata</p>
Weinreb 2008 [41]	<p>We wrześniu 2006 zapisanych w rejestrze choroby Gauchera w USA było 4441 chorych w tym 3879 z typem 1. Poddanych obserwacji: 2876 z czego 428 chorych nigdy nie leczono (większość objęta była ETZ). Liczba zgonów: 102 W tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 63 z powodu raka. <p>Średni wiek, w którym wystąpił zgon: 57,6 lata</p>

Na podstawie rejestru ICGG Gaucher Registry zawierającego dane o osobach z chorobą Gauchera w Europie, USA i Izraelu, Weinreb i współaut. przeanalizowali informacje o 2876 pacjentach, wyznaczając średnią długość życia wynosząca dla osób z chorobą Gauchera typu 1 68 lat w porównaniu do grupy referencyjnej, której okres życia stanowił 77 lat. Szacuje się, że choroba skraca długość życia o 9 lat (dane dla populacji mieszanej, tj. >85% objętych było ETZ, pozostali nie byli leczeni) [42]. Współczynniki śmiertelności w Stanach Zjednoczonych w latach 1999 – 2004 dotyczące choroby Gauchera określono dla dwóch grup wiekowych do 5 roku życia wynoszący 0,221 i dla ≥ 5 lat stanowiący 0,073 (na milion osobników rocznie) [42].

3. INTERWENCJA OCENIANA

3.1. Informacje o interwencji ocenianej

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawione w tym rozdziale pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Cerdelga (eliglustat) [53].

Tabela 7. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat) [53]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	<u>Cerdelga, kapsułki twarde</u>
Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	Kod ATC: A16AX10 Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty wpływające na układ pokarmowy i metabolizm, różne produkty wpływające na układ pokarmowy i metabolizm.
Mechanizm działania	Eliglustat jest silnym i swoistym inhibitorem syntazy glukozyloceramidu i w przypadku GD typu 1 działa na zasadzie terapii redukcji substratu. Celem SRT jest ograniczenie tempa syntezy głównego substratu – glukozyloceramidu (GL-1) w celu dopasowania do zaburzonego tempa katabolizmu u pacjentów z GD typu 1, zapobiegając w ten sposób nagromadzeniu się glukozyloceramidu i łagodząc objawy kliniczne [53].
Wygląd produktu leczniczego	Kapsułka z perlowym niebieskozielonym, nieprzezroczystym wieczkiem i perlowym białym, nieprzezroczystym denkiem z czarnym napisem „GZ02” nadrukowanym na denku kapsułki. Rozmiar kapsułki to „rozmiar 2” (wymiar: 18,0 x 6,4 mm)
Skład jakościowy i ilościowy	Każda kapsułka zawiera 84,4 mg eliglustatu (w postaci winianu) Pozostałe składniki to: – kapsułka: rdzeń kapsułki: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, hypromeloza i dibehenian glicerolu; otoczka kapsułki: żelatyna, krzemian glinowo-potasowy (E555), dwutlenek tytanu (E171), żelaza tlenek żółty (E172) i indygotyna (E132); – tusz nadruku: politura szelakowa, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy i wodorotlenek amonu 28%.
Wskazanie do stosowania	Produkt leczniczy Cerdelga jest wskazany do długotrwałego leczenia dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu I ze słabym (PM, ang. poor metabolisers), średnim (IM, ang. intermediate metaboliser) lub szybkim (EM, ang. extensive metaboliser) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.
Sposób podania	Podanie doustne. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; nie wolno ich rozgniatać, rozpuszczać ani otwierać.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie produktem leczniczym Cerdelga powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu choroby Gauchera.
Dawkowanie	Leczenie produktem leczniczym Cerdelga powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu choroby Gauchera. U pacjentów ze średnim (IM) i szybkim metabolizmem (EM) zalecana dawka eliglustatu to 84 mg dwa razy na dobę. U pacjentów ze słabym metabolizmem (PM) zalecana dawka eliglustatu to 84 mg raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć przepisana dawkę w porze przewidzianej na kolejną dawkę; nie należy podwajać kolejnej dawki. Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku z grejpfrutów.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM)

Informacje	Dane
	<p>z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujący silny lub umiarkowany inhibitor CYP2D6 jednocześnie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A oraz pacjenci o słabym metabolizmie (PM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujący silny inhibitor CYP3A. W takim przypadku stosowanie produktu leczniczego Cerdelga powoduje znaczne podwyższenie stężenia eliglustatu w osoczu.</p>
<p>Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Stosowanie produktu leczniczego Cerdelga jest przeciwwskazane u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujących silny (np. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna) lub umiarkowany (np. duloksetyna, terbinafina) inhibitor CYP2D6 jednocześnie z silnym (np. klarytromycyna, itrakonazol) lub umiarkowanym (np. erytromycyna, flukonazol) inhibitorem CYP3A oraz pacjenci o słabym metabolizmie (PM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujący silny inhibitor CYP3A. W takim przypadku obydwie główne szlaki metaboliczne eliglustatu są zaburzone z przewidywanym znacznym zwiększeniem stężenia eliglustatu w osoczu. Pomimo, iż w dokładnym badaniu wpływu na odstęp QT u zdrowych ochotników nie stwierdzono żadnego znaczącego zwiększenia odstępów QTc, na podstawie modelowania PK/PD można przewidzieć, że stężenie eliglustatu w osoczu na poziomie 11-krotności przewidywanej wartości Cmax u człowieka spowoduje łagodne zwiększenie odstępów PR, QRS i QTc.</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego Cerdelga z silnymi induktorami CYP3A znacznie zmniejsza ekspozycję na eliglustat, co może obniżyć skuteczność leczniczą eliglustatu, dlatego ich jednoczesne stosowanie jest niezalecane.</p> <p><u>Pacjenci z chorobami serca w wywiadzie</u> W trakcie badań klinicznych nie badano stosowania produktu leczniczego Cerdelga u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie. Ponieważ przewiduje się, że eliglustat przy znacznie zwiększonym stężeniu w osoczu powoduje łagodne zwiększenie odstępów w badaniu EKG, należy unikać stosowania produktu leczniczego Cerdelga u pacjentów z chorobami serca (niewydolność serca, niedawno przebyty ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia, blok serca, komorowe zaburzenie rytmu serca) lub zespołem długiego QT, jak również w skojarzeniu z przeciwartmicycznymi produktami leczniczymi klasy IA (np. chinidyna) i klasy III (np. amiodaron, sotalol).</p> <p><u>Monitorowanie odpowiedzi klinicznej</u> U niektórych pacjentów wcześniej nieleczonych, zaobserwowano poniżej 20% zmniejszenie objętości śledziony (niepełne wyniki) po 9 miesiącach leczenia. U tych pacjentów należy rozważyć monitorowanie dalszej poprawy lub zastosowanie alternatywnego sposobu leczenia.</p> <p>U pacjentów ze stabilną chorobą, u których zmieniono sposób leczenia z enzymatycznej terapii zastępczej na leczenie eliglustatem, należy monitorować postęp choroby (np. po 6 miesiącach z dalszą regularną kontrolą) dla wszystkich domen choroby, celem oceny stabilności choroby. Ponowne zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej lub alternatywnego sposobu leczenia należy rozważyć u poszczególnych pacjentów, u których uzyskano niepełną odpowiedź na leczenie.</p> <p><u>Laktoza</u> Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadką występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>
<p>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p>	<p><u>Ciąża</u> Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania eliglustatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Cerdelga w okresie ciąży.</p> <p><u>Karmienie piersią</u> Nie wiadomo, czy eliglustat lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych i (lub) toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie eliglustatu do</p>

Informacje	Dane
	<p>mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Cerdelga, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</p> <p>Plodność U szczurów obserwowano wpływ na jądra i odwracalne zahamowanie spermatogenezy. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane.</p>
Działania niepożądane	<p>Większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne i przemijający charakter. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym po zastosowaniu produktu leczniczego Cerdelga była niestrawność (około 6% pacjentów). Około 2% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Cerdelga w badaniach klinicznych przerwało leczenie na stałe z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego.</p> <p>Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym w badaniach klinicznych było omdlenie (0,8%). Wszystkie zdarzenia były związane z czynnikami ryzyka predysponującymi do takich zdarzeń i wydawały się mieć mechanizm wazowagalny.</p> <p>Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania ([bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)]). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.</p> <p>Często: Ból głowy, zawroty głowy, niestrawność, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przelykowy, artralgia, zmęczenie, kołatanie serca, ból w nadbrzuszu*, biegunka*, nudności, zaparcia, ból brzucha*, wzdęcie brzucha*,</p> <p>*Częstość występowania działań niepożądanych była taka sama lub wyższa w przypadku stosowania placebo w porównaniu z produktem leczniczym Cerdelga w badaniu głównym kontrolowanym placebo.</p>
Podmiot odpowiedzialny	Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411DD, Naarden, Holandia
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	19.01.2015
Status leku sierocego (TAK/ NIE)	Tak
Wnioskodawca	Genzyme Europe B.V.
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – eliglustatu w postaci kapsułek twardej (produkt leczniczy Cerdelga), biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.12.2017 roku i zaktualizowano 6.04.2018 r., w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [56],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)[57],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [58],

- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [59],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [60],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [61],
- SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [74],

Podsumowanie wyszukiwań rekomendacji dotyczących finansowania eliglustatu we wskazaniu będącym przedmiotem analizy w wyżej wymienionych organizacjach opisane zostało w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania interwencji ocenianej (data wyszukiwania: 6.04.2018 roku)

Organizacja	Kraj	Rekomendacja	Data wydania rekomendacji
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Polska	Brak	-
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Kanada	Pozytywna	26.07.2017
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	Pozytywna, z ograniczeniami**	28.07.2017
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Szkocja	Pozytywna	10.11.2017 [^]
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	Pozytywna	10.2015
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Australia	Negatywna*	06.2015
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Szwecja	Brak	-

* PBAC uznał, że założenia o niegorszej skuteczności i bezpieczeństwie (w badaniu ENCORE testowano hipotezę *non-inferiority*) nie zostały odpowiednio poparte danymi. W związku z powyższym niezaakceptowane zostało podejście do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. PBAC zauważył ponadto, że przedstawione kalkulacje finansowe mogą być niedoszacowane, ponieważ w ramach przedłożonych dokumentów prawdopodobnie dwukrotnie uwzględniono oszczędności związane z planem kosztów opieki zdrowotnej (MBS, ang. *Medicare Benefit Schedule*). ** Eliglustat jest rekomendowany w sytuacji, kiedy producent obniży koszt leku w ramach porozumienia podziału ryzyka (PAS, ang. *Patient Access Scheme*). Departament Zdrowia uznał, że taki system dostępu eliglustatu dla pacjentów nie stanowi nadmiernego obciążenia administracyjnego dla NHS; [^]opublikowano 11 grudnia 2017r.

3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji - *Cerdelga*, biorąc pod uwagę nazwę handlową preparatu. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.12.2017 roku i zaktualizowano 6.04.2018 r., w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska / opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z:

- Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) (Polska),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) (Francja),
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) (Nowa Zelandia),
- PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) (Australia),
- TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) (Szwecja),
- DMA (*Danish Medicines Agency*) (Dania),

- CVZ (*College voor Zorgverzekeringen*) (Holandia),
- AIF (*Agenzia Italiana del Farmacia*) (Włochy),
- MSPS (*Ministerio de Sanidad y Política Social*) (Hiszpania),
- MPD (*Medical Product Database*) (Kela; Finlandia),
- ODD (*Open Drug Database*) (niemiecka część Szwajcarii),
- HC (*Health Canada*) (Kanada).

W tabeli poniżej omówiono zidentyfikowane dane na temat decyzji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Cerdelga.

Tabela 9. Omówienie danych na temat decyzji refundacyjnych dla produktu leczniczego Cerdelga - zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 6.04.2018 r.

Organizacja/ kraj	Kierunek decyzji, poziom refundacji
Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) i/lub aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia [www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start oraz www.mz.gov.pl]	Brak refundacji
Danish Medicines Agency (DMA)/ Dania [www.medicinpriser.dk]	Refundacja 100%
Medical Product Database (MPD)/ Finlandia [https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication]	Refundacja
Open Drug Database (ODD)/ Niemcy [de.oddb.org]	Nie znaleziono
Open Drug Database (ODD)/ Szwajcaria [ch.oddb.org]	Nie znaleziono
Haute Autorité de Santé (HAS)/ Francja [www.has-sante.fr]	Nie znaleziono *
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)/ Wielka Brytania [www.nice.org.uk]	Refundacja **
Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV) /Szwecja [www.tlv.se]	Brak refundacji
College voor zorgverzekeringen (CVZ) /Holandia [www.medicijnkosten.nl]	Refundacja 100%
Agenzia Italiana del Farmac (AIF) /Włochy [www.agenziafarmaco.gov.it]	Nie znaleziono
Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS) /Hiszpania [www.mssi.gob.es]	Refundacja
Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) /Nowa Zelandia [www.pharmac.health.nz]	Nie znaleziono
Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) /Australia [www.pbs.gov.au/pbs/home]	Brak refundacji
Health Canada (HC) /Kanada [www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php]	Nie znaleziono

* brak informacji o refundacji

** Eliglustat jest zalecany tylko wtedy, gdy firma dostarczy zniżkę uzgodnioną w porozumieniu podziału ryzyka pomiędzy płatnikiem, a producentem (patient-access schemes, PAS).

Źródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst5/documents/final-evaluation-determination-document>

Informacje uzyskane od zleceniodawcy, wskazują, iż produkt leczniczy Cerdelga objęta jest refundacją, we wnioskowanym wskazaniu, w następujących krajach: USA, Austria, Belgia, Chorwacja, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Luksemburg, Holandia, Norwegia, Rumunia, Szwecja, Słowacja, Szkocja, Hiszpania, Wielka Brytania, Argentyna, Japonia, Korea Południowa oraz Izrael (stan aktualny na luty 2018r).

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania preparatu, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3].

4.2. Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie refundowanymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu choroby Gauchera typu 1 są leki z grupy enzymatycznych terapii zastępczych (ETZ), stanowiące standard postępowania w omawianej jednostce chorobowej, co potwierdziły wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów medycznych. Imigluceraza (produkt leczniczy Cerezyme) oraz welagluceraza alfa (produkt leczniczy VPRIV) są zatem dostępne w ramach programów lekowych, tj.

- 1) B.23 Leczenie choroby Gauchera (ICD-10 E 75.2) – imigluceraza;
- 2) B.60 Leczenie choroby Gauchera typu I (ICD-10 E 75.2) – welagluceraza alfa [4].

Terapia redukcji substratu (SRT), tj. eliglustat (produkt Cerdelga) oraz miglustat (Zavesca) w leczeniu choroby Gauchera typu 1 nie jest obecnie objęta refundacją ze środków płatnika publicznego (NFZ) [4].

4.3. Charakterystyka interwencji alternatywnych – imigluceraza, welagluceraza oraz miglustat

Poniżej przedstawiono charakterystykę interwencji opcjonalnych, tj. imiglucerazy w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Cerezyme® [77], welaglucerazy alfa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego VPRIV® [78] oraz miglustatu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Zavesca® [77].

Tabela 10. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: imigluceraza [75]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Cerezyme®, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: A16AB02, enzymy – imigluceraza (rekombinowana β -glukocerebrozydaza ukierunkowana na makrofagi)
Substancja czynna	imigluceraza

Informacje	Dane
<p>Mechanizm działania (na podstawie ChPL)</p>	<p>Imigluceraza (rekombinowana, kwaśna β-glukozydaza z powinowactwem do makrofagów) uzupełnia niedobór enzymatyczny i umożliwia hydrolizę glukozyloceramidu. Przeciwdziała to pierwotnym zaburzeniom patofizjologicznym i zapobiega wtórnym zmianom chorobowym. Produkt leczniczy Cerezyme zapewnia zmniejszenie rozmiarów śledziony i wątroby, poprawę lub normalizację małopłytkowości, niedokrwistości, gęstości mineralnej kości i obciążenia szpiku kostnego oraz łagodzi lub usuwa ból kości i przełomy kostne. Produkt leczniczy Cerezyme zmniejsza spoczynkowy wydatek energetyczny. Wykazano, że produkt leczniczy Cerezyme korzystnie wpływa na aspekty psychiczne i fizyczne jakości życia w chorobie Gauchera. Produkt leczniczy Cerezyme zmniejsza stężenie chitotriozydazy, bioznacznika odpowiedzi na leczenie i przeładowania makrofagów glukozyloceramidem. Wykazano, że u dzieci produkt leczniczy Cerezyme umożliwia prawidłowy rozwój, powoduje przyspieszenie wzrostu i umożliwia osiągnięcie prawidłowego wzrostu i gęstości mineralnej kości po osiągnięciu wieku dorosłego.</p>
<p>Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)</p>	<p>W długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) lub typu 3 (z przewlekłą neuropatią), u których występują klinicznie znaczące objawy tej choroby, niezwiązane z układem nerwowym obejmujące jeden lub więcej spośród wymienionych stanów: niedokrwistość, po wykluczeniu innych przyczyn, takich jak niedobór żelaza, małopłytkowość, choroba kości, po wykluczeniu innych przyczyn, takich jak niedobór witaminy D, powiększenie wątroby lub śledziony</p>
<p>Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie ma potrzeby dostosowywania dawki leku u dzieci i młodzieży.</p>
<p>Sposób podawania</p>	<p>Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu produkt leczniczy podaje się w infuzji dożylniej.</p> <p>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. Zaleca się podawanie rozcieńzonego roztworu przez podłączony szeregowo filtr 0,2 μm wiążący niskocząsteczkowe białko, w celu usunięcia wszelkich cząstek białka. Zaleca się, by rozcieńczony roztwór podać przed upływem 3 godzin.</p>
<p>Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Brak jest danych na temat interakcji.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<p>Działania niepożądane</p>	<p><u>często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)</u>: duszność*, kaszel*, reakcje nadwrażliwości ze strony układu immunologicznego, pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy*, świąd*,</p>

Informacje	Dane
	<p>wysypka* <u>niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)</u>: zawroty głowy, ból głowy, parestezje*, częstoskurcz*, sinica*, zaczerwienienie*, niedociśnienie*, wymioty, nudności,</p> <p>spastyczne bóle brzucha, biegunka, ból stawów, ból pleców*, dyskomfort w miejscu infuzji, pieczenie w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, jałowy ropień w miejscu infuzji, dyskomfort w klatce piersiowej*, gorączka, dreszcze, zmęczenie</p> <p><u>rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)</u>: reakcje anafilaktyczne</p> <p>Objawy świadczące o reakcji nadwrażliwości (zaznaczone * powyżej) odnotowano ogółem u około 3% pacjentów. Początek występowania tych objawów był obserwowany podczas lub wkrótce po infuzji. Objawy te zwykle ustępowały po podaniu leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów.</p>
Podmiot odpowiedzialny	Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Holandia
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/97/053/001 Cerezyme 200 j. 1 fiolka z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji</p> <p>EU/1/97/053/002 Cerezyme 200 j. 25 fiolek z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji</p> <p>EU/1/97/053/003 Cerezyme 400 j. 1 fiolka z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji</p> <p>EU/1/97/053/004 Cerezyme 400 j. 5 fiolek z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji</p> <p>EU/1/97/053/005 Cerezyme 400 j. 25 fiolek z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	17 listopada 1997 roku
Status leku sierocego (TAK/NIE)	NIE
Status refundacyjny w Polsce	Tak – program lekowy: B.23 Leczenie choroby Gauchera (ICD-10 E 75.2)

Tabela 11. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: welagluceraza alfa [76]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	VPRIV®, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: A16AB10, inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm – enzymy
Substancja czynna	welagluceraza alfa
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	Welagluceraza alfa uzupełnia niedobór lub zastępuje beta-glukocerebrozydazę, enzym, który jest katalizatorem hydrolizy glukocerebrozydu do glukozy i ceramidu w lizosomie, obniżając w ten sposób ilość nagromadzonego glukocerebrozydu i korygując patofizjologię leżącą u podstaw choroby Gauchera. Welagluceraza alfa podwyższa stężenie hemoglobiny i liczbę płytek krwi, oraz zmniejsza objętość wątroby i śledziony u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1.
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	W długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Terapia lekiem VPRIV powinna być nadzorowana przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera.</p> <p>Dawkowanie: zalecana dawka leku wynosi 60 jednostek/kg i jest podawana co dwa tygodnie.</p> <p>Dawka leku może być zmodyfikowana indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o osiągnięte i utrzymane cele terapeutyczne. W badaniach klinicznych</p>

Informacje	Dane
	<p>przetestowano dawki od 15 do 60 jednostek/kg podawane co dwa tygodnie. Dawek większych niż 60 jednostek/kg nie badano.</p> <p>Pacjenci aktualnie leczeni w związku z chorobą Gauchera typu 1 za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem imiglucerazy mogą przejść na terapię lekiem VPRIV stosując taką samą dawkę i taką samą częstość dawkowania.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</u></p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni taką samą dawką (od 15 do 60 jednostek/kg mc.), jak inni dorośli pacjenci</p> <p>Nie zaleca się dostosowania dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby</p>
Sposób podawania	<p>Do stosowania wyłącznie w infuzji dożyłnej</p> <p>Należy podawać w postaci 60-minutowej infuzji dożyłnej</p> <p>Należy podawać przez filtr o średnicy porów 0,22 µm</p>
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.
Przeciwwskazania	Ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Działania niepożądane	<p><u>bardzo często (≥1/10)</u>: ból głowy, zawroty głowy, ból brzucha/ból górnej partii brzucha, ból kości, ból stawów, ból pleców, reakcja wywołana podaniem infuzji, astenia/zmęczenie, gorączka/podwyższona, temperatura ciała</p> <p><u>często (≥1/100 do <1/10)</u>: reakcje nadwrażliwości (w tym alergiczne zapalenie skóry oraz reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne), częstoskurcz, podwyższone ciśnienie krwi, obniżone ciśnienie krwi, zaczerwienienie twarzy, mdłości, wysypka, pokrzywka, świąd, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), obecność przeciwciał neutralizujących</p>
Podmiot odpowiedzialny	Shire Pharmaceuticals Ireland Limited 5 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24, Irlandia
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	26 sierpnia 2010 roku
Status leku sierocego (TAK/NIE)	TAK
Status refundacyjny w Polsce	Tak – program lekowy: B.60 Leczenie choroby Gaucher’a typu I (ICD-10 E 75.2)

Tabela 12. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: miglustat [77]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Zavesca®, kapsułka twarda
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: A16AX06, inne produkty wpływające na układ pokarmowy i metabolizm
Substancja czynna	miglustat
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	Miglustat jest inhibitorem syntazy glukozyloceramidu, enzymu odpowiedzialnego za pierwszy etap syntezy większości glikolipidów. In vitro syntaza glukozyloceramidu jest hamowana przez miglustat z IC50 wynoszącym 20-37 µM. Dodatkowo zostało wykazane eksperymentalnie in vitro działanie hamujące nielizosomalną

Informacje	Dane
	glikozyloceramidazę. Działanie hamujące syntazę glikozyloceramidu jest podstawą terapii polegającej na redukcji substratów w chorobie Gauchera.
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	Produkt Zavesca jest wskazany do stosowania doustnego w leczeniu łagodnej i umiarkowanej choroby Gauchera typu I u pacjentów dorosłych. Produkt Zavesca może być stosowany wyłącznie w leczeniu pacjentów, u których nie może być prowadzona enzymatyczna terapia zastępcza
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	Dawkowanie w chorobie Gauchera typu 1 <u>Dorośli</u> Zalecana dawka początkowa w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Gauchera typu 1 wynosi 100 mg trzy razy na dobę. U niektórych pacjentów, z powodu biegunki, konieczne może być tymczasowe zmniejszenie dawki do 100 mg raz lub dwa razy na dobę. <u>Dzieci i młodzież</u> Nie ustalono skuteczności produktu Zavesca u dzieci i młodzieży z chorobą Gauchera typu 1 w wieku od 0 do 17 lat. Brak dostępnych danych.
Sposób podawania	Produkt Zavesca można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	Ograniczone dane sugerują, że jednoczesne podawanie produktów Zavesca i imiglucerazy w ramach enzymatycznej terapii zastępczej pacjentom z chorobą Gauchera typu 1 może powodować zmniejszoną ekspozycję na miglustat (w czasie badania w małych grupach równoległych zaobserwowano zmniejszenie wartości C_{max} o około 22% i wartości AUC o ok. 14%). To badanie wskazało również, że Zavesca nie wywiera żadnego wpływu lub wywiera ograniczony wpływ na farmakokinetykę imiglucerazy.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Działania niepożądane	<u>Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)</u> : małopłytkowość, depresja, bezsenność, osłabienie libido, neuropatia obwodowa, ataksja, niepamięć, parestezje, niedoczulica, ból głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, wzdęcia brzucha/dyskomfort, zaparcie, niestrawność, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, zmęczenie, astenia, dreszcze, złe samopoczucie, nieprawidłowe wyniki badań przewodzenia nerwowego <u>Bardzo często ($\geq 1/10$)</u> : zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu, drżenie, biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha U 55% pacjentów zgłaszano zmniejszenie masy ciała. Najczęściej było ono obserwowane pomiędzy 6 i 12 miesiącem. Produkt Zavesca badano we wskazaniach, w których niektóre zdarzenia zgłaszane jako reakcje niepożądane, takie jak neurologiczne i neuropsychologiczne objawy przedmiotowe/podmiotowe, zaburzenia czynności poznawczych i małopłytkowość, mogą być również spowodowane chorobą podstawową.
Podmiot odpowiedzialny	Actelion Registration Ltd Chiswick Tower, 13th Floor 389 Chiswick High Road London W4 4AL Wielka Brytania
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/02/238/001
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20 listopada 2002 roku
Status leku sierocego (TAK/NIE)	TAK
Status refundacyjny w Polsce	Brak refundacji

4.4. Wybór komparatora – podsumowanie

Mając na uwadze obowiązujące w Polsce regulacje prawne, standardy i wytyczne leczenia w analizowanym wskazaniu, aktualną praktykę kliniczną (technologie najczęściej stosowane w warunkach polskich, które mogą zostać zastąpione przez ocenianą interwencję), zarejestrowane wskazania do stosowania preparatów, stan finansowania ze środków publicznych w Polsce a także opinię ekspertów medycznych, **za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji we wskazaniu długotrwałe leczenie dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, uznano imiglucerazę (Cerezyme) oraz welaglucerazę alfa (VPRIV)**. Miglustat nie jest adekwatną alternatywną opcją leczenia dla eliglustatu w postępowaniu terapeutycznym w analizowanym wskazaniu. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie danych podsumowujące uzasadnienie wyboru komparatorów dla eliglustatu (Cerdelga).

Powyższy wybór spełnia zatem zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną w przedmiotowym wskazaniu), jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi), stanowiąc zarazem podstawę do uznania ww. preparatów za adekwatne alternatywne opcje terapeutyczne dla produktu leczniczego Cerdelga, w analizach złożonych na potrzeby niniejszego wniosku.

Tabela 13. Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora dla eliglustatu (Cerdelga)

Substancja czynna	Nazwa handl.	Wskazanie rejestracyjne	Grupa leków	Droga podania	Leczenie w Polsce		Zagraniczne wytyczne klinicznej	Ref. w Polsce	Dostępność badań RCT (porównanie bezpośrednie)	Wynik (na korzyść: na niekorzyść)
					wytyczne kliniczne	opinie ekspertów medyczn.				
Imigliceraza	Cerezyme	Stosowanie w długotrwałej ETZ u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) lub typu 3 (z przewlekłą neuropatią), u których występują klinicznie znaczące objawy tej choroby, niezwiązane z układem nerwowym	ETZ	Infuzja dożylna	T	T	T	T – program lekowy	T (populacja leczonych wcześniej)	Adekwatny komparator (6:2)
Welagliceraza alfa	VPRIV	Stosowanie w długotrwałej ETZ u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1	ETZ	Infuzja dożylna	T	T	T	T – program lekowy	N	Adekwatny komparator (5:3)
Miglustat	Zavesca	Leczeniu łagodnej i umiarkowanej choroby Gauchera typu 1 u pacjentów dorosłych, <u>wyłącznie u tych, u których nie może być prowadzona ETZ</u>	SRT	Doustnie	Brak wytycznych	N	T – tylko II linia	N	N	Nieadekwatny komparator (2:4)

Na korzyść / Na niekorzyść/ Ograniczenie

W analizie efektywności klinicznej dodatkowo przedstawione zostanie porównanie eliglustatu z placebo, w przypadku odnalezienia takich danych.

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], zgodnie, z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwić wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych na podstawie wytycznych ustalonych na spotkaniu ekspertów ds. celów terapeutycznych dla leczenia choroby Gauchera w Amsterdamie w 2003 roku, opartych na zaleceniach ICGG Gaucher Registry, zgromadzonych w dokumencie wyznaczającym europejskie standardy w tej dziedzinie, opublikowanym w 2004 roku [67].

Zgodnie z zaleceniami, ocenie podlegać powinny: skuteczność terapii, przeżywalność pacjentów, progresja choroby. Rekomendowanymi punktami końcowymi jest zmniejszenie objawów hematologicznych, do których zalicza się anemię i trombocytopenię, trzewnych związanych z hepatomegalią i splenomegalią oraz kostnych [45, 67].

Redukcja objawów anemii dotyczy zmęczenia, duszności, zwiększenia poziomu hemoglobiny we krwi i wyeliminowania konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi. Poprawa parametrów trombocytopenii następuje poprzez zwiększenie liczby płytek krwi do poziomu wystarczającego, aby zapobiec krwotokom i spontanicznemu krwawieniu oraz uniknięcie splenektomii celem polepszenia małopłytkowości. Ustąpienie trzewnych dolegliwości objawia się zmniejszeniem objętości narządów takich jak wątroba i śledziona. Chorobowe zmiany związane z układem kostnym brane pod uwagę to bóle kostne, czy mała gęstość mineralna kości (BMD ang. *bone mineral density*).

W przypadku choroby Gauchera często używanymi kryteriami jest również cofnięcie się patologicznych zmian w obrębie płuc dotyczących śródmiąższowej choroby płuc i choroby naczyń płucnych, do których zalicza się zespół wątrobowo – płucny (ang. *hepatopulmonary syndrome*). Symptomy te są wynikiem obciążenia chorobą.

Dodatkowymi wskaźnikami mogą być również systematycznie zbierane od pacjentów dane odnośnie do związanej ze stanem zdrowia jakości życia (HRQoL – *health-related quality of life*). Częste jest też przedstawianie danych odnośnie do potencjalnych biomarkerów. Obserwowany spadek aktywności chitotriozydazy koreluje z pozytywną odpowiedzią pacjentów na leczenie, aczkolwiek nie powinien być parametrem wpływającym na rokowanie.

Uwzględnione w analizie zastępcze punkty końcowe (surogaty) skorelowane są z klinicznie istotnymi efektami zdrowotnymi, które jednoznacznie związane są z omawianą jednostką chorobową i jej specyficznym przebiegiem, stanowiąc zarazem odzwierciedlenie istoty GD1, co wykazano opisowo w rozdziale 2.7.

Podsumowując powyższe, biorąc pod uwagę standardy badawcze i specyfikę choroby, dostępne dane kliniczne oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów medycznych, zdecydowano o uwzględnieniu poniższych punktów końcowych:

- Skuteczność kliniczna:
 - Odsetek pacjentów, spełniających kryteria stabilności (hemoglobina, płytki krwi, objętość śledziony, objętość wątroby, wszystkie kryteria);
 - Procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych;
 - Całkowita zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych;
 - Procentowa zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych;
 - Procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych;
 - Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (*bone marrow burden*) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa;
 - Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*);
 - Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy, kość udowa);
 - Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy, kość udowa);
 - Ocena jakości życia wg kwestionariuszy: Brief Pain Inventory (BPI), Fatigue Severity Scale (FSS), SF-36 v2 – Physical component scale, SF-36 v2 – Mental component scale, Gaucher Disease Severity Score (DS3);
 - Przeżycie (OS, PFS);
- Profil bezpieczeństwa:
 - Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - Zgony;
 - Zdarzenia niepożądane ogółem (*treatment emergent AEs*) oraz w podziale na poszczególne AEs;
 - Zdarzenia niepożądane związane z terapią;
 - Poważne zdarzenia niepożądane ogółem.

6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT, bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną z wybranym komparatorem planowane jest włączenie badań o niższym poziomie wiarygodności tj. badania nierandomizowane, badania obserwacyjne, z grupą lub bez grupy kontrolnej.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji, metaanalizy i raporty HTA.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące produktu Cerdelga.

Należy podkreślić, iż ze względu na specyfikę analizowanej jednostki chorobowej (choroba rzadka), liczba badań, w szczególności cechujących się wysoką jakością jest ograniczona. Zatem wszelkie dostępne doniesienia naukowe traktuje się jako kluczowe zarówno w kontekście oceny efektywności klinicznej jak i całego procesu decyzyjnego, którego celem jest umożliwienie dostępu szerszej populacji pacjentów do metod terapeutycznych, dzięki objęciu eliglustatu finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

7. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

7.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Celem analizy klinicznej jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat) z imiglucerazą oraz welaglucerażą w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat) stosowanego w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, w ramach wnioskowanego programu lekowego *Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2)*.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu leczniczego Cerdelga względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.*

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALYG). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych.

Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty dożywotni horyzont czasowy, za czym przemawia przewlekły charakter choroby Gauchera oraz fakt, iż wyniki i koszty różniące ocenianych interwencji mogą ujawniać się w ciągu całego życia chorego.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT. Spełnione zostaną warunki z *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu

leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cerdelga® (eliglustat) stosowanego w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6. Uwzględnione zostanie finansowanie tej terapii w ramach wnioskowanego programu lekowego *Leczenie choroby Gauchera I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2)*.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz rozpowszechnienie preparatu Cerdelga w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 4-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy powinien pozwolić na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej liczby leczonych pacjentów) lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii leczenia choroby Gauchera w Polsce. W scenariuszu nowym analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem Cerdelga® będzie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych eliglustatu w przedstawionym wskazaniu.

8. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICOS

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICOS, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie) (P)	Dorośli pacjenci z chorobą Gauchera typu 1.*
Interwencja (I)	Produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat) podawany w postaci doustnej
Komparator (C)	Produkt leczniczy Cerezyme (imigluceraza) oraz VPRIV (welagluceraza alfa)
Efekty zdrowotne (punkty końcowe) (O)	<p><u>Skuteczność terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odsetek pacjentów, spełniających kryteria stabilności (hemoglobina, płytki krwi, objętość śledziony, objętość wątroby, wszystkie kryteria); ▪ Procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych; ▪ Całkowita zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych; ▪ Procentowa zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych; ▪ Procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych; ▪ Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (<i>bone marrow burden</i>) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa; ▪ Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (BMD, <i>bone mineral density</i>); ▪ Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy, kość udowa); ▪ Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy, kość udowa); ▪ Ocena jakości życia wg kwestionariuszy: Brief Pain Inventory (BPI), Fatigue Severity Scale (FSS), SF-36 v2 – Physical component scale, SF-36 v2 – Mental component scale, Gaucher Disease Severity Score (DS3) ▪ Przeżycie (OS, PFS); <p><u>Bezpieczeństwo terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; ▪ Zgony; ▪ Zdarzenia niepożądane ogółem (<i>treatment emergent AEs</i>) oraz w podziale na poszczególne AEs; ▪ Zdarzenia niepożądane związane z terapią; ▪ Poważne zdarzenia niepożądane ogółem.
Rodzaj włączanych badań (S)	Przeglądy systematyczne; Badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT); Badania nierandomizowane; Badania obserwacyjne, z grupą lub bez grupy kontrolnej;

*populację stanowiącą jedno z kryteriów włączenia określonych schematem PICO ujęto szerzej aniżeli wnioskowane wskazania, tak aby uniknąć sytuacji pominięcia opracowań nie doprecyzowujących typ metabolizmu

9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. - , sierpień 2016. 2016. Warszawa.
2. 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.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13).
5. Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2017 r. <http://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/urz%C4%99dowy-wykaz-produkt%C3%B3w-leczniczych>, Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w styczniu 2018r. http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Biuletyn_2018-01_EAN.pdf, Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w lutym 2018r http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Biuletyn_2018-02_EAN.pdf
6. ICD-10, Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta. Tom I, wydanie 2008, 193-194.
7. AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), sierpień 2013: Wniosek o objęcie refundacją leku VPRIV (welagluceraza alfa) we wskazaniu: Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa. Analiza weryfikacyjna. Agencji Oceny Technologii Medycznych we wskazaniu Leczenie choroby Gaucher'a typu I preparatem welagluceraza alfa, nr AOTM-RK-4351-9
8. Hughes D.A. Gaucher disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate 2013: <https://www.uptodate.com/contents/gaucher-disease-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
9. Tyłki-Szymańska A., Choroba Gaucher'a. Acta Haematol Pol 2010, 41, Nr 2, str. 167–172
10. Choroba Gauchera <http://chorobyspichrzeniowe.pl/choroba-gauchera/>
11. Markuszewska-Kuczyńska A. i Machaczka M., Zarys objawów klinicznych, leczenia oraz trudności w rozpoznawaniu choroby Gauchera. Acta Haematol Pol 2015, nr 46, str. 149 – 157
12. Mistry PK., Belmatoug N., vom Dahl S. I Giugliani R., Understanding the natural history of Gaucher disease. Am J Hematol 2015, 90, Nr S6 – 11
13. Sumskiene E., Machaczka M., Jak rozpoznawać i leczyć chorobę Gaucher'a: zarys patofizjologii, objawów klinicznych, metod diagnostycznych i leczenia, Acta Haematol Pol 2017, 47, str. 165-173
14. Jędrzejek M., Wiślińska K., Świder G., Choroba Gauchera - problem diagnozy oraz ocena skuteczności leczenia enzymatycznego. Prezentacja 4 przypadków. PrzypadkiMedyczne.pl 2012, Nr 27, str. 105–112
15. Stone WL. Gaucher Disease. W: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2017 Jun-. Aktualizacja z dnia 31 lipca 2017: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448080/>
16. Confirming a Diagnosis of Gaucher Disease. Dostęp dnia: 16.10.2017 <https://www.gaucherawareness.com/>
17. Sidransky E. Gaucher disease. eMedicine, sierpień 2016: <http://emedicine.medscape.com/article/944157-overview>,
18. Pastores G.M., Hughes D.A. Gaucher Disease. NCBI Bookshelf, GeneReviews, Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/>, PMID: 20301446 październik 2017
19. European Medicines Agency; Assessment report for VPRIV. Procedure Nr EMEA/H/C/001249. Sierpień 2013 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001249/WC500096489.pdf
20. Charrow J., Andersson H.C., Kaplan P., et al. The Gaucher Registry Demographics and Disease Characteristics of 1698 Patients With Gaucher Disease. Arch Intern Med. 2000;160(18):2835-2843
21. Jurecka A., Gregorek H., Kleinotiene G., Czartoryska B., Tyłki-Szymanska A. Letter to the Editor: Gaucher disease and dysgammaglobulinemia: Areport of 61 patients, including 18 with GD type III. Styczeń 2011; 46(1):85-7
22. Nalysnyk L., Rotella P., Simeone J.C., Hamed A., Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. Hematology. Marzec 2017;22(2):65-73
23. Deegan P. B., Pavlova E., et al. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. Medicine (Baltimore) 2011; 90(1): 52-60.

24. Giuffrida G., Cingari M.R., Parrinello N., et al. Bone turnover markers in patients with type 1 Gaucher disease. *Hematol Rep.* 2012; 4(4):e21.
25. Machaczka M, Klimkowska M., Rzadkie choroby makrofagów u dorosłych. *Acta Haematol Pol* 2016, nr 47, str. 146 – 154
26. Sokołowska B. Test suchej kropli w diagnostyce choroby Gauchera i Niemann-Picka. *Acta Haematol Pol* 2014, nr 45, str. 216 – 220
27. Stirnemann J., Belmatoug N., Camou F., Serratrice C, Froissart R., et. al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(2): 1-30.
28. World Health Organization, Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. Genewa, 1994 <http://apps.who.int/iris/handle/10665/39142>
29. National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. Bone Mass Measurement: What the Numbers Mean. Dostęp dnia : 17.10.2017 https://www.bones.nih.gov/sites/bones/files/bone-mass-measurement_0.pdf
30. AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), sierpień 2017: <http://www.awmsg.org/>
31. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher Disease: The Metabolic Defect, Pathophysiology, Phenotypes And Natural History. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014; 12(1):72-81
32. Nagral A. Gaucher Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2014; 4(1): 37–50.
33. EpiCast Report: Gaucher Disease - Epidemiology Forecast to 2024. Listopad 2015. Dostęp: <http://www.reportsnreports.com/reports/446671-epicast-report-gaucher-disease-epidemiology-forecast-to-2024.html>
34. [REDACTED]
35. Elstein, Deborah et al, Gaucher's disease. *he Lancet* , Volume 358 , Issue 9278 , 324 – 327
36. Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: Past, present and future. *Mol Genet Metab.* 2011; 104(4): 438-447.
37. Stirnemann J. et al, The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 9:7:77
38. Giraldo P, Pocovi M, Perez-Calvo J, et al. 2000 Report of the Spanish Gaucher's disease registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica.* 2000;85(8):792-9
39. Giraldo P, Alfonso P, Irún P, et al. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2012;7:17
40. Weinreb NJ, Barbouth DS, Lee RE. Causes of death in 184 patients with type 1 Gaucher disease from the United States who were never treated with enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis.* 2016; 24
41. Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. *American journal of hematology.* 2008;83(12):896-900.
42. Barczykowski AL, Foss AH, Duffner PK, Yan L, Carter RL. Death rates in the U.S. due to Krabbe disease and related leukodystrophy and lysosomal storage diseases. *Am J Med Genet A.* 2012; 158A(11):2835-42
43. Andersson H. C., Charrow J., et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet. Med.* 2005; 7(2): 105-110.
44. Becker J. G., Pastores G. M., et al. Parkinson's disease in patients and obligate carriers of Gaucher disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(1): 129-131
45. Balwani M., Burrow T.A., Charrow J., et al. Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States. *Mol Genet Metab.* 2016 Feb;117(2):95-103
46. Charrow J., Andersson H. C., et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004;144(1): 112-120
47. Deegan P. B. and Cox T. M. (2012). Imiglucerase in the treatment of Gaucher disease: a history and perspective. *Drug Des Devel Ther.* 2012; 6: 81-106.
48. Belmatoug N., Di Rocco M., Fraga C., et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *European Journal of Internal Medicine* 37 2017; 25-32
49. Eliglustat for treating type 1 Gaucher disease. Highly specialized technologies guidance, 28 czerwca 2017: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst5>
50. Grabowski G., Kolodny E. H., et al. Gaucher disease: phenotypic and genetic variation. *The Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Metabolic Disease.* C. R. Scriver, A. L. Beaudet, D. Valle et al. New York, McGraw-Hill Companies, 2006: http://genetics.accessmedicine.com/mmbid/public/co_contents/toc_part16.html
51. <http://www.gaucherdisease.org/gaucher-diagnosis-treatment/>

52. Shawky M. S., Elsayed S. M. Treatment options for patients with Gaucher disease. Egyptian Journal of Medical Human Genetics; Volume 17, Issue 3, lipiec 2016, Pages 281-285
53. Cerdelga – charakterystyka produktu leczniczego, 2017
54. http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=355
55. A report for the UK National Screening Committee. Appraisal of Screening for Gaucher Disease. Grudzień 2013. Dostęp : Appraisal of Screening for Gaucher Disease - Legacy Screening Portal
56. AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl/www/>
57. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au>
58. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/>
59. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/>
60. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
61. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr>
62. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/>
63. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
64. TLV (Dental and Pharmaceutical Benefits Board): <http://www.tlv.se>
65. NCPE (National Centre for Pharmacoeconomics): <http://www.ncpe.ie/pharmacoeconomic-evaluations/all-drug/drugs/>
66. Zion YC, Pappadopulos E, Wajnrajch M, Rosenbaum H. Rethinking fatigue in Gaucher disease. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2016;11:53
67. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, Grabowski GA, Mistry PK, Tylki-Szymańska A., Therapeutic Goals in the Treatment of Gaucher Disease. Semin Hematol. 2004; 41(4 Suppl 5):4-14
68. Hayes RP, Grinzaid KA, Duffey EB, Elsas LJ 2nd, The impact of Gaucher disease and its treatment on quality of life. Qual Life Res. 1998;7(6):521-34
69. Gaucher disease, A Strategic Collaborative Approach from EMA and FDA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/05/WC_500166587.pdf
70. Machaczka M. Co hematolog powinien wiedzieć o chorobie Gauchera. Acta Haematol 2013;44: 301-306.
71. <http://www.medicinpriser.dk/default.aspx>
72. <https://www.medicijnkosten.nl/databank?medicijnId=16660&niveau=2>
73. <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/DeduccionesSeptiembre2017.pdf>
74. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/>
75. Cerezyme – charakterystyka produktu leczniczego, 2010 (EMA)
76. VPRIV – charakterystyka produktu leczniczego, 2016 (EMA)
77. Zavesca – charakterystyka produktu leczniczego (EMA)
78. Elstein D, Ethical considerations for enzyme replacement therapy in neuronopathic Gaucher disease. Clin Genet. 1998; 54(3):179-84.
79. <https://gaucherdiseasenews.com/2017/05/04/gaucher-disease-type1-patients-welcome-health-canada-approval-cerdelga-therapy/>
80. HAYES, Eliglustat (Cerdelga) for Gaucher disease type 1, Health Technology Brief, 2015 (i aktualizacje wyszukiwań dla lat 2016 i 2017).
82. [Redacted]
83. Hasiński J, Bik-Multanowski M, Koba-Wszędobyl M, Walczak M, Bubnowski M, Milewska-Kranc A, Smyk A, Machaczka M, Choroba Gauchera – zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i monitorowania, Acta Haematologica Polonica, 48 (2017) 222-261.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych [1].....	8
Tabela 2. Kryteria diagnostyczne WHO [28, 29].....	11
Tabela 3. Kliniczna klasyfikacja typów choroby Gauchera [35].	12
Tabela 4. Dane epidemiologiczne choroby Gauchera – Polska [81]	20
.....	21
Tabela 6. Liczba zgonów i przyczyny śmierci pacjentów z chorobą Gauchera (opracowanie własne na podstawie [22])	21
Tabela 7. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat) [53]	23
Tabela 8. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania interwencji ocenianej (data wyszukiwania: 6.04.2018 roku)	26
Tabela 9. Omówienie danych na temat decyzji refundacyjnych dla produktu leczniczego Cerdelga - zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 6.04.2018 r.	27
Tabela 10. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: imigluceraza [75]	28
Tabela 11. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: welagluceraza alfa [76]	30
Tabela 12. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: miglustat [77]	31
Tabela 13. Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora dla eliglustatu (Cerdelga).....	34
Tabela 14. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS.....	40
.....	46
.....	47

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 .Zaburzenia aktywności enzymu beta-glukocerebrozydazy w chorobie Gauchera [16].	9
---	---

12. ZAŁĄCZNIKI

[Redacted text block]

Pytanie	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Konsensus
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Pytanie	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Konsensus
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Pytanie	Ekspert 2	Ekspert 4	Ekspert 5
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Pytanie	Ekspert 2	Ekspert 4	Ekspert 5
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

12.1. Opis programu lekowego

LECZENIE CHOROBY GAUCHERA TYPU I U DOROSŁYCH Z ZASTOSOWANIEM ELIGLUSTATU (ICD-10 E 75.2)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji chorych do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia co 6 miesięcy odbywa się, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p>	<p>1. Dawkowanie U pacjentów ze średnim (IM) i szybkim metabolizmem (EM) zalecana dawka eliglustatu to 84 mg dwa razy na dobę. U pacjentów ze słabym metabolizmem (PM) zalecana dawka eliglustatu to 84 mg raz na dobę.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia eliglustatem 1) stwierdzenie braku lub znacznego niedoboru aktywności enzymu β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone wynikiem badania molekularnego (dotyczy wyłącznie pacjentów wcześniej nie leczonych enzymatyczną terapią zastępczą); 2) oznaczenie aktywności cytochromu CYP2D6 (dotyczy wyłącznie</p>

<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia eliglustatem</p> <p>1) brak lub znaczny niedobór aktywności enzymu β-glukocerebrosydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzony badaniem molekularnym.</p> <p>2) do programu włączone są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjenci wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p>Refundowane jest leczenie dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) z typem I choroby Gauchera ze słabym (PM), średnim (IM) lub szybkim (EM) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.</p> <p>Nie jest refundowane leczenie świadczeniobiorców z asymptomatyczną (bezobjawową) postacią choroby Gauchera.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii.</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>	<p>W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć przepisaną dawkę w porze przewidzianej na kolejną dawkę; nie należy podawać kolejnej dawki.</p> <p>Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Należy unikać spożywania grejfrutów lub soku z grejfrutów.</p> <p>W przypadku zmiany leczenia z enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) podanie pierwszej dawki eliglustatu powinno nastąpić dzień po podaniu ostatniego wlewu dożylnego ETZ.</p> <p>W przypadku zmiany z eliglustatu na ETZ podanie pierwszego wlewu dożylnego powinno nastąpić niezwłocznie, nie później niż 7 dni po podaniu ostatniej dawki eliglustatu.</p>	<p>pacjentów, u których nie zostało ono wcześniej wykonane);</p> <p>3) morfologia krwi pełna z rozmazem;</p> <p>4) układ krzepnięcia: APTT, INR;</p> <p>5) próby wątrobowe: AlAT, AspAT;</p> <p>6) aktywność fosfatazy alkalicznej;</p> <p>7) stężenia witaminy D i B12;</p> <p>8) chitotriozydaza;</p> <p>9) USG jamy brzusznej, z określeniem wielkości wątroby i śledziony z podaniem wymiarów;</p> <p>10) pomiary masy i wysokości ciała;</p> <p>11) badanie densytometryczne kości (DEXA);</p> <p>12) MRI kości długich (badanie obligatoryjne jedynie u pacjentów z nieprawidłowościami układu kostno-stawowego lub w przypadku pojawienia się dolegliwości bólowych);</p> <p>13) EKG z oceną skorygowanego odstępu QT (QTc);</p> <p>14) konsultacja kardiologiczna w każdym przypadku nieprawidłowości w wyjściowym zapisie EKG lub wywiadu mogącego wskazywać na współistnienie choroby serca</p> <p>15) konsultacja ortopedyczna (w uzasadnionych przypadkach);</p> <p>16) spirometria;</p> <p>17) badanie surowicy krwi w kierunku białka monoklonalnego (gdy wynik pozytywny – konsultacja hematologiczna).</p>
<p>3. Kryteria wyłączenia z leczenia eliglustatem</p> <p>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na eliglustat;</p> <p>2) znaczna progresja choroby pojawiająca się pomimo podjętego leczenia;</p> <p>3) pacjenci z typem II lub III choroby;</p> <p>4) brak współpracy pacjenta przy realizacji programu;</p> <p>5) stosowanie innych leków metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP2D6 bez adekwatnej kontroli lekarskiej;</p> <p>6) ciąża,</p> <p>7) laktacja.</p>		<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1 Co 180 dni</p> <p>1) morfologia krwi pełna z rozmazem;</p> <p>2) układ krzepnięcia: APTT, INR;</p> <p>3) chitotriozydaza.</p> <p>2.2 Co 365 dni</p> <p>1) badanie densytometryczne kości (DEXA);</p> <p>2) MRI kości długich (badanie obligatoryjne jedynie u pacjentów z nieprawidłowościami układu kostno-stawowego lub w przypadku pojawienia się dolegliwości bólowych);</p> <p>3) EKG z oceną skorygowanego odstępu QT (QTc)</p>

<p>4. Kryteria zmiany leczenia eliglustatem na enzymatyczną terapię zastępczą W przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych zdarzeń:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na eliglustat, 2) znaczna progresja choroby pomimo podjętego leczenia; 3) ciąża; 4) laktacja <p>należy niezwłocznie rozpocząć enzymatyczną terapię zastępczą.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 4) konsultacja kardiologiczna w każdym przypadku nieprawidłowości w kontrolnym zapisie EKG/zmian względem zapisu wyjściowego lub wywiadu mogącego wskazywać na współistnienie choroby serca 5) UKG (ECHO serca) w każdym przypadku, w którym konsultujący kardiolog uzna to za celowe 6) konsultacja ortopedyczna (w uzasadnionych przypadkach) 7) USG jamy brzusznej z określeniem wielkości wątroby i śledziony z podaniem wymiarów; 8) pomiar masy i wysokości ciała; 9) spirometria 10) badanie surowicy krwi w kierunku białka monoklonalnego (gdy wynik pozytywny – konsultacja hematologiczna). <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ; informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	---