



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opracowanie dotyczące oceny zasadności
wprowadzenie kompleksowych zmian
w dotychczasowym opisie programu lekowego:
**„B.23. Leczenie choroby Gauchera typu I oraz typu III
(ICD-10 E 75.2)”**

opracowanie nr OT.422.0.17.2025

Data ukończenia: 08 kwietnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMD	gęstość mineralna kości (ang. bone mineral density).
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto;
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DHAC	Department of Health and Aged Care
DLCO	badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach (ang. diffusion lung capacity for carbon monoxide)
EPAR	European Public Assessment Report
ETZ / ERT	enzymatyczna terapia zastępcza (ang. enzyme replacement therapy)
FVC	nasilona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity)
GD	Choroba Gauchera (ang. Gaucher disease)
GD1	Choroba Gauchera typu 1
GD2	Choroba Gauchera typu 2
GD3	Choroba Gauchera typu 3
HAS	Haute Autorité de Santé
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LSD	lizosomalna choroba spichrzeniowa (ang. lysosomal storage disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
RSS	instrument dzielenia ryzyka
RTG	badanie rentgenowskie
SMC	Scottish Medicines Consortium
SRT	terapia polegająca na redukcji ilości substratu (ang. substrate reduction therapy)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
USG	badanie ultrasonograficzne
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu.....	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie.....	6
2.2. Zmiany w programie lekowym B.23.	6
3. Problem decyzyjny	15
3.1. Problem zdrowotny	15
4. Opinie ekspertów klinicznych	18
5. Cele terapeutyczne w chorobie Gauchera	20
6. Ocena zmian w PL B.23	24
7. Wpływ na wydatki płatnika publicznego.....	31
7.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego.....	31
7.2. Założenia	32
7.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	33
8. Źródła	34
9. Załączniki	35
9.1. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.23. LECZENIE CHOROBY GAUCHERA TYPU I ORAZ TYPU III (ICD-10 E 75.2).....	35
9.2. Projekt proponowanego programu lekowego B.23. LECZENIE CHOROBY GAUCHERA TYPU I ORAZ TYPU III (ICD-10 E 75.2).....	38

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)	08.02.2025
i znak pisma zlecającego	PLR2.4504.1003.2024.DG

Pełna nazwa ocenianego problemu (z pisma zlecającego):
Przygotowanie opinii dotyczącej zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.23. Leczenie choroby Gauchera typu I oraz typu III (ICD-10 E 75.2)

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

X

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

☐

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

☐

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

☐

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

☐

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna: imigluceraza, welagluceraza oraz eliglustat

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

- " Leczenie choroby Gauchera typu I oraz typu III (ICD-10 E 75.2)"

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.), pismem znak: PLR2.4504.1003.2024.DG (data wpływu do Agencji: 08.02.2025), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym:

- B.23. „Leczenie choroby Gauchera typu I oraz typu III (ICD-10 E 75.2)”.

W zleceniu MZ zawarto prośbę o szczególną analizę zmiany dotyczącej rozszerzenia populacji pacjentów leczonych welaglucerazą w programie o dzieci poniżej 2 r.ż. oraz o wskazanie najlepszego sposobu oceny skuteczności terapii finansowanej w ramach programu lekowego (wskazanie potencjalnych wskaźników oceny skuteczności terapii).

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

2.2. Zmiany w programie lekowym B.23.

Poniżej przedstawiono zakres zmian w załączonym wraz ze zleceniem MZ proponowanym projekcie programu lekowego B.23 „Leczenie Choroby Gauchera typu I oraz typu III (ICD-10 E 75.2)”. Opis projektu programu lekowego oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Zmiany ogólne:

1. Rozdzielono kryteria kwalifikacji osobno dla każdej substancji czynnej z programu lekowego tj. imiglucerazy, welaglucerazy oraz eliglustatu.
2. Wprowadzono zmiany w zakresie kryteriów wyłączenia z programu, m.in. **usunięto zapis: „Dzieci poniżej 2 roku życia (dotyczy terapii welaglucerażą alfa)”**;
3. Wprowadzono nowe zapisy w odniesieniu do zapisów dla dawkowania eliglustatu;
4. Wprowadzono zmiany w zakresie badań przy kwalifikacji do programu;
5. Wprowadzono zmiany w zakresie zapisów dotyczących monitorowania leczenia;

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

Tabela 1. Podsumowanie zmian w PL B.23.

Obszar	Opis zmiany	Proponowany zapis	Obecnie
Kryteria kwalifikacji	- Rozdzielono kryteria kwalifikacji osobno dla każdej substancji czynnej z programu lekowego tj. imigluceraza, welagluceraza oraz eliglustat – poniżej wyszczególniono zmiany: Imigluceraza oraz welagluceraza oraz eliglustat: - Dodano zapis: „adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; - Dodano zapis: „brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)”; - Dodano zapis: „nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL”. Eliglustat: - Zamieniono zapis „Pacjenci (...) ze słabym (PM), średnim (IM) lub szybkim (EM) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 (...)” na zapis: „wykluczenie ultraszybkiego metabolizmu (URM) z udziałem izoenzymu CYP2D6”; - Doprecyzowano kryteria kwalifikacji do programu pacjentów wymagający kontynuacji leczenia imiglucerazą albo welaglucerazą albo eliglustatem. - Wskazano możliwości włączenia do programu pacjentek, które zostały	Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się, co 6 miesięcy, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. W ramach programu udostępnia się terapię: 1) <i>imiglucerazą</i> 2) <i>welaglucerazą</i> 3) <i>eliglustatem</i> zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. 1. Kryteria kwalifikacji 1.1. Kryteria kwalifikacji do terapii imiglucerażą 1) brak lub znaczny niedobór aktywności β-glukocerebrydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzony badaniem molekularnym; 2) rozpoznanie choroby Gauchera typu I lub III; 3) objawowa postać choroby; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL. 1.2. Kryteria kwalifikacji do terapii welaglucerażą: 1) brak lub znaczny niedobór aktywności β-glukocerebrydazy w leukocytach lub fibroblastach	Kwalifikacji chorych do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany 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. 1. Leczenie choroby Gauchera typu I imiglucerażą albo welaglucerażą alfa albo eliglustatem oraz choroby Gauchera typu III imiglucerażą 1.1. Kryteria kwalifikacji 1) Brak lub znaczny niedobór aktywności β-glukocerebrydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzony badaniem molekularnym; 2) Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z typem I choroby Gauchera ze słabym (PM), średnim (IM) lub szybkim (EM) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 - dotyczy terapii eliglustatem; 3) Refundowane jest leczenie świadczeniobiorców z typem I choroby w przypadku terapii imiglucerażą albo welaglucerażą alfa albo eliglustatem oraz z typem III choroby w przypadku terapii imiglucerażą; 4) Nie jest refundowane leczenie świadczeniobiorców z asymptomatyczną (bezobjawową) postacią choroby Gauchera; Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą lub chorzy wyłączeni z programu w związku z czasowymi przeciwwskazaniami.

Obszar	Opis zmiany	Proponowany zapis	Obecnie
	wyłączone wcześniej z programu w związku z laktacją i które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.	skóry, potwierdzony badaniem molekularnym; 2) rozpoznanie choroby Gauchera typu I; 3) objawowa postać choroby; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL. 1.3. Kryteria kwalifikacji do terapii eliglustatem 1) brak lub znaczny niedobór aktywności β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzony badaniem molekularnym; 2) rozpoznanie choroby Gauchera typu I; 3) objawowa postać choroby; 4) wiek ≥ 18 lat; 5) wykluczenie ultraszybkiego metabolizmu (URM) z udziałem izoenzymu CYP2D6; 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL. Kryteria kwalifikacji dla poszczególnych terapii muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również	

Obszar	Opis zmiany	Proponowany zapis	Obecnie
		pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni imiglucerażą albo welaglucerażą albo eliglustatem w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, po zweryfikowaniu ich ogólnego stanu zdrowia umożliwiającego leczenie w programie, pacjentki które zostały wyłączone wcześniej z programu w związku z ciążą albo laktacją i które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia lub chorzy wyłączeni z programu w związku z czasowymi przeciwwskazaniami.	
Określenie czasu leczenia w programie	Bez zmian	2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii.	1.2. Określenie czasu leczenia w programie Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria zmiany leku	Wprowadzono jedynie poprawki edytorskie.	3. Kryteria zmiany leku 3.1. Kryteria zmiany leczenia imigluceraży na welaglucerażę alfa oraz welagluceraży alfa na imiglucerażę Świadczeniobiorcy aktualnie leczeni w związku z chorobą Gauchera typu I za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem imigluceraży albo welagluceraży alfa mogą przejść na terapię imiglucerażą albo welaglucerażą alfa stosując taką samą dawkę i taką samą częstość dawkowania. 3.2. Kryteria zmiany leczenia z enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) na eliglustat: 1) Nadwrażliwość na ETZ; 2) Inne wskazania kliniczne dla prowadzenia terapii w formie	2. Kryteria zmiany leczenia imigluceraży na welaglucerażę alfa oraz welagluceraży alfa na imiglucerażę Świadczeniobiorcy aktualnie leczeni w związku z chorobą Gauchera typu I za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem imigluceraży albo welagluceraży alfa mogą przejść na terapię imiglucerażą albo welaglucerażą alfa stosując taką samą dawkę i taką samą częstość dawkowania. 3. Kryteria zmiany leczenia enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ) na eliglustat 1) Nadwrażliwość na ETZ; 2) Inne wskazania kliniczne dla prowadzenia terapii w formie

Obszar	Opis zmiany	Proponowany zapis	Obecnie
		doustnej (np. trudności z dożylną iniekcją ETZ). 3.3. Kryteria zmiany leczenia eliglustatem na enzymatyczną terapię zastępczą: W przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych zdarzeń. 1) Nadwrażliwość na eliglustat; 2) Znaczna progresja choroby pomimo podjętego leczenia; 3) Ciąża; 4) Laktacja; 5) Okresowe stosowanie leków metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP2D6 lub CYP3A w skojarzeniu z określonymi w charakterystyce produktu leczniczego. Typami metabolizmu i/lub określonymi zaburzeniami czynności wątroby, stanowiące przeciwwskazanie do terapii eliglustatem.	doustnej (np. trudności z dożylną iniekcją ETZ). 4. Kryteria zmiany leczenia eliglustatem na enzymatyczną terapię zastępczą. W przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych zdarzeń. 1) Nadwrażliwość na eliglustat; 2) Znaczna progresja choroby pomimo podjętego leczenia; 3) Ciąża; 4) Laktacja; 5) Okresowe stosowanie leków metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP2D6 lub CYP3A w skojarzeniu z określonymi w charakterystyce produktu leczniczego. Typami metabolizmu i/lub określonymi zaburzeniami czynności wątroby, stanowiące przeciwwskazanie do terapii eliglustatem.
Kryteria wyłączenia	- Usunięto kryterium wykluczenia: „Dzieci poniżej 2 roku życia (dotyczy terapii welaglucerażą alfa)”; - Usunięto kryterium wykluczenia: „Pacjenci z typem II choroby. Ponadto w przypadku terapii welaglucerażą alfa albo eliglustatem pacjenci z III typem choroby” - Usunięto kryterium wykluczenia „Stosowanie leków metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP2D6 lub CYP3A w skojarzeniu z określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego typami metabolizmu lub określonymi zaburzeniami czynności wątroby, stanowiące przeciwwskazanie do terapii eliglustatem” - Dodano kryterium wykluczenia „stwierdzenie braku skuteczności leczenia – weryfikację skuteczności leczenia dokonuje co 6 miesięcy Zespół	4. Kryteria wyłączenia 1) stwierdzenie braku skuteczności leczenia – weryfikację skuteczności leczenia dokonuje co 6 miesięcy Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii; 2) znaczna progresja choroby pojawiająca się pomimo leczenia; 3) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) okres ciąży lub karmienia piersią – dotyczy terapii eliglustatem; 5) wystąpienie nadwrażliwości na zastosowany lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo	1.3. Kryteria wyłączenia 1) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na imiglucerażę albo welaglucerażę alfa albo eliglustat; 2) Znaczna progresja choroby pomimo podjętego leczenia; 3) Ciąża albo laktacja - dotyczy terapii eliglustatem; 4) Pacjenci z typem II choroby. Ponadto w przypadku terapii welaglucerażą alfa albo eliglustatem pacjenci z III typem choroby; 5) Dzieci poniżej 2 roku życia (dotyczy terapii welaglucerażą alfa); 6) Brak współpracy pacjenta przy realizacji programu; 7) Stosowanie leków metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP2D6 lub CYP3A w skojarzeniu z określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego typami metabolizmu lub określonymi zaburzeniami czynności wątroby, stanowiące przeciwwskazanie do terapii eliglustatem.

Obszar	Opis zmiany	Proponowany zapis	Obecnie
	Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii;" ▪ Dodano kryterium wykluczenia „wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania”; ▪ Dodano kryterium wykluczenia dotyczące wystąpienia nadwrażliwości na substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; ▪ Doprecyzowano kryterium wyłączenia ze względu na brak współpracy pacjenta.	leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.	
Dawkowanie	▪ W odniesieniu do imiglucerazy oraz welaglucerazy nie wprowadzono zmian; ▪ W odniesieniu do eliglustatu dodano „Przed rozpoczęciem leczenia eliglustatem należy określić metabolizm z udziałem izoenzymu CYP2D6”; ▪ W odniesieniu do eliglustatu doprecyzowano, że wskazane dawkowanie dotyczy pacjentów z metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.	1. Imigluceraza Dawka imiglucerazy zależy od ciężkości objawów i wynosi 15-60 U/kg m.c. podawanych co 14 ±3 dni w postaci jednogodzinnych wlewów dożylnych. W przypadku braku efektywności zastosowanej dawki po 6 mies. terapii dawkę imiglucerazy można zwiększyć do maksymalnej dawki, t.j. do 60 U/kg m.c. podawanych co 14 ±3 dni. 2. Welaglucerazą alfa Zalecana dawka leku wynosi 60 jednostek/kg i jest podawana co 14 ± 3 dni. Dawka leku może być zmodyfikowana od 15 do 60 jednostek/kg podawane co 14 ± 3 dni indywidualnie dla każdego pacjenta. Maksymalna dawka leku wynosi 60 jednostek/kg podawana co 14 ± 3 dni. 3. Eliglustat Przed rozpoczęciem leczenia eliglustatem należy określić metabolizm z udziałem izoenzymu CYP2D6. U pacjentów ze średnim (IM) i szybkim (EM) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 zalecana dawka eliglustatu to 84 mg dwa razy na dobę. U pacjentów ze słabym metabolizmem (PM) z udziałem	1. Imigluceraza Dawka imiglucerazy zależy od ciężkości objawów i wynosi 15-60 U/kg m.c. podawanych co 14 ±3 dni w postaci jednogodzinnych wlewów dożylnych. W przypadku braku efektywności zastosowanej dawki po 6 mies. terapii dawkę imiglucerazy można zwiększyć do maksymalnej dawki, t.j. do 60 U/kg m.c. podawanych co 14 ±3 dni. 2. Welaglucerazą alfa Zalecana dawka leku wynosi 60 jednostek/kg i jest podawana co 14 ± 3 dni. Dawka leku może być zmodyfikowana od 15 do 60 jednostek/kg podawane co 14 ± 3 dni indywidualnie dla każdego pacjenta. Maksymalna dawka leku wynosi 60 jednostek/kg podawana co 14 ± 3 dni. 3. Eliglustat 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 przepisaną dawkę w porze przewidzianej na kolejną dawkę (nie należy

Obszar	Opis zmiany	Proponowany zapis	Obecnie
		izoenzymu CYP2D6 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 niezależnie od posiłku. Należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku z grejpfrutów. W przypadku zmiany leczenia z enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) podanie pierwszej dawki eliglustatu powinno nastąpić dzień po podaniu ostatniego wlewu dożylnego ETZ. W przypadku zmiany z eliglustatu na ETZ podanie pierwszego wlewu dożylnego powinno nastąpić niezwłocznie, nie później niż 7 dni po podaniu ostatniej dawki eliglustatu.	podwajać kolejnej dawki). Kapsułki można przyjmować niezależnie od posiłku. Należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku z grejpfrutów. W przypadku zmiany leczenia z enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) podanie pierwszej dawki eliglustatu powinno nastąpić dzień po podaniu ostatniego wlewu dożylnego ETZ. W przypadku zmiany z eliglustatu na ETZ podanie pierwszego wlewu dożylnego powinno nastąpić niezwłocznie, nie później niż 7 dni po podaniu ostatniej dawki eliglustatu
Badania przy kwalifikacji	- Usunięto następujące badania: – Układ krzepnięcia: APTT, INR; – Próby wątrobowe: AIAT, AspAT, bilirubina; – Aktywność fosfatazy alkalicznej; – Stężenia witaminy D, B12, E; – Stężenie cholesterolu; – Chitotriozydaza. - Dodano następujące badania: – Aktywność chitotriozydazy; – Poziom biomarkera Lyso-GB1. - Doprecyzowano konieczność podania wymiarów przy wykonaniu USG jamy brzusznej z oceną wielkości wątroby i śledziony.	1. Badania przy kwalifikacji 1) Stwierdzenie braku lub znacznego niedoboru aktywności enzymu β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone wynikiem badania molekularnego (nie dotyczy pacjentów wcześniej leczonych); 2) Oznaczenie aktywności cytochromu CYP2D6 (wyłączenie przy kwalifikacji do terapii eliglustatem); 3) Morfologia krwi pełna z rozmazem; 4) Aktywność chitotriozydazy; 5) Poziom biomarkera Lyso-GB1 6) USG jamy brzusznej z oceną wielkości wątroby i śledziony (z podaniem wymiarów); 7) Pomiary antropometryczne (co najmniej masy i wysokości ciała); 8) Badanie densytometryczne kości (DXA); 9) MRI kości długich (badanie obligatoryjne jedynie u pacjentów z nieprawidłowościami układu kostno-stawowego lub w przypadku pojawienia się dolegliwości bólowych); 10) EKG, w przypadku kwalifikacji do terapii eliglustatem EKG z oceną skorygowanego odstępu QT (QTc); 11) USG układu sercowo-naczyniowego (w uzasadnionych	1. Badania przy kwalifikacji 1) Stwierdzenie braku lub znacznego niedoboru aktywności enzymu β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone wynikiem badania molekularnego (nie dotyczy pacjentów wcześniej leczonych); 2) Oznaczenie aktywności cytochromu CYP2D6 (wyłączenie przy kwalifikacji do terapii eliglustatem); 3) Morfologia krwi pełna z rozmazem; 4) Układ krzepnięcia: APTT, INR; 5) Próby wątrobowe: AIAT, AspAT, bilirubina; 6) Aktywność fosfatazy alkalicznej; 7) Stężenia witaminy D, B12, E; 8) Stężenie cholesterolu; 9) Chitotriozydaza; 10) USG jamy brzusznej, z określeniem wielkości wątroby i śledziony; 11) Pomiary antropometryczne (co najmniej masy i wysokości ciała); 12) Badanie densytometryczne kości (DEXA); 13) MRI kości długich (badanie obligatoryjne jedynie u

Obszar	Opis zmiany	Proponowany zapis	Obecnie
		przypadkach); 12) RTG płuc; 13) Konsultacja neurologiczna (jedynie u świadczeniobiorców z podejrzeniem typu III choroby); 14) Konsultacja kardiologiczna (w uzasadnionych przypadkach); 15) EEG (w uzasadnionych przypadkach); 16) Konsultacja ortopedyczna (w uzasadnionych przypadkach); 17) Spirometria (u pacjentów powyżej 7 roku życia); 18) Pomiary antropometryczne (co najmniej masy i wysokości ciała); 19) Ocena jakości życia SF 36 lub określona inną metodą (poza wynikiem należy podać rodzaj stosowanej metody)	pacjentów z nieprawidłowościami układu kostno-stawowego lub w przypadku pojawienia się dolegliwości bólowych); 14) EKG, w przypadku kwalifikacji do terapii eliglustatem EKG z oceną skorygowanego odstępu QT (QTc); 15) USG układu sercowo-naczyniowego (w uzasadnionych przypadkach); 16) RTG płuc; 17) Konsultacja neurologiczna (jedynie u świadczeniobiorców z podejrzeniem typu III choroby); 18) Konsultacja kardiologiczna (w uzasadnionych przypadkach); 19) EEG (w uzasadnionych przypadkach); 20) Konsultacja ortopedyczna (w uzasadnionych przypadkach); 21) Spirometria (u pacjentów powyżej 7 roku życia); 22) Pomiary antropometryczne (co najmniej masy i wysokości ciała); 23) Ocena jakości życia SF 36 lub określona inną metodą (poza wynikiem należy podać rodzaj stosowanej metody)
Monitorowanie leczenia	<u>Monitorowanie leczenia co 180 dni</u> - Usunięto następujące badania: – Układ krzepnięcia: APTT, INR; - Usunięto zapis: „Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjenta z chorobą Gauchera”. - Dodano następujące badania: – USG jamy brzusznej z oceną wielkości wątroby i śledziony (z podaniem wymiarów); – Aktywność chitotriozydazy; - Dodano substancję czynną imigluceraza do punktu dotyczącego oceny miana przeciwciał.	2. Monitorowanie leczenia 2.1. Co 180 dni: - Morfologia krwi pełna z rozmazem; - USG jamy brzusznej z oceną wielkości wątroby i śledziony (z podaniem wymiarów); - Aktywność chitotriozydazy; - Ocena miana przeciwciał przeciwko imiglucerazie lub welaglucerazie (nie jest badaniem obligatoryjnym; decyzja o konieczności wykonania badania podejmowana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych); 2.2. Co 365 dni: - EKG (z oceną skorygowanego odstępu QT (QTc) w przypadku leczenia eliglustatem); - RTG płuc; - USG układu sercowo-naczyniowego (w przypadku nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym);	2. Monitorowanie leczenia 2.1. Co 180 dni: - Morfologia krwi pełna z rozmazem; - Układ krzepnięcia: APTT, INR; - Ocena miana przeciwciał przeciwko welaglucerazie alfa (nie jest badaniem obligatoryjnym; decyzja o konieczności wykonania badania podejmowana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych); Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjenta z chorobą Gauchera. 2.2. Co 365 dni: - USG jamy brzusznej, z oceną wielkości (z podaniem wymiarów) wątroby i śledziony; - EKG (z oceną skorygowanego odstępu QT (QTc) w przypadku leczenia eliglustatem); - RTG płuc;

Obszar	Opis zmiany	Proponowany zapis	Obecnie
	<u>Monitorowanie leczenia co 365 dni</u> - Usunięto następujące badania: - USG jamy brzusznej, z oceną wielkości (z podaniem wymiarów) wątroby i śledziony; - Chitotriozydaza;	4) Pomiary antropometryczne (co najmniej masy i wysokości ciała, z oceną tempa wzrastania u dzieci do zakończenia procesu wzrastania); 5) Badanie densytometryczne kości (DXA) lub MRI kości długich; 6) Konsultacja ortopedyczna (w uzasadnionych przypadkach); 7) Konsultacja kardiologiczna (w uzasadnionych przypadkach); 8) Konsultacja neurologiczna, EEG, MRI ośrodkowego układu nerwowego (w uzasadnionych przypadkach); 9) Spirometria (w uzasadnionych przypadkach); 10) Ocena jakości życia SF 36 lub określona inną metodą (poza wynikiem należy podać rodzaj stosowanej metody) (opcjonalnie).	4) USG układu sercowo-naczyniowego (w przypadku nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym); 5) Pomiary antropometryczne (co najmniej masy i wysokości ciała, z oceną tempa wzrastania u dzieci do zakończenia procesu wzrastania); 6) Badanie densytometryczne kości (DXA) lub MRI kości długich; 7) Konsultacja ortopedyczna (w uzasadnionych przypadkach); 8) Konsultacja kardiologiczna (w uzasadnionych przypadkach); 9) Konsultacja neurologiczna, EEG, MRI ośrodkowego układu nerwowego (w uzasadnionych przypadkach); 10) Spirometria (w uzasadnionych przypadkach); 11) Chitotriozydaza; 12) Ocena jakości życia SF 36 lub określona inną metodą (poza wynikiem należy podać rodzaj stosowanej metody) (opcjonalnie).
Monitorowanie programu	Wprowadzono jedynie niewielkie zmiany edytorskie.	3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.	3. Monitorowanie programu 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) Uzupełnienie danych zawartych w 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.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10 E 75.2 - inne sfingolipidozy, w tym m.in. choroba Gauchera.

Źródło: <https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> (dostęp 17.03.2025),

Choroba Gauchera (*Gaucher disease*; GD) jest sklasyfikowana jako choroba rzadka.

Źródło: <https://choroby-rzadkie.gov.pl/pl/choroby-rzadkie> (dostęp 26.03.2025)

Jest najczęstszą lizosomalną chorobą spichrzeniową (*lysosomal storage disease*; LSD). LSD to grupa chorób uwarunkowanych genetycznie, które zależą od niedoboru enzymów lizosomalnych oraz, w rzadszych przypadkach, białek pozalizosomalnych.

Przyczyną choroby Gauchera są najczęściej mutacje punktowe genu glukocerebrozydazy *GBA1*, który znajduje się na długim ramieniu chromosomu 1 (1q21). Prowadzi to do obniżenia aktywności enzymu glukocerebrozydazy (inne nazwy: glukozylceramidaza, kwasna β -glukozydaza, czy cerebrozydo- β -glukozydaza), który hydrolizuje glukozylceramid do ceramidu i glukozy. Wyjątkowo rzadko choroba Gauchera może być również spowodowana brakiem sapozyny C, która jest aktywatorem glukocerebrozydazy (*sphingolipid activator protein C*, *saposin C*).

Choroba Gauchera ma bardzo heterogenny fenotyp, który w najcięższych postaciach może objawiać się zgonem w życiu płodowym albo jako ostro postępująca, nieuleczalna choroba neurodegeneracyjna ośrodkowego układu nerwowego (OUN) prowadząca do zgonu dziecka w pierwszych latach życia. Z drugiej strony, u części pacjentów choroba Gauchera ma przebieg łagodny lub bezobjawowy do wieku dorosłego, a nawet przez całe życie.

Epidemiologia

Choroba Gauchera należy do grupy chorób rzadkich i występuje z jednakową częstością u obu płci: od 1 na 20 000 do 1 na 75 000 żywych urodzeń w populacji ogólnej, przy chorobowości pomiędzy 1 na 40 000 a 1 na 200 000 mieszkańców.

Podział kliniczny

Większość objawów GD (hematologiczne, trzewne, z układu kostnego) zależy od dysfunkcji układu monocytów-makrofagów, ale najważniejszym kryterium różnicującym poszczególne typy kliniczne tej choroby jest zajęcie OUN oraz dynamika rozwoju objawów. W odniesieniu do GD trudno jest mówić o jakis jednoznacznych postaciach fenotypowych i dlatego traktuje się ją raczej jako kontinuum fenotypów. Jednak w praktyce klinicznej w dalszym ciągu funkcjonuje użyteczny podział choroby na 3 typy, w zależności od niewystępowania (typ 1) lub obecności (typy 2 i 3) objawów neurologicznych.

Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna choroby Gauchera według podziału Knudsona i Kaplana z 1962 roku w modyfikacji z 1997 roku oraz 2015 roku (źródło: Hasinski 2017)

Podtyp	Typ 1	Typ 2	Typ 3		
			3a	3b	3c
Początek choroby (wiek)	>1. r.ż.	<1. r.ż.	>10. r.ż.	<5. r.ż.	2.–20. r.ż.
Hepatosplenomegalia	++	±	±	+++	+
Zajęcie układu kostnego	++	-	-	+++	-
Apraksja okoruchowa	-	+	+	+	+
Postępujące zajęcie mózgu	-	+++	+	±	±
Zajęcie zastawek serca	-	-	-	-	+++
Zmętnienie rogówki	-	BD	BD	BD	+
Okres przeżycia (w latach)	60–80	<3	<20	30–60	<20

Skróty: BD – brak danych, r.ż. – rok życia.

Choroba Gauchera typu 1 (typ nieneuropatyczny, tzw. dorosłych).

Jest to najczęściej spotykana postać GD. Do najbardziej typowych objawów GD1 należą powiększenie śledziony, małopłytkowość, niedokrwistość, powiększenie wątroby oraz zajęcie układu kostnego. Małopłytkowość

i splenomegalia o różnym stopniu nasilenia są zazwyczaj stwierdzane w momencie rozpoznania GD. Typowymi, chociaż niespecyficznymi, objawami, które można zaobserwować u chorych na GD1, są: męczliwość, skłonność do krwawień, skłonność do infekcji, powiększający się obwód brzucha oraz dyskomfort w jamie brzusznej, upośledzenie tempa wzrastania, bóle kostne, deformacje kostne i złamania patologiczne, przebarwienia skórne.

W GD1 stwierdza się również zwiększone ryzyko wystąpienia parkinsonizmu, neuropatii obwodowej, nadciśnienia wrotnego oraz powikłań ze strony układu oddechowego.

Chorzy z łagodnym przebiegiem choroby są zwykle diagnozowani w późniejszych latach życia głównie z powodu małopłytkowości lub splenomegalii. Nierzadkie jest rozpoznawanie GD1 przypadkowo podczas badań spowodowanych innym problemem medycznym.

Choroba Gauchera typu 2 (typ ostry neuronopatyczny, tzw. niemowlęcy)

GD2 występuje rzadko lecz charakteryzuje się bardzo agresywnym i nieuleczalnym przebiegiem, zwłaszcza w zakresie ośrodkowego układu nerwowego. Zwykle rozpoznanie choroby następuje 3–6 miesięcy po urodzeniu. Na czoło wysuwają się trudności z połykaniem i przyjmowaniem pokarmów, tendencją do rozwoju zachłystowego zapalenia płuc, napadów laryngospazmu, sztywności mięśniowej. Występuje zez zbieżny i prężenie ciała (opistotonus). Nie istnieje żadne skuteczne leczenie tej formy choroby Gauchera i do zgonu dochodzi zwykle przed 3 rokiem życia.

Choroba Gauchera typu 3 (typ podostry neuronopatyczny, tzw. młodzieńczy)

GD3 charakteryzuje się wystąpieniem pierwszych objawów w okresie dziecięcym, zwykle przed 2. rokiem życia, choć może się czasem objawiać u nastolatków. W typie 3 choroby Gauchera (GD3), poza objawami hematologicznymi, trzewnymi i kostnymi takimi jak w GD1, występuje także zajęcie OUN przez proces neurodegeneracyjny. Początkowo zajęcie OUN przejawia się w postaci nieprawidłowych ruchów gałek ocznych – ruchów sakadowanych (urywanych) w poziomie – lecz z czasem dochodzi do nasilenia objawów neurologicznych: paraparezy spastycznej, ataksji, padaczki mioklonicznej, utraty koordynacji mięśniowej, trudności w uczeniu się oraz wolno postępującej demencji. Przebieg objawów neurologicznych w GD3 jest indywidualny. Spotyka się zarówno ciężkie przypadki padaczki, rozwiniętej demencji, ataksji oraz spastyczności, jak też łagodne formy GD3 z obecnością jedynie dyskretnych sakadowanych ruchów gałek ocznych w poziomie. Nieleczona GD3 ma ciężki przebieg, z objawami choroby uogólnionej, ciężkimi zaburzeniami hematologicznymi oraz kostnymi. Połowa nieleczonych chorych z typem Norrbotnickim GD3 umierała przed ukończeniem 12. r.ż., a pozostała część najczęściej przed osiągnięciem wieku dorosłego lub w okresie wczesnodorosłym (w sytuacji naturalnego przebiegu choroby – bez stosowania leczenia enzymatycznego).

Obraz kliniczny

Objawami skłaniającymi do rozpoczęcia diagnostyki w kierunku GD mogą być: uczucie ogólnego zmęczenia, wyczerpania, objawy skazy krwotocznej małopłytkowej, powiększenie śledziony, wątroby, dolegliwości ze strony układu kostnego, takie jak ból, złamania patologiczne spowodowane obniżeniem gęstości mineralnej kości, zmiany lityczne i martwica jałowa kości, zaburzenia ze strony oczu i układu nerwowego.

Najwcześniejszymi zwracającymi uwagę objawami choroby są zwykle tendencja do krwawień, wynikająca z narastającej małopłytkowości, niedokrwistość i osłabienie, dlatego też lekarz pierwszego kontaktu, który podejrzewa GD, często kieruje chorego do hematologa. Zarówno w przypadku dzieci, jak i dorosłych niezbędne jest zebranie wywiadu rodzinnego i zwrócenie uwagi na pochodzenie etniczne.

W przypadku dzieci z GD3 pierwszymi objawami świadczącymi o rozwoju choroby mogą być zaburzenia ruchomości i ustawienia gałek ocznych (tendencja do śledzenia obiektów z towarzyszącym ruchem głowy zamiast oczu, zez), zaburzenia rozwoju psychomotorycznego i napady padaczkowe. Objawy neurologiczne narastają z czasem i mogą się rozwinąć zaburzenia chodu, świst krtaniowy czy problemy z przełykaniem.

Diagnostyka

Rozpoznanie choroby Gauchera opiera się na oznaczeniu aktywności enzymatycznej glukocerebrozydazy we krwi chorego, która typowo jest znacznie obniżona lub nieobecna. Ponadto ważne jest także stwierdzenie podwyższonej aktywności enzymu chitotriozydazy, uwalnianej przez aktywowane makrofagi, i/lub podwyższonego stężenia chemokiny CCL18/PARC we krwi.

Po uzyskaniu potwierdzenia rozpoznania choroby Gauchera metodą enzymatyczną powinno się wykonać badanie genetyczne w celu wykazania obecności u chorego jednej ze znanych w chorobie Gauchera mutacji genu GBA1.

Możliwa jest także diagnostyka enzymatyczna i molekularna choroby Gauchera w leukocytach z krwi kapilarnej przy użyciu testu suchej kropli (*dried blood spot*; DBS).

Leczenie

Według polskich zaleceń *Hasinski 2017*, podstawową metodą leczenia GD jest enzymatyczna terapia zastępcza (m.in. imigluceraza oraz welagluceraza), polegająca na dożylnym podawaniu choremu syntetycznej glukocerebrozydazy i umożliwiająca prawidłowe rozkładanie glukozyloceramidu. W niektórych przypadkach, w leczeniu łagodnych i umiarkowanych postaci choroby, stosuje się również doustną terapię polegającą na redukcji ilości substratu (substrate reduction therapy; SRT), hamującą tworzenie się glukozyloceramidu (m.in. eliglustat:). W celu zmniejszenia nasilenia takich objawów, jak niedokrwistość, małopłytkowość, krwawienia, złamania czy zajęcie płuc, wdraża się także wspomagające leczenie objawowe.

Źródło: *Sumskiene 2017, Hasinski 2017*

Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej, Przewodniczący Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrarzadkich, wskazał technologie stosowane w leczeniu choroby Gauchera:

- **imigluceraza** - referencyjna terapia poprzez uzupełnienie brakującego enzymu (technologia najtańsza i najskuteczniejsza)
- **welagluceraza** - referencyjna terapia poprzez uzupełnienie brakującego enzymu, informacje z badań wskazują na mniejszą immunogenność welaglucerazy [źródło *Revel-Vilk 2018:*] (technologia najtańsza i najskuteczniejsza)
- **eliglustat** - terapia redukująca substrat.

Źródło: opinia Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Walczaka

4. Opinie ekspertów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych dotyczącej liczebności populacji pacjentów poniżej 2 r.ż, kwalifikujący się do leczenia welaglucerażą.

Tabela 3. Opinie ekspertów klinicznych - epidemiologia

Ekspert	Epidemiologia - pacjenci poniżej 2 r.ż. kwalifikujący się do leczenia welaglucerażą alfa	
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Źródło
Dr n. med. Dariusz Rokicki – z-ca przewodniczącego Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych.	<i>Incydentalnie (w Polsce zidentyfikowano jak dotąd 2 pacjentów)</i>	<i>Dane z Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych</i>
dr hab. n. med., Jolanta Sykut-Cegielska – Konsultantka Krajowa w dziedzinie pediatrii metabolicznej	<i>2-4 przypadków</i>	<i>Szacunki własne na podstawie spodziewanej częstości choroby tj. 1:50 000 – 1:100 000 urodzeń</i>
prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej, Przewodniczący Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych	<i>2 do 3 przypadków/rocznie, max. 5 pacjentów rocznie w przypadku wprowadzenie badań przesiewowych u noworodków</i>	<i>Szacunki własne, w oparciu o epidemiologię choroby</i>

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych dotyczące rozwiązań systemowych dla pacjentów z chorobą Gauchera.

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych – rozwiązania systemowe dla pacjentów z GD.

Ekspert	Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.
Dr n. med. Dariusz Rokicki - z-ca przewodniczącego Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych.	▪ <i>Umożliwienie podaży wlewów w domu.</i> ▪ <i>Wydłużenie okresów monitorowania do roku lub dwóch po okresie dojrzałości.</i> ▪ <i>Rozwiązanie Zespołu Koordynacyjnego. W tej chwili jest rozproszona odpowiedzialność za leczenie chorego (lekarz prowadzący czy zespół?). Przejęcie całości odpowiedzialności przez lekarzy/ośrodki prowadzące znacznie zracjonalizowało by dawkowanie leku i prowadzenie chorego.</i> ▪ <i>Problemem jest dawkowanie: nacisk na zespół do zwiększania dawkowania z powodów nawet nie wynikających z choroby Gauchera. Lekarze prowadzący prolongują pytanie na zespół, bez wyjaśnienia choremu o sens i cele prowadzonej terapii. Dawka powinna być minimalna skuteczna, a nie maksymalna tolerowana.</i> ▪ <i>Stworzenie rejestru chorych do analizy prowadzonego leczenia. Dane z programu lekowego nie zastąpią rejestru.</i> ▪ <i>Pacjenci rozpoczynający terapię w bardzo młodym wieku lub natychmiast po rozpoznaniu wpadają częstokroć w zależność od ERT i staje się ona integralną częścią ich osobowości. Biorąc pod uwagę szerokie spektrum objawów fenotypowych, wraz z kosztami i innymi wymaganiami dotyczącymi zasobów związanych z ERT, potrzebne są dalsze dane, na podstawie których można opracować wytyczne dotyczące tego, kiedy rozpocząć leczenie u pacjentów pediatrycznych, kiedy można nie leczyć dorosłych, którzy nie mają doświadczenia ze swoją chorobą bez interwencji terapeutycznej. Problem ten nabierze szczególnej mocy po wprowadzeniu skriningu noworodkowego na Gauchera – wykrywanie postaci łagodnych w wieku niemowlęcym (czy na pewno dodatkowe 10-30 lat leczenia od urodzenia przyniesie korzyści na wiek późniejszy).</i>
dr hab. n. med., Jolanta Sykut-Cegielska - Konsultantka Krajowa w dziedzinie pediatrii metabolicznej	<i>Możliwość leczenia enzymatycznego w warunkach domowych – jak zaproponowano w projekcie Flexcare.</i>

Ekspert	Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.
prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej, Przewodniczący Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych	<i>Wcześniejsze rozpoznanie choroby, przy wprowadzeniu badań przesiewowych u noworodków oraz możliwość podań leku w domu.</i>

W tabeli poniżej przedstawiono uwagi ekspertów klinicznych do projektu programu lekowego.

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

Ekspert	Uwagi do proponowanego programu lekowego
Dr n. med. Dariusz Rokicki - z-ca przewodniczącego Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych.	<u>Kryteria kwalifikacji</u> <i>Podkreślenie w jakiś sposób, że velagluceraza może być stosowana u dzieci poniżej 4 rż. (sformułowanie w ChPL, że brak danych nie jest przeciwwskazaniem) oraz że dawka leku powinna być minimalna skuteczna, a nie zalecana 60 j/kg/2 tyg. ChPL odnosi się pośrednio do 4 rż jako granicznego, a opis programu do 2 rż — to rodzi dysonans poznawczy, o co nam właściwie chodzi (przynajmniej u mnie). Trzeba jasno napisać, że leczymy od noworodka (jeśli ma wskazania i nie jest to typ II choroby).</i> <i>Imigluceraza w Typie III Gauchera nie wymaga specjalnego, zwiększonego dawkowania cięższy przebieg choroby wynika z zajęcia OUN, na które to lek ten nie ma wpływu.</i> <i>Proponuję zdefiniować i wpisać na początku leczenia cele terapeutyczne: parametry hematologiczne, wielkość narządów, etc. Dane te byłyby częścią zgody podpisywanej przez pacjentów.</i> <u>Badania przy kwalifikacji do leczenia/ monitorowanie leczenia</u> <i>Zamiast pomiaru antropometrycznego wpisać pomiar wzrostu i masy ciała.</i> <u>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia</u> <i>Obowiązek raportowania zdarzeń niepożądanych.</i> <u>Czas leczenia w programie</u> <i>Zamiast: Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</i> <i>Proponuję: Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, zaakceptowanego przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych.</i> <i>Zamiast: Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii.</i> <i>Proponuję: Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją lekarza prowadzącego zaakceptowaną przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii, a w przypadku pacjentów powyżej 18 rż do 12 m-cy.</i> <u>Kryteria wyłączenia</u> <i>Zdefiniowałbym brak skuteczności leczenia jako niemożność osiągnięcia założonych celów terapeutycznych pomimo stosowania leczenia.</i>
dr hab. n. med., Jolanta Sykut-Cegielska - Konsultantka Krajowa w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Bez uwag.
prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej, Przewodniczący Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych	<u>Kryteria kwalifikacji</u> <i>Zgodnie z zaproponowanym opisem programu lekowego, tj. zniesienie limitu wieku dla zastosowania welaglucerazy.</i> <u>Badania przy kwalifikacji do leczenia/ monitorowanie leczenia / monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia / czas leczenia w programie / kryteria wyłączenia</u> <i>Zgodnie z zaproponowanym opisem programu lekowego</i>

5. Cele terapeutyczne w chorobie Gauchera

Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono odpowiedzi ekspertów klinicznych na pytanie:

- *Proszę o wskazanie najlepszego sposobu oceny skuteczności terapii finansowanej w ramach programu lekowego (wskazanie potencjalnych wskaźników oceny skuteczności terapii imiglucerazą, welaglucerazą i eliglustatem).*

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych - wskaźniki oceny skuteczności terapii

Ekspert	Punkt końcowy	Minimalna istotna kliniczna różnica
Dr n. med. Dariusz Rokicki – z-ca przewodniczącego Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych	<i>Poprawa w przypadku powiększenia wątroby, powiększenia śledziony, niedokrwistości, trombocytopenii, bólu kości i kryzysu kostnego</i>	<i>Sensowne kryteria są przedstawione w Louw 2023 [patrz opis w rozdz. 5 niniejszego opracowania]</i>
dr hab. n. med., Jolanta Sykut-Cegielska – Konsultantka Krajowa w dziedzinie pediatrii metabolicznej	<i>Zahamowanie progresji choroby tj.: Redukcja splenohepatomegalii Poprawa szybkości wzrastania u dzieci Redukcja objawów neurologicznych (w typie III choroby) Poprawa czynności szpiku (ustąpienie małopłytkowości) Redukcja aktywności chitotriozydazy.</i>	Brak odpowiedzi
prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej, Przewodniczący Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych	<i>Parametry zgodnie z zaproponowanym opisem programu lekowego</i>	<i>Wcześniejsze rozpoczęcie celowanego leczenia i większa jego efektywność.</i>

Wytyczne kliniczne

W ramach wyszukiwania Agencji odnaleziono 3 dokumenty dotyczące wytycznych postępowania u pacjentów z chorobą Gauchera:

- **Hasinski 2017** – polskie wytyczne przygotowane w oparciu o przegląd literatury. Dokument przedstawia zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i monitorowania choroby Gauchera w Polsce. Cele terapeutyczne w GD opracowano na podstawie europejskich wytycznych z 2016 r. Biegstraaten 2016.
- **Weinreb 2022** – amerykańskie (Stany Zjednoczone) wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia dzieci z chorobą Gauchera typu 1. Dokument przygotowano w oparciu o przegląd literatury. Cele terapeutyczne opracowano na podstawie m.in. europejskich wytycznych z 2016 r. Biegstraaten 2016 – w dokumencie nie zawarto podziału na cele krótkoterminowe / długoterminowe.
- **Louw 2023** – afrykańskie wytyczne (Afryka Południowa) przygotowane w oparciu o wyszukiwanie w bazie PubMed dla artykułów opublikowanych w języku angielskim w latach 2010-2022 oraz opinię panelu 5 ekspertów z doświadczeniem w chorobie Gauchera. Cele terapeutyczne w GD opracowano m.in. na podstawie europejskich wytycznych z 2016 r. Biegstraaten 2016.

Poniżej przedstawiano zestawienie celi terapeutycznych w chorobie Gauchera w oparciu o znalezione wytyczne. Pogrubiono zapisy, które uwzględniały co najmniej 2 spośród odnalezionych dokumentów.

Tabela 7. Cele terapeutyczne w chorobie Gauchera na podstawie Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022

Parametr	Cele krótkoterminowe	Cele długoterminowe
Objawy związane z niedokrwistością	▪ Eliminacja zależności od stałych przetoczeń krwi [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] ▪ Uzyskanie stężenia hemoglobiny w ciągu 12-24 miesięcy terapii $>11,0$ g/dl [Hasinski 2017, Weinreb 2022] / ≥ 10 g/dL [Louw 2023] dla kobiet i dzieci oraz $>12,0$ g/dl dla mężczyzn [Hasinski 2017, Louw 2023] ▪ Zmniejszenie zmęczenia związanego z niedokrwistością [Louw 2023] ▪ Zmniejszenie zmęczenia i duszności [Weinreb 2022]	▪ Utrzymanie stężenia hemoglobiny osiągniętego po pierwszych 12-24 miesiącach terapii [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022]
Krwawienie	▪ Zwiększenie liczby płytek krwi podczas 1. roku leczenia do takiego poziomu, aby nie wystąpiło spontaniczne krwawienie, krwawienie podczas porodu czy zabiegów chirurgicznych [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] ▪ Chorzy po splenektomii: normalizacja liczby płytek krwi po roku leczenia [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] ▪ Chorzy z zachowaną śledzioną: zwiększenie liczby płytek krwi ≥ 100 tys./μl po 3 latach leczenia [Hasinski 2017, Weinreb 2022] ▪ U pacjentów z nieuszkodzoną śledzioną [Louw 2023]: – Umiarkowana wyjściowa małopłytkowość (60 000-120 000/μL): liczba płytek krwi powinna wzrosnąć o od 1,5 do 2-krotnie po roku leczenia i zbliżyć się do niskiego normalnego poziomu po 2 latach leczenia – Ciężka wyjściowa małopłytkowość (<60 000/μL): liczba płytek krwi powinna wzrosnąć 1,5-krotnie po roku leczenia i nadal nieznacznie wzrastać w okresie od 2 do 5 lat leczenia (podwajając się po 2 latach leczenia) ▪ Umiarkowana wyjściowa małopłytkowość liczba płytek krwi powinna wzrosnąć o od 1,5 do 2-krotnie po roku leczenia i zbliżyć się do niskiego normalnego poziomu po 2 latach leczenia [Weinreb 2022] ▪ Ciężka wyjściowa małopłytkowość liczba płytek krwi powinna wzrosnąć 1,5-krotnie po roku leczenia i nadal nieznacznie wzrastać w okresie od 2 do 5 lat leczenia (podwajając się po 2 latach leczenia), ale normalizacja nie jest oczekiwana [Weinreb 2022]	▪ Utrzymanie liczby płytek krwi ≥ 100 tys./μl [Hasinski 2017] / utrzymywanie liczby płytek krwi na poziomie ≥ 100 000/mm^3 w celu wyeliminowania ryzyka krwawienia po osiągnięciu maksymalnej odpowiedzi na leczenie [Louw 2023, Weinreb 2022] ▪ Zmniejszenie skłonności do krwawienia spowodowanego zbyt małą liczbą płytek krwi, ich defektem czy nieprawidłowościami układu krzepnięcia [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] ▪ Należy pamiętać o ryzyku krwawienia u pacjentów z GD w sytuacjach, takich jak ciąża i poród, zabiegi chirurgiczne, ekstrakcje dentystyczne, a także ustalić właściwe środki zapobiegawcze [Louw 2023]
Układ ruchu	▪ Zmniejszenie niezwiązanego z nieodwracalnymi zmianami w układzie kostnym bólu kostnego w ciągu 1-2 lat terapii [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] ▪ Zmniejszenie zajęcia szpiku kostnego, oceniane za pomocą lokalnie używanego systemu (np. BMB czy skali Dusseldorf) u chorych, u których w badaniu wstępnym nie stwierdzono poważnych nieodwracalnych zmian w układzie kostnym [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] ▪ U dorosłych z oznaczoną podczas badania wstępnego wartością wskaźnika T poniżej -2,5 zwiększenie gęstości mineralnej kości (BMD) po 2 latach terapii [Hasinski 2017, Louw 2023]	▪ Zapobieganie takim powikłaniom, jak awaskularna martwica, przełomy kostne, zawały czy złamania patologiczne [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] ▪ Zapobieganie martwicy kości i zapadaniu się stawów podchrzęstnych [Louw 2023, Weinreb 2022] ▪ Zapobieganie zmniejszonej gęstości mineralnej kości i osteoporozie (utrzymywanie wskaźnika T powyżej -1) [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] ▪ Zapobieganie przewlekłemu przyjmowaniu środków przeciwbólowych [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] ▪ Utrzymanie prawidłowej mobilności chorych lub poprawa mobilności, jeśli stwierdzono jej

Parametr	Cele krótkoterminowe	Cele długoterminowe
	- U dzieci: osiągnięcie normalnej lub szczytowej masy kostnej [Hasinski 2017] - U dzieci: poprawa BMD; zwiększenie korowej i beleczkowej BMD w ciągu 2 lat leczenia i osiągnięcie normalnej lub idealnej szczytowej masy szkieletowej [Weinreb 2022] Normalizacja wzrostu do prawidłowego, ocenionego przy użyciu norm dla populacji i wzrostu rodziców, w ciągu od 2 lat [Hasinski 2017] do 3 lat trwania terapii [Weinreb 2022]	zmniejszenie podczas badania wstępnego [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] Zwiększenie aktywności fizycznej [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] - Poprawa trabekularnego BMD współmiernie do wieku pacjenta (z-score, nie t-score) po 3-5 latach terapii [Louw 2023]
Narządy wewnętrzne	Zapobieganie splenektomii [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022]] (może być konieczna, jeśli wystąpi zagrażające życiu krwawienie) [Hasinski 2017, Weinreb 2022] Zmniejszenie powikłań spowodowanych splenomegalią [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022]]: powiększenia obwodu brzucha, zbyt szybkiego uczucia pełności po posiłku czy świeżego zawału śledziony [Hasinski 2017, Weinreb 2022]] Eliminacja hipersplenizmu [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] Zmniejszenie objętości śledziony <2-8 raza prawidłowej (w przypadku braku możliwości pomiaru objętości zmniejszenie wielkości śledziony) w 1-2 roku terapii, w zależności od objętości stwierdzanej w badaniu wstępnym [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] - U dzieci: zmniejszenie objętości śledziony o 30-50% w ciągu 1 roku i o 50-60% w ciągu 2-5 lat leczenia [Weinreb 2022]. Zmniejszenie objętości wątroby do 1-1,5 raza prawidłowej [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] (w przypadku braku możliwości pomiaru objętości normalizacja wielkości wątroby [Hasinski 2017]) / (przy braku innych chorób wątroby takich jak wirusowe zapalenie wątroby [Louw 2023]) w 1-2 roku terapii, w zależności od objętości stwierdzanej w badaniu wstępnym [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] - U dzieci: zmniejszenie objętości wątroby o 20-30% w ciągu 1-2 lat terapii i o 30-40% w ciągu 3-5 lat terapii [Weinreb 2022]]	Utrzymanie objętości śledziony <2-8 raza prawidłowej po 1-2 roku terapii [Hasinski 2017, Louw 2023] Utrzymanie niemal prawidłowej objętości wątroby po 1-2 roku terapii [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] Zapobieganie włóknieniu i marskości wątroby oraz nadciśnieniu wrotnemu [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022]]
Ogólna jakość życia	Poprawa wyników mierzonej odpowiednimi narzędziami jakości życia w ciągu 2-3 (lub mniej) lat terapii, w zależności od nasilenia choroby (w porównaniu do określonej podczas badania wstępnego) [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] Zmniejszenie niespowodowanego przez niedokrwistość zmęczenia, oceniane za pomocą walidowanych skal [Hasinski 2017, Louw 2023] Poprawa lub przywrócenie codziennego funkcjonowania (aktywności dnia codziennego oraz pełnienie ról funkcjonalnych) [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022]	Utrzymanie mierzonej walidowanymi narzędziami dobrej jakości życia [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] Utrzymanie normalnego uczestnictwa w zajęciach szkolnych [Weinreb 2022] i pracy [Hasinski 2017, Louw 2023] Zmniejszenie psychosocjalnego obciążenia spowodowanego przez konieczność przyjmowania leków przez całe życie [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022] Normalizacja oczekiwanej długości życia [Louw 2023, Weinreb 2022] Doprowadzenie do rozpoczęcia przez chorego w odpowiednim czasie dojrzewania płciowego [Hasinski 2017, Weinreb 2022]

Parametr	Cele krótkoterminowe	Cele długoterminowe
		Doprowadzenie do osiągnięcia przez chorego prawidłowej przeciętnej dalszej długości życia [Hasinski 2017]
	<u>Zmęczenie</u> [Louw 2023] Zmniejszenie zmęczenia (niezwiązanego z niedokrwistością) mierzonego za pomocą walidowanych skal oceny zmęczenia [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022]. - Zmęczenie może być ważnym czynnikiem podczas oceny i leczenia pacjentów z GD, a domena ta powinna być mierzona przed leczeniem i włączona jako ważny cel leczenia. - Narzędzia do oceny zmęczenia muszą być łatwe do zrozumienia i wypełnienia, muszą być w stanie mierzyć wpływ interwencji terapeutycznych i mieć solidne właściwości psychometryczne. - Narzędzie powinno być specyficzne dla choroby, odpowiednie dla wieku, odpowiednie kulturowo i wrażliwe na wykrywanie zmian, które mają znaczenie kliniczne dla pacjentów.	
Układ oddechowy	<u>Powikłania płucne</u> [Louw 2023] Zapobieganie chorobom płuc, takim jak nadciśnienie płucne i zespół wątrobowo-płuczny lub poprawa ich kontroli [Hasinski 2017, Louw 2023, Weinreb 2022]. - Odwroćenie zespołu wątrobowo-płucnego i zależności od tlenu. - Poprawa stanu funkcjonalnego i jakości życia. - Zapobieganie nagłej śmierci. - Zapobieganie chorobom płuc poprzez terminowe rozpoczęcie enzymatycznej terapii zastępczej i uniknięcie splenektomii. - Rozważyć zastosowanie leku rozszerzającego oskrzela w miesiącach zimowych. <u>Nacieki płucne</u> [Louw 2023] - Pacjenci ze zmniejszoną natężoną pojemnością życiową (ang. forced vital capacity, FVC), DLCO <80%, ciężkimi infekcjami w obrębie klatki piersiowej i/lub nawracającymi hospitalizacjami z powodu infekcji klatki piersiowej powinni zostać skierowani do pulmonologa w celu ustalenia dalszego postępowania. - Jeśli są wskazania do antybiotykoterapii, należy rozpocząć ją niezwłocznie. - Szczepienia przeciwko grypie, pneumokokom i SARS-CoV2 są zalecane dla pacjentów z objawową chorobą płuc. - Tlenoterapia jest wskazana u pacjentów z GD i naciekami w płucach powodującymi ciężką hipoksję. - Enzymatyczna terapia zastępcza jest wskazana u osób z upośledzeniem rozprężenia płuca, lub zespołem wątrobowo-płucnym. <u>Nadciśnienie płucne</u> [Louw 2023] - Poprawa nadciśnienia płucnego za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej i leków wspomagających w razie potrzeby. - Postępowanie powinno być prowadzone przez specjalistyczne zespoły oddechowe i kardiologiczne. - Podawać leki rozszerzające naczynia krwionośne, uważnie monitorując obrzęk płuc wywołany lekami.	
Ciąża i poród	Nie wskazano	Zapobieganie powikłaniom związanym z GD [Hasinski 2017]
Cele terapeutyczne związane z ogólnym postępowaniem [Hasinski 2017]		
Powikłania długoterminowe	- Wczesne wykrycie nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego, takich jak szpiczak mnogi, chłoniaki i amyloidoza - Wczesne wykrycie guzów litych, takich jak rak wątrobowokomórkowy i rak nerki - Wczesne wykrycie zespołu parkinsonowskiego lub choroby Parkinsona - Wczesne wykrycie insulinooporności i cukrzycy typu 2	
Ogólne	- Odpowiednia edukacja chorego i jego rodziny na temat GD i jej leczenia - Wczesne wykrycie objawów świadczących o zachorowaniu na GD3, takich jak nieprawidłowe ruchy gałek ocznych	

Skróty: GD - Choroba Gauchera (ang. *Gaucher disease*); FVC- nasilona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity), DLCO - badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach (ang. diffusion lung capacity for carbon monoxide); BMD - gęstość mineralna kości (ang. bone mineral density).

6. Ocena zmian w PL B.23

Charakterystyka produktu leczniczego

W poniższej tabeli zestawiono wskazania rejestracyjne produktów leczniczych uwzględnionych w projekcie programu lekowego.

Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego – wskazanie rejestracyjne.

Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne
Vpriv (welagluceraza alfa) data ostatniej aktualizacji ChPL: 08.08.2023	Produkt leczniczy Vpriv (welagluceraza alfa) jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.
Cerezyme (imigluceraza) data ostatniej aktualizacji ChPL: 23.05.2024	Produkt leczniczy Cerezyme (imigluceraza) jest wskazany do stosowania 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. Objawy choroby Gauchera niezwiązane z układem nerwowym obejmują 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.
Cerdelga (eliglustat) data ostatniej aktualizacji ChPL: 14.01.2025	Produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat) wymieniono wskazania osobno dla pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży: – <u>Dorośli</u>: produkt leczniczy Cerdelga jest wskazany do długotrwałego leczenia dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 (GD1, ang. <i>Gaucher disease type 1</i>) ze słabym (PM, ang. <i>poor metabolisers</i>), średnim (IM, ang. <i>intermediate metaboliser</i>) lub szybkim (EM, ang. <i>extensive metaboliser</i>) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6. – <u>Dzieci i młodzież (w wieku od 6 do 18 lat) o masie ciała ≥ 15 kg</u>: produkt leczniczy Cerdelga jest wskazany do leczenia choroby Gauchera typu 1 (GD1) u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 15 kg ze słabym (PM), średnim (IM) lub szybkim (EM) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których uzyskano stabilność dzięki enzymatycznej terapii zastępczej (ERT, ang. <i>enzyme replacement therapy</i>).

Źródło: ChPL Vpriv, ChPL Cerezyme, ChPL Cerdelga.

Uwagi analityków Agencji

W kolumnie „ŚWIADCZENIOBIORCY” w punkcie 3.3. w podpunkcie 5 znajduje się omyłka pisarska polegająca na postawieniu kropki przed wyrazem „typami”: „5) Okresowe stosowanie leków metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP2D6 lub CYP3A w skojarzeniu z określonymi w charakterystyce produktu leczniczego. Typami metabolizmu i/lub określonymi zaburzeniami czynności wątroby, stanowiące przeciwwskazanie do terapii eliglustatem”.

Opinie ekspertów

W rozdziale 4 niniejszego opracowania przedstawiono opinie ekspertów klinicznych dotyczące uwag do projektu programu lekowego.

Welagluceraza – populacja dzieci poniżej 2 r.ż.

W zleceniu MZ zawarto prośbę o szczególną analizę zmiany dotyczącej rozszerzenia populacji pacjentów leczonych welaglucerazą w programie o dzieci poniżej 2 r.ż.

▪ **EPAR (European Public Assessment Report)**

Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Vpriv (welagluceraza alfa) nie ogranicza wieku pacjentów, mogących zastosować lek.

Zgodnie z zapisami EPAR dla produktu leczniczego Vpriv, w kluczowym badaniu rejestracyjnym z grupą kontrolną obejmującą pacjentów leczonych imiglucerazą, tj. *Ben Turkia 2012*, kryteria kwalifikacji uwzględniały pacjentów wcześniej nieleczonych z chorobą Gauchera typu 1 powyżej 2 roku życia. Ostatecznie do badania

nie zakwalifikowano żadnego pacjenta w przedziale wiekowym od 2 do 4 lat w ramieniu welagluceraży (łącznie 4 dzieci) w porównaniu do 4 pacjentów w ramieniu imigluceraży (łącznie 5 dzieci).

W pomocniczym badaniu rejestracyjnym *Gonzalez 2012*, oceniającym dwa schematy dawkowania welagluceraży (45 U/kg oraz 60 U/kg), także kwalifikowano pacjentów powyżej 2 roku życia, a ostatecznie włączono 1 pacjenta w przedziale wiekowym od 2 do 4 lat do ramienia z dawką 60 U/kg (łącznie 4 dzieci).

Zgodnie z zapisami EPAR dla produktu leczniczego Vpriv, dane dotyczące dzieci są skąpe, a odpowiednie informacje zostały uwzględnione w ChPL.

Źródło: ChPL Vpriv, EPAR Vpriv, Ben Turkia 2012, Gonzalez 2012.

▪ Wytyczne kliniczne

W odnalezionych wytycznych klinicznych, polskich *Hasinski 2017*, amerykańskich dla populacji pediatrycznych *Weinreb 2022* (Stany Zjednoczone) oraz afrykańskich *Louw 2023* (Afryka Południowa) nie odnaleziono ograniczeń wiekowych do stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w populacji pediatrycznej.

▪ Dowody naukowe

Dodatkowo w dniu 02.04.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań:

Populacja: pacjenci w wieku poniżej 2 r.ż z chorobą Gauchera typu 1.

Interwencja: welagluceraza.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

Typ badań: wykluczano opisy przypadków.

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

Kryteria wykluczenia: wykluczano publikacje, w których nie można było wyodrębnić wyników dla ocenianej technologii.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji, które spełniały przyjęte kryteria włączenia.

▪ Rekomendacje refundacyjne

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Vpriv (welagluceraza alfa) u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.govt.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.04.2025 przy zastosowaniu słów kluczowych Vpriv oraz velaglucerase. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji finansowania leku Vpriv u pacjentów z chorobą Gauchera typu 1: australijska DHAC (*Department of Health and Aged Care*) z 2020 r., walijska AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) z 2014 r., szkocka SMC (*Scottish Medicines Consortium*) z 2012 r., kanadyjska CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) z 2011 r. oraz francuska HAS (*Haute Autorité de Santé*) z 2010 r. Odnalezione rekomendacje nie zawężyły stosowania leku Vpriv do określonej grupy wiekowej pacjentów.

Źródło: DHAC 2020, AWMSG 2014, SMC 2012, CADTH 2011, HAS 2010.

▪ Proponowane zmiany zapisu programu lekowego w zestawieniu z ChPL oraz rekomendacjami klinicznymi zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Ocena zmian ogólnych w opisie programu B.23

Obszar	Opis zmiany	Zapisy ChPL	Wytyczne kliniczne
Kryteria kwalifikacji	Eliglustat: Zamieniono zapis „Pacjenci (...) ze słabym (PM), średnim (IM) lub szybkim (EM) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 (...)” na zapis: „wykluczenie ultraszybkiego metabolizmu (URM) z udziałem izoenzymu CYP2D6”;	Zgodne z zapisami ChPL Cerdelga (eliglustat), przy czym w dokumencie ChPL nieco inaczej sformułowano zapis dotyczący tej kwestii: „(...) ze słabym (PM, ang. poor metabolisers), średnim (IM, ang. intermediate metaboliser) lub szybkim (EM, ang. extensive metaboliser) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6	Zgodnie z Hasinski 2017.
	Imigluceraza oraz welagluceraza oraz eliglustat: Dodano zapis: „adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.	Nie odnaleziono odniesienia się do tej kwestii w ChPL.	Nie odnaleziono odniesienia się do tej kwestii w wytycznych.
	Imigluceraza oraz welagluceraza oraz eliglustat: Dodano zapis: „brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)”;	Według ChPL Vpriv (welagluceraza alfa): „Ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...)” Według ChPL Cerezyme (imigluceraza): „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...)” Według ChPL Cerdelga (eliglustat): „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...)”. „Produkt leczniczy Cerdelga jest przeciwwskazany u pacjentów o IM lub EM z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujący silny lub umiarkowany inhibitor CYP2D6 jednocześnie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A oraz u pacjentów o PM z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujący silny inhibitor CYP3A (...)”. „Produkt leczniczy Cerdelga jest przeciwwskazany u pacjentów o EM z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, a także u przyjmujących silny lub umiarkowany inhibitor CYP2D6 pacjentów o EM z udziałem izoenzymu CYP2D6, u których występują łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (...)”.	Nie odnaleziono odniesienia się do tej kwestii w wytycznych.

Obszar	Opis zmiany	Zapisy ChPL	Wytyczne kliniczne
	Imigluceraza oraz welagluceraza oraz eliglustat: Dodano zapis: „nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL”.	Nie odnaleziono odniesienia się do tej kwestii w ChPL.	Nie odnaleziono odniesienia się do tej kwestii w wytycznych.
	Imigluceraza oraz welagluceraza oraz eliglustat: Doprecyzowano kryteria kwalifikacji do programu pacjentów wymagający kontynuacji leczenia imiglucerażą albo welaglucerażą albo eliglustatem. „Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni imiglucerażą albo welaglucerażą albo eliglustatem w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego”.	Nie odnaleziono odniesienia się do tej kwestii w ChPL.	Nie odnaleziono odniesienia się do tej kwestii w wytycznych.
	Imigluceraza oraz welagluceraza oraz eliglustat: Wskazano możliwości włączenia do programu pacjentek, które zostały wyłączone wcześniej z programu w związku z laktacją i które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia. „Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, po zweryfikowaniu ich ogólnego stanu zdrowia umożliwiającego leczenie w programie, pacjentki które zostały wyłączone wcześniej z programu w związku z ciążą albo laktacją i które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia lub chorzy wyłączeni z programu w związku z czasowymi przeciwwskazaniami”.	Według ChPL Vpriv (welagluceraza alfa): „Brak wystarczających danych dotyczących przenikania welaglucerazy alfa lub jej metabolitów do mleka ludzkiego. Welagluceraza jest syntetyczną formą beta-glukocerebrozydazy, która jest naturalnym składnikiem mleka ludzkiego. Badania innych form tego enzymu wykazały ich bardzo niskie poziomy w mleku ludzkim. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu VPRIV, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.” Według ChPL Cerezyme (imigluceraza): „Nie wiadomo, czy ta substancja czynna przenika do mleka kobiecego, jednak prawdopodobnie enzym jest trawiony w przewodzie pokarmowym dziecka”. Według ChPL Cerdelga (eliglustat): „Nie wiadomo, czy eliglustat/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych i (lub)	Nie odnaleziono odniesienia się do tej kwestii w wytycznych.

Obszar	Opis zmiany	Zapisy ChPL	Wytyczne kliniczne
		toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie eliglstatu do mleka (...). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Cerdelga, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki”.	
Kryteria wyłączenia	Usunięto kryterium wyłączenia: „Dzieci poniżej 2 roku życia (dotyczy terapii welaglucerazą alfa)”.	Zgodnie z zapisami ChPL Vpriv (welagluceraza alfa). Komentarz analityków Agencji: Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Vpriv (welagluceraza alfa) nie ogranicza w wieku pacjentów, mogących zastosować lek, niemniej jednak w podrozdziale dokumentu dotyczącym dawkowania i sposób podawania zawarto sformułowanie „Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności welaglucerazy alfa u dzieci w wieku do 4 lat. Dane nie są dostępne” oraz „Dwudziestu spośród 94 pacjentów (21%), którzy otrzymywali welaglucerażę alfa podczas badań klinicznych było w wieku dziecięcym lub młodzieńczym (od 4 do 17 lat)”. Należy również zauważyć, że pomimo powyższych zapisów ChPL, aktualnie obowiązujący program lekowy B.23 umożliwia stosowanie welaglucerazy u pacjentów powyżej 2 r.ż.	Według odnalezionych wytycznych enzymatyczna terapia zastępcza jest zalecana dla dzieci z objawową postacią GD1 i GD3. Nie odnaleziono zaleceń ograniczających stosowanie EZT do konkretnej grupy wiekowej pacjentów z GD. Należy jednocześnie zauważyć, iż według polskich zaleceń <i>Hasinski 2017</i> , diagnoza GD1 następuje u dzieci powyżej 1 r.ż. Chorzy z łagodnym przebiegiem choroby są zwykle diagnozowani w późniejszych latach życia głównie z powodu małopłytkowości lub splenomegalii.
	Usunięto kryterium wyłączenia: „Pacjenci z typem II choroby. Ponadto w przypadku terapii welaglucerażą alfa albo eliglstatem pacjenci z III typem choroby”.	Zgodnie z zapisami ChPL poszczególnych produktów leczniczych objętych programem.	Nie dotyczy.
	Usunięto kryterium wyłączenia „Stosowanie leków metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP2D6 lub CYP3A w skojarzeniu z określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego typami metabolizmu lub określonymi zaburzeniami czynności wątroby, stanowiące przeciwwskazanie do terapii eliglstatem”.	Komentarz analityków Agencji: Tożsame kryterium zostało ujęte w projekcie PL. W kolumnie „ŚWIADCZENIOBIORCY” w punkcie 3.3. Kryteria zmiany leczenia eliglstatem na enzymatyczną terapię zastępczą”.	Nie dotyczy.
	Dodano kryterium wyłączenia „stwierdzenie braku skuteczności leczenia – weryfikację skuteczności leczenia dokonuje co 6 miesięcy Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych,	Nie odnaleziono odniesienia się do tej kwestii w ChPL.	Według zaleceń <i>Hasinski 2017</i> , po osiągnięciu maksymalnej dawki przy zupełnym braku skuteczności leczenia po 12 miesiącach terapii należy rozważyć odstawienie leku.

Obszar	Opis zmiany	Zapisy ChPL	Wytyczne kliniczne
	na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii".		
	Dodano kryterium wykluczenia „wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania”.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
	Dodano kryterium wykluczenia dotyczące wystąpienia nadwrażliwości na substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;	Zgodnie z zapisami ChPL poszczególnych produktów leczniczych objętych programem.	Nie dotyczy.
	Doprecyzowano kryterium wyłączenia ze względu na brak współpracy pacjenta.	Nie odnaleziono odniesienia się do tej kwestii w ChPL.	Nie odnaleziono odniesienia się do tej kwestii w wytycznych Hasinski 2017.
Dawkowanie	W odniesieniu do <i>eliglustatu</i> : ▪ dodano „Przed rozpoczęciem leczenia eliglustatem należy określić metabolizm z udziałem izoenzymu CYP2D6”; ▪ doprecyzowano, że wskazane dawkowanie dotyczy pacjentów z metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.	Zgodnie z zapisami ChPL.	Zgodnie z Hasinski 2017
Badania przy kwalifikacji	▪ Usunięto następujące badania: – Układ krzepnięcia: APTT, INR; – Próby wątrobowe: AlAT, AspAT, bilirubina; – Aktywność fosfatazy alkalicznej; – Stężenia witaminy D, B12, E; – Stężenie cholesterolu; – Chitotriozydaza.	Według ChPL Vpriv, parametr APTT był mierzony w celu określenia profilu bezpieczeństwa leku.	Hasinski 2017 zaleca następujące badania usunięte z projektu PL: - układu krzepnięcia APTT, INR - stężenia witaminy B12 oraz witaminy D3 - w zależności od nieprawidłowości stwierdzanych podczas badania wstępnego czas protominowy i kefalinowy (APTT, INR), aktywność enzymów wątrobowych, stężenie witamin B12 i D, glukozy oraz cholesterolu. - stężenie izoenzymu kostnego fosfatazy alkalicznej.
	▪ Dodano następujące badania: – Aktywność chitotriozydazy;	Nie odnaleziono odniesienia się w ChPL.	Zgodne z zaleceniami z Hasinski 2017

Obszar	Opis zmiany	Zapisy ChPL	Wytyczne kliniczne
	Poziom biomarkera Lyso-GB1.		
	Doprecyzowano konieczność podania wymiarów przy wykonaniu USG jamy brzusznej z oceną wielkości wątroby i śledziony.	Nie odnaleziono odniesienia się w ChPL.	Zgodne z zaleceniami z Hasinski 2017
Monitorowanie leczenia co 180 dni	- Usunięto następujące badania: - Układ krzepnięcia: APTT, INR;	Według ChPL Vpriv, parametr APTT był mierzony w celu określenia profilu bezpieczeństwa leku. Dla pozostałych leków nie odnaleziono odniesienia się do tych badań w ChPL.	Hasinski 2017 zaleca następujące badania usunięte z projektu PL w ramach monitorowania co 180 dni terapii imiglucerażą oraz welaglucerażą: układ krzepnięcia: APTT, INR.
	Usunięto zapis: „Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjenta z chorobą Gauchera”.	Nie odnaleziono odniesienia się w ChPL.	W wytycznych Hasinski 2017 powołano się na zapisy programu lekowego obowiązującego w Polsce, w związku z tym uwzględniają one ten zapis.
	- Dodano następujące badania: - USG jamy brzusznej z oceną wielkości wątroby i śledziony (z podaniem wymiarów); - Aktywność chitotriozydazy;	Nie odnaleziono odniesienia się w ChPL.	Zgodne z zaleceniami z Hasinski 2017 dla monitorowania co 180 dni terapii imiglucerażą oraz welaglucerażą:
	Dodano substancję czynną imigluceraza do punktu dotyczącego oceny miana przeciwciał.	Nie odnaleziono odniesienia się w ChPL.	W wytycznych Hasinski 2017 zawarto stwierdzenie, iż przed zwiększeniem dawki imigluceraży można rozważyć w wybranych sytuacjach oznaczenie miana przeciwciał przeciw imiglucerazie, nie wskazano natomiast tego badania jako zalecane w ramach monitorowania leczenia co 180 dni. Ponadto wytyczne wskazują, iż zalecane postępowanie w przypadku nieskuteczności ETZ obejmuje przeprowadzenie oznaczenia przeciwciał przeciw imiglucerazie lub welaglucerazie alfa, w zależności od tego którym lekiem pacjent jest leczony.
Monitorowanie leczenia co 365 dni	- Usunięto następujące badania: - USG jamy brzusznej, z oceną wielkości (z podaniem wymiarów) wątroby i śledziony; - Chitotriozydaza;	Nie odnaleziono odniesienia się w ChPL.	Hasinski 2017 zaleca następujące badania usunięte z projektu PL w ramach monitorowania co 365 dni terapii imiglucerażą oraz welaglucerażą: - USG jamy brzusznej z określeniem wielkości wątroby i śledziony - Chitotriozydaza (dot. welagluceraży)

7. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

7.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego

Tabela 10. Kwota refundacji programu lekowego B.23

Nazwa substancji czynnej	Kod substancji czynnej	Rok 2023		Rok 2024	
		Liczba pacjentów	Kwota refundacji NFZ	Liczba pacjentów	Kwota refundacji NFZ
velaglucerasum alfa - PI - pozajelitowo dożylnie (parentera-intravesicular) - 1 j.	5.08.09.0000087	12	7 676 647,84 zł	13	5 714 905,40 zł
imiglucerasum - P - pozajelitowo (parenteral) - 1 j.m.	5.08.09.0000031	68	45 869 780,00 zł	68	36 639 483,76 zł
eliglustatum - O - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000178	20	10 433 178,00 zł	24	9 590 919,46 zł
Suma		100	63 979 605,84 zł	105	51 945 308,62 zł

źródło danych: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (dostęp 24.03.2023)

Tabela 11. Liczba pacjentów leczonych ETZ w ramach programu lekowego B.23 w podziale na grupy wiekowe.

Grupa wiekowa (lata)	Liczba pacjentów			
	welagluceraza		imigluceraza	
	Rok 2023	Rok 2024	Rok 2023	Rok 2024
0-17	2	2	14	15
>=18	10	11	54	53
Suma	12	13	68	68

źródło danych: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (dostęp 24.03.2023)

7.2. Założenia

Populacja

Z uwagi, iż choroba Gauchera jest jedną z kilku chorób sklasyfikowanych w ramach ICD-10 jako E75.2, nie było możliwe oszacowanie na podstawie danych NFZ potencjalnej liczby pacjentów poniżej 2 r.ż, z rozpoznaniem będącym przedmiotem oceny.

W związku z powyższym, w celu oszacowania potencjalnej liczby pacjentów poniżej 2 r.ż, która mogłaby otrzymać leczenie welaglucerażą w ramach programu lekowego B.23. wykorzystano opinie ekspertów klinicznych (patrz rozdz. 4 niniejszego opracowania).

Tabela 12. Liczba pacjentów poniżej 2 r.ż., kwalifikująca się do leczenia welaglucerażą w ramach PL B.23

Pacjenci	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość średnia
Liczba nowych pacjentów < 2.r.ż	2	5	3

Wartości zaprezentowane w powyższej tabeli przyjęto jako populację inkrementalną analizy w pierwszym roku.

Koszty

Poniżej przedstawiono koszty welagluceraży z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 13. Koszt welagluceraży z RSS

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość opakowania	EAN	Zawartość opak. [j.m.]	CHB z RSS	Koszt z RSS za 1 j.m.
welaglucerażą	Vpriv	1 fiol.	05909990816774	400	██████	██████

* skróty: CHB – cena hurtowa brutto; RSS – instrument dzielenia ryzyka.

W latach 2023-2024 sprawozdano następujące świadczenia: hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci (dane sprawozdano dla 2 z 16 dzieci w 2023 r. oraz dla 1 z 17 dzieci w 2024 r.), hospitalizacja związana z wykonaniem programu (brak danych za 2023 r., 14 pacjentów w 2024 r.), przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (9 pacjentów w 2023 r. oraz 14 pacjentów w 2024 r.), przy czym ze względu na ich mniejszy wpływ na łączne koszty związane z realizacją programu lekowego odstąpiono od ich uwzględnienia w dalszych oszacowaniach.

Do oszacowań wykorzystano uśrednione roczne koszty na 1 pacjenta za lata 2023 oraz 2024 pozyskana na podstawie rzeczywistych danych NFZ dla następujących świadczeń:

- hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (dane sprawozdano dla 86 pacjentów w 2023 r. oraz dla 90 pacjentów w 2024 r.),
- diagnostyka w programie leczenia choroby Gauchera typu I oraz typu III (dane sprawozdano dla 93 pacjentów w 2023 r. oraz dla 89 pacjentów w 2024 r.).

Z uwagi na przyjęty Plan Taryfikacji na 2025 rok¹, obejmujący ryczałty diagnostyczne do nieonkologicznych programów lekowych, w niniejszym opracowaniu odstąpiono od oceny wpływu dodania/usunięcia badań diagnostycznych związanych z realizacją programu lekowego B.23.

W oszacowaniach nie uwzględniono kosztów dotyczących świadczenia „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” ze względu na brak danych rzeczywistych dotyczących tej kategorii kosztów.

Pozostałe założenia

Masę ciała pacjentów poniżej 2 r.ż zaczerpnięto ze strony Głównego Urzędu Statystyki, gdzie w dokumencie „Waga osób w wieku 0-14 lat” zaprezentowano dane dla 2009, 2014 oraz 2019 roku. Do oszacowań analizy

¹ Źródło: <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/taryfikacja/plany/Plan%20Taryfikacji%20na%20rok%202025.pdf> (dostęp 28.03.2025)

wpływu na budżet przyjęto średnią masę ciała osób w wieku 2 lata, a wartości skrajne wykorzystano do oszacowań minimalnego oraz maksymalnego rocznego kosztu na pacjenta.

Dawkowanie oraz częstotliwość podania welagluceraży zaczerpnięto z zapisów programu lekowego B.23. Do oszacowań analizy wpływu na budżet przyjęto średnią wartość dawkowania welagluceraży, a wartości skrajne wykorzystano do oszacowań minimalnego oraz maksymalnego rocznego kosztu na pacjenta.

Tabela 14. Pozostałe założenia

Parametr	Wartość	Źródło danych
Masa ciała [kg]	14,0 (zakres 13,7-14,3)	https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24.1.html (dostęp 26.03.2025)
Dawka welagluceraży [j.m./kg]	37,5 (zakres 15-60)	Program lekowy B.23
Częstotliwość podania welagluceraży [liczba dni]	14	
Liczba podań welagluceraży na rok	26,09	

7.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wpływ na roczne wydatki płatnika publicznego w przeliczeniu na pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Roczny koszt NFZ na pacjenta.

Kategoria kosztu	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Koszt welagluceraży	166 574,20 zł	65 357,52 zł	272 879,55 zł
Koszt hospitalizacji w związanej z wykonaniem programu	15 908,12 zł	15 908,12 zł	15 908,12 zł
Koszt diagnostyki w programie	1 843,54 zł	1 843,54 zł	1 843,54 zł
Łączne wydatki na pacjenta	184 325,87 zł	83 109,18 zł	290 631,22 zł

W wyniku analizy średniego zużycia jednostek substancji czynnej na podstawie danych rzeczywistych z 2023 roku oraz z tego wynikającej średniej masy pacjenta stwierdzono, iż dawką najlepiej odzwierciedlającą rzeczywiste zużycie leku jest dawka 37,5 j.m./kg (wariant podstawowy), stąd została ona uwzględniona w dalszych oszacowaniach.

Wpływ na roczne wydatki płatnika publicznego w zależności od liczby nowych pacjentów poniżej 2 r.ż. przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet – roczny koszt NFZ dla nowych pacjentów <2 r.ż. włączonych do PL

Kategoria	Wynik z perspektywy NFZ / rok		
Liczba nowych pacjentów < 2 r.ż.	2	3	5
Koszty	368 651,73 zł	552 977,60 zł	921 629,33 zł

Szacunkowe roczne koszty związane z rozpoczęciem terapii pacjentów poniżej 2 roku życia wyniosą w zależności od liczby włączonych pacjentów: 368,6 tys. zł rocznie dla 2 nowych pacjentów w programie oraz 921,6 tys. zł rocznie dla 5 nowych pacjentów w programie.

8. Źródła

Wytyczne kliniczne	
Biegstraaten 2016	M. Biegstraaten, T.M. Cox, N. Belmatoug, M.G. Berger, T. Collin-Histed, S. Vom Dahl, M. Di Rocco, C. Fraga, F. Giona, P. Giraldo, M. Hasanhodzic, D.A. Hughes, P.O. Iversen, A.I. Kiewiet, E. Lukina, M. Machaczka, T. Marinakis, E. Mengel, G.M. Pastores, U. Plöckinger, H. Rosenbaum, C. Serratrice, A. Symeonidis, J. Szer, J. Timmerman, A. Tytki-Szymańska, M. Weisz Hubshman, D.I. Zafeiriou, A. Zimran, C.E.M. Hollak, Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease, Blood Cells, Molecules, and Diseases, Volume 68, 2018, Pages 203-208, ISSN 1079-9796, https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.10.008 .
Hasinski 2017	Hasiński P, 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, Volume 48, Issue 4, 2017, Pages 222-261, https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.10.001 .
Louw 2023	Louw VJ, Fraser I, Giraldo P. Management goals of type 1 Gaucher disease in South Africa: An expert Delphi consensus document on good clinical practice. PLoS One. 2023 Aug 22;18(8):e0290401. doi: 10.1371/journal.pone.0290401. PMID: 37607165; PMCID: PMC10443848.
Weinreb 2022	Neal J. Weinreb, Ozlem Goker-Alpan, Priya S. Kishnani, Nicola Longo, T. Andrew Burrow, John A. Bernat, Punita Gupta, Nadene Henderson, Helio Pedro, Carlos E. Prada, Divya Vats, Ravi R. Pathak, Ekaterina Wright, Can Ficicioglu, The diagnosis and management of Gaucher disease in pediatric patients: Where do we go from here?, Molecular Genetics and Metabolism, olume 136, Issue 1, 2022, Pages 4-21, ISSN 1096-7192, https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.03.001 .
Badania	
Ben Turkia 2012	Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW, Zimran A, Kabra M, Lukina EA, Giraldo P, Kisinovsky I, Bavdekar A, Ben Dridi MF, Gupta N, Kishnani PS, Sureshkumar EK, Wang N, Crombez E, Bhirangi K, Mehta A. Velaglugerace alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. Am J Hematol. 2013 Mar;88(3):179-84. doi: 10.1002/ajh.23382. Epub 2013 Feb 9. Erratum in: Am J Hematol. 2013 Jul;88(7):632. PMID: 23400823.
Gonzalez 2012	Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, Kisinovsky I, Dridi MF, Elstein D, Zahrieh D, Crombez E, Bhirangi K, Barton NW, Zimran A. Enzyme replacement therapy with velaglugerace alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. Am J Hematol. 2013 Mar;88(3):166-71. doi: 10.1002/ajh.23381. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23386328.
Rekomendacje refundacyjne	
AWMSG 2014	https://awttc.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-velaglugerace-alfa-vpriv-571/ (dostęp 03.04.2025)
CADTH 2011	https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/relatedinfo/cdr_trans_VPRIV_plain-l-r_July-12-011_e.pdf (dostęp 03.04.2025)
DHAC 2020	https://www.health.gov.au/sites/default/files/2023-01/life-saving-drugs-program-gaucher-disease-review-summary-and-expert-panel-recommendations_0.pdf (dostęp 03.04.2025)
HAS 2010	www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-09/vpriv_ct_9171.pdf (dostęp 03.04.2025)
SMC 2012	https://scottishmedicines.org.uk/media/2473/velaglugerace_vpriv.pdf (dostęp 03.04.2025)
Pozostałe	
ChPL Cerdelga	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cerdelga; Data ostatniej aktualizacji: 14/01/2025 https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cerdelga-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 12.03.2025]
ChPL Cerezyme	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cerezyme; Data ostatniej aktualizacji: 23/05/2024 https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cerezyme-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 12.03.2025]
ChPL Vpriv	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vpriv; Data ostatniej aktualizacji: 08/08/2023 https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vpriv-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 07.03.2025]
EPAR Vpriv,	Assessment report for VPRIV, International Nonproprietary Name:velaglugerace alfa, Procedure No. EMEA/H/C/001249; https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/vpriv-epar-summary-public_pl.pdf [dostęp 17.03.2025]
Revel-Vilk 2018	Revel-Vilk S, Szer J, Mehta A, Zimran A. How we manage Gaucher Disease in the era of choices. Br J Haematol. 2018 Aug;182(4):467-480. doi: 10.1111/bjh.15402. Epub 2018 May 29. PMID: 29808905.
Sumskiene 2017	Sumskiene E, Machaczka M, Jak rozpoznawać i leczyć chorobę Gauchera: zarys patofizjologii, objawów klinicznych, metod diagnostycznych i leczenia; Acta Haematologica Polonica, Volume 48, Issue 3, 2017, Pages 165-173, https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.07.003 .

9. Załączniki

9.1. Aktualnie² obowiązujący program lekowy B.23. LECZENIE CHOROBY GAUCHERA TYPU I ORAZ TYPU III (ICD-10 E 75.2)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Kwalifikacji chorych do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powoływany 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. 2. Leczenie choroby Gauchera typu I imiglucerazą albo welaglucerazą alfa albo eliglustatem oraz choroby Gauchera typu III imiglucerazą 2.1. Kryteria kwalifikacji 1) Brak lub znaczny niedobór aktywności β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzony badaniem molekularnym; 2) Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z typem I choroby Gauchera ze słabym (PM), średnim (IM) lub szybkim (EM) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 - dotyczy terapii eliglustatem; 3) Refundowane jest leczenie świadczeniobiorców z typem I choroby w przypadku terapii imiglucerażą albo welaglucerażą alfa albo eliglustatem oraz z typem III choroby w przypadku terapii imiglucerażą;	1. Imigluceraza Dawka imiglucerazy zależy od ciężkości objawów i wynosi 15-60 U/kg m.c. podawanych co 14 ± 3 dni w postaci jednogodzinnych wlewów dożylnych. W przypadku braku efektywności zastosowanej dawki po 6 mies. terapii dawkę imiglucerazy można zwiększyć do maksymalnej dawki, t.j. do 60 U/kg m.c. podawanych co 14 ± 3 dni. 1. Welaglucerazą alfa Zalecana dawka leku wynosi 60 jednostek/kg i jest podawana co 14 ± 3 dni. Dawka leku może być zmodyfikowana od 15 do 60 jednostek/kg podawane co 14 ± 3 dni indywidualnie dla każdego pacjenta. Maksymalna dawka leku wynosi 60 jednostek/kg podawana co 14 ± 3 dni. 2. Eliglustat 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	1. Badania przy kwalifikacji 1) Stwierdzenie braku lub znacznego niedoboru aktywności enzymu β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone wynikiem badania molekularnego (nie dotyczy pacjentów wcześniej leczonych); 2) Oznaczenie aktywności cytochromu CYP2D6 (wyłączenie przy kwalifikacji do terapii eliglustatem); 3) Morfologia krwi pełna z rozmazem; 4) Układ krzepnięcia: APTT, INR; 5) Próby wątrobowe: AlAT, AspAT, bilirubina; 6) Aktywność fosfatazy alkalicznej; 7) Stężenia witaminy D, B12, E; 8) Stężenie cholesterolu; 9) Chitotriozydaza; 10) USG jamy brzusznej, z określeniem wielkości wątroby i śledziony; 11) Pomiary antropometryczne (co najmniej masy i wysokości ciała); 12) Badanie densytometryczne kości (DEXA); 13) MRI kości długich (badanie obligatoryjne jedynie u pacjentów z nieprawidłowościami układu kostno-stawowego lub w przypadku pojawienia się dolegliwości bólowych); 14) EKG, w przypadku kwalifikacji do terapii eliglustatem EKG z oceną

² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. (<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r>, dostęp 07.04.2025).

4) Nie jest refundowane leczenie świadczeniobiorców z asymptomatyczną (bezoobjawową) postacią choroby Gauchera; Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjenci wyłączeni z programu w związku z ciążą lub chorzy wyłączeni z programu w związku z czasowymi przeciwwskazaniami. 2.2. Określenie czasu leczenia w programie Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 2.3. Kryteria wyłączenia 1) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na imiglucerazę albo welaglucerazę alfa albo eliglustat; 2) Znaczna progresja choroby pomimo podjętego leczenia; 3) Ciąża albo laktacja - dotyczy terapii eliglustatem; 4) Pacjenci z typem II choroby. Ponadto w przypadku terapii welaglucerażą alfa albo eliglustatem pacjenci z III typem choroby; 5) Dzieci poniżej 2 roku życia (dotyczy terapii welaglucerażą alfa); 6) Brak współpracy pacjenta przy realizacji programu; 7) Stosowanie leków metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP2D6 lub CYP3A w skojarzeniu z określonymi w Charakterystyce Produktu Lekniczego typami metabolizmu lub określonymi zaburzeniami czynności wątroby, stanowiące przeciwwskazanie do terapii eliglustatem. 3. Kryteria zmiany leczenia imigluceraży na welaglucerazę alfa oraz welagluceraży alfa na imiglucerażę Świadczeniobiorcy aktualnie leczeni w związku z chorobą Gauchera typu I za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem imigluceraży albo	dawka eliglustatu to 84 mg raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć przepisaną dawkę w porze przewidzianej na kolejną dawkę (nie należy podwajać kolejnej dawki). Kapsułki można przyjmować niezależnie od posiłku. Należy unikać spożywania grejfrutów lub soku z grejfrutów. W przypadku zmiany leczenia z enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) podanie pierwszej dawki eliglustatu powinno nastąpić dzień po podaniu ostatniego wlewu dożylnego ETZ. W przypadku zmiany z eliglustatu na ETZ podanie pierwszego wlewu dożylnego powinno nastąpić niezwłocznie, nie później niż 7 dni po podaniu ostatniej dawki eliglustatu.	skorygowanego odstępu QT (QTc); 15) USG układu sercowo-naczyniowego (w uzasadnionych przypadkach); 16) RTG płuc; 17) Konsultacja neurologiczna (jedynie u świadczeniobiorców z podejrzeniem typu III choroby); 18) Konsultacja kardiologiczna (w uzasadnionych przypadkach); 19) EEG (w uzasadnionych przypadkach); 20) Konsultacja ortopedyczna (w uzasadnionych przypadkach); 21) Spirometria (u pacjentów powyżej 7 roku życia); 22) Pomiary antropometryczne (co najmniej masy i wysokości ciała); 23) Ocena jakości życia SF 36 lub określona inną metodą (poza wynikiem należy podać rodzaj stosowanej metody) 2. Monitorowanie leczenia 2.1. Co 180 dni: 1) Morfologia krwi pełna z rozmazem; 2) Układ krzepnięcia: APTT, INR; 3) Ocena miana przeciwciał przeciwko welaglucerazie alfa (nie jest badaniem obligatoryjnym; decyzja o konieczności wykonania badania podejmowana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych); Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjenta z chorobą Gauchera. 2.2. Co 365 dni: 1) USG jamy brzusznej, z oceną wielkości (z podaniem wymiarów) wątroby i śledziony; 2) EKG (z oceną skorygowanego odstępu QT (QTc) w przypadku leczenia eliglustatem); 3) RTG płuc; 4) USG układu sercowo-naczyniowego (w przypadku nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym); 5) Pomiary antropometryczne (co najmniej masy i wysokości ciała, z oceną tempa wzrastania u dzieci do zakończenia procesu wzrastania); 6) Badanie densytometryczne kości (DXA) lub MRI kości długich; 7) Konsultacja ortopedyczna (w uzasadnionych przypadkach); 8) Konsultacja kardiologiczna (w uzasadnionych przypadkach); 9) Konsultacja neurologiczna, EEG, MRI ośrodkowego układu nerwowego (w uzasadnionych przypadkach);
--	--	---

welaglucerazy alfa mogą przejść na terapię imiglucerazą albo welaglucerazą alfa stosując taką samą dawkę i taką samą częstość dawkowania. 4. Kryteria zmiany leczenia enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ) na eliglustat 1) Nadwrażliwość na ETZ; 2) Inne wskazania kliniczne dla prowadzenia terapii w formie doustnej (np. trudności z dożylną iniekcją ETZ). 5. Kryteria zmiany leczenia eliglustatem na enzymatyczną terapię zastępczą. W przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych zdarzeń. 1) Nadwrażliwość na eliglustat; 2) Znaczna progresja choroby pomimo podjętego leczenia; 3) Cięża; 4) Laktacja; 5) Okresowe stosowanie leków metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP2D6 lub CYP3A w skojarzeniu z określonymi w charakterystyce produktu leczniczego. Typami metabolizmu i/lub określonymi zaburzeniami czynności wątroby, stanowiące przeciwwskazanie do terapii eliglustatem.		10) Spirometria (w uzasadnionych przypadkach); 11) Chitotriozydaza; 12) Ocena jakości życia SF 36 lub określona inną metodą (poza wynikiem należy podać rodzaj stosowanej metody) (opcjonalnie). 3. Monitorowanie programu 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) Uzupełnienie danych zawartych w 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.
--	--	---

9.2. Projekt proponowanego programu lekowego B.23. LECZENIE CHOROBY GAUCHERA TYPU I ORAZ TYPU III (ICD-10 E 75.2)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się, co 6 miesięcy, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. W ramach programu udostępnia się terapię: 4) <i>imiglucerazą</i> 5) <i>welaglucerazą</i> 6) <i>eliglustatem</i> zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. 2. Kryteria kwalifikacji 1.4. Kryteria kwalifikacji do terapii imiglucerażą 1) brak lub znaczny niedobór aktywności β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzony badaniem molekularnym; 2) rozpoznanie choroby Gauchera typu I lub III; 3) objawowa postać choroby; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;	4. Imigluceraza Dawka imigluceraży zależy od ciężkości objawów i wynosi 15-60 U/kg m.c. podawanych co 14 $\pm$ 3 dni w postaci jednogodzinnych wlewów dożylnych. W przypadku braku efektywności zastosowanej dawki po 6 mies. terapii dawkę imigluceraży można zwiększyć do maksymalnej dawki, t.j. do 60 U/kg m.c. podawanych co 14 $\pm$ 3 dni. 5. Welaglucerazą alfa Zalecana dawka leku wynosi 60 jednostek/kg i jest podawana co 14 $\pm$ 3 dni. Dawka leku może być zmodyfikowana od 15 do 60 jednostek/kg podawane co 14 $\pm$ 3 dni indywidualnie dla każdego pacjenta. Maksymalna dawka leku wynosi 60 jednostek/kg podawana co 14 $\pm$ 3 dni. 6. Eliglustat Przed rozpoczęciem leczenia eliglustatem należy określić metabolizm z udziałem izoenzymu CYP2D6. U pacjentów ze średnim (IM) i szybkim (EM) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 zalecana dawka eliglustatu to 84 mg dwa razy na dobę. U pacjentów ze słabym metabolizmem (PM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 zalecana dawka eliglustatu to 84 mg raz na dobę.	7. Badania przy kwalifikacji 1) Stwierdzenie braku lub znacznego niedoboru aktywności enzymu β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone wynikiem badania molekularnego (nie dotyczy pacjentów wcześniej leczonych); 2) Oznaczenie aktywności cytochromu CYP2D6 (wyłączenie przy kwalifikacji do terapii eliglustatem); 3) Morfologia krwi pełna z rozmazem; 4) Aktywność chitotriozydazy; 5) Poziom biomarkera Lyso-GB1 6) USG jamy brzusznej z oceną wielkości wątroby i śledziony (z podaniem wymiarów); 7) Pomiar antropometryczne (co najmniej masy i wysokości ciała); 8) Badanie densytometryczne kości (DXA); 9) MRI kości długich (badanie obligatoryjne jedynie u pacjentów z nieprawidłowościami układu kostno-stawowego lub w przypadku pojawienia się dolegliwości bólowych); 10) EKG, w przypadku kwalifikacji do terapii eliglustatem EKG z oceną skorygowanego odstępu QT (QTc); 11) USG układu sercowo-naczyniowego (w uzasadnionych przypadkach); 12) RTG płuc; 13) Konsultacja neurologiczna (jedynie u świadczeniobiorców z podejrzeniem typu III choroby); 14) Konsultacja kardiologiczna (w uzasadnionych przypadkach); 15) EEG (w uzasadnionych przypadkach); 16) Konsultacja ortopedyczna (w uzasadnionych przypadkach); 17) Spirometria (u pacjentów powyżej 7 roku życia); 18) Pomiar antropometryczne (co najmniej masy i wysokości ciała);

5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL. 1.5. Kryteria kwalifikacji do terapii welaglucerażą: 7) brak lub znaczny niedobór aktywności β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzony badaniem molekularnym; 8) rozpoznanie choroby Gauchera typu I; 9) objawowa postać choroby; 10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 11) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 12) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL. 1.6. Kryteria kwalifikacji do terapii eliglustatem 1) brak lub znaczny niedobór aktywności β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzony badaniem molekularnym; 2) rozpoznanie choroby Gauchera typu I; 3) objawowa postać choroby; 4) wiek ≥ 18 lat; 5) wykluczenie ultraszybkiego metabolizmu (URM) z udziałem izoenzymu CYP2D6; 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego	W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć przepisaną dawkę w porze przewidzianej na kolejną dawkę (nie należy podwajać kolejnej dawki). Kapsułki można przyjmować niezależnie od posiłku. Należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku z grejpfrutów. W przypadku zmiany leczenia z enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) podanie pierwszej dawki eliglustatu powinno nastąpić dzień po podaniu ostatniego wlewu dożylnego ETZ. W przypadku zmiany z eliglustatu na ETZ podanie pierwszego wlewu dożylnego powinno nastąpić niezwłocznie, nie później niż 7 dni po podaniu ostatniej dawki eliglustatu.	19) Ocena jakości życia SF 36 lub określona inną metodą (poza wynikiem należy podać rodzaj stosowanej metody) 8. Monitorowanie leczenia 8.1. Co 180 dni: 1) Morfologia krwi pełna z rozmazem; 2) USG jamy brzusznej z oceną wielkości wątroby i śledziony (z podaniem wymiarów); 3) Aktywność chitotriozydazy; 4) Ocena miana przeciwciał przeciwko imiglucerazie lub welaglucerazie (nie jest badaniem obligatoryjnym; decyzja o konieczności wykonania badania podejmowana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych); 8.2. Co 365 dni: 1) EKG (z oceną skorygowanego odstępu QT (QTc) w przypadku leczenia eliglustatem); 2) RTG płuc; 3) USG układu sercowo-naczyniowego (w przypadku nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym); 4) Pomiary antropometryczne (co najmniej masy i wysokości ciała, z oceną tempa wzrastania u dzieci do zakończenia procesu wzrastania); 5) Badanie densytometryczne kości (DXA) lub MRI kości długich; 6) Konsultacja ortopedyczna (w uzasadnionych przypadkach); 7) Konsultacja kardiologiczna (w uzasadnionych przypadkach); 8) Konsultacja neurologiczna, EEG, MRI ośrodkowego układu nerwowego (w uzasadnionych przypadkach); 9) Spirometria (w uzasadnionych przypadkach); 10) Ocena jakości życia SF 36 lub określona inną metodą (poza wynikiem należy podać rodzaj stosowanej metody) (opcjonalnie). 9. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ;
---	---	---

bezpieczne rozpoczęcie terapii; 7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL. Kryteria kwalifikacji dla poszczególnych terapii muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni imiglucerazą albo welaglucerazą albo eliglustatem w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, po zweryfikowaniu ich ogólnego stanu zdrowia umożliwiającego leczenie w programie, pacjentki które zostały wyłączone wcześniej z programu w związku z ciążą albo laktacją i które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia lub chorzy wyłączeni z programu w związku z czasowymi przeciwwskazaniami. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii. 3. Kryteria zmiany leku 3.1. Kryteria zmiany leczenia imigluceraży na		informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
--	--	--

welaglucerazę alfa oraz welagluceraży alfa na imiglucerazę Świadczeniobiorcy aktualnie leczeni w związku z chorobą Gauchera typu I za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem imigluceraży albo welagluceraży alfa mogą przejść na terapię imiglucerażą albo welaglucerażą alfa stosując taką samą dawkę i taką samą częstość dawkowania. 3.2. Kryteria zmiany leczenia z enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) na eliglustat: 1) Nadwrażliwość na ETZ; 2) Inne wskazania kliniczne dla prowadzenia terapii w formie doustnej (np. trudności z dożylną iniekcją ETZ). 3.3. Kryteria zmiany leczenia eliglustatem na enzymatyczną terapię zastępczą: W przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych zdarzeń. 1) Nadwrażliwość na eliglustat; 2) Znaczna progresja choroby pomimo podjętego leczenia; 3) Ciąża; 4) Laktacja; 5) Okresowe stosowanie leków metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP2D6 lub CYP3A w skojarzeniu z określonymi w charakterystyce produktu leczniczego. Typami metabolizmu i/lub określonymi zaburzeniami czynności wątroby, stanowiące przeciwwskazanie do terapii eliglustatem. 4. Kryteria wyłączenia 1) stwierdzenie braku skuteczności leczenia – weryfikację skuteczności leczenia dokonuje co 6 miesięcy Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii;		
--	--	--

2) znaczna progresja choroby pojawiająca się pomimo leczenia; 3) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) okres ciąży lub karmienia piersią – dotyczy terapii eliglustatem; 5) wystąpienie nadwrażliwości na zastosowany lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		
--	--	--