Załącznik B.23.

**LECZENIE PACJENTÓW Z CHOROBĄ 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 Ultrarzadkich 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. *imiglucerazą*     2. *welaglucerazą*     3. *eliglustatem*   zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.   * 1. **Kryteria kwalifikacji**   Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2. albo 1.2.3.) dla poszczególnych terapii.   * 1. **Ogólne kryteria kwalifikacji**      1. brak lub znaczny niedobór aktywności β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzony badaniem molekularnym;      2. objawowa postać choroby;      3. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;      4. brak przeciwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);      5. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL.   2. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii**      1. **imiglucerazą**      2. rozpoznanie choroby Gauchera typu I lub III;      3. **welaglucerazą**      4. rozpoznanie choroby Gauchera typu I;      5. **eliglustatem**      6. rozpoznanie choroby Gauchera typu I;      7. wiek ≥ 18 lat;      8. potwierdzenie słabego (PM), średniego (IM) lub szybkiego (EM) metabolizmu z udziałem izoenzymu CYP2D6.   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 lub laktacją i które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia lub chorzy wyłączeni z programu w związku z czasowymi przeciwwskazaniami.   * 1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarzadkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.   * 1. **Kryteria zmiany leku**   **3.1. Kryteria zmiany leczenia imiglucerazy na welaglucerazę alfa oraz welaglucerazy alfa na imiglucerazę**  Świadczeniobiorcy aktualnie leczeni w związku z chorobą Gauchera typu I za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem imiglucerazy albo welaglucerazy alfa mogą przejść na terapię imiglucerazą albo welaglucerazą 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.   1. **Kryteria wyłączenia**      1. stwierdzenie braku skuteczności leczenia – weryfikację skuteczności leczenia dokonuje co 6 miesięcy Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarzadkich, 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. | 1. **Enzymatyczna terapia zastępcza**   Rozpoczęcie enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z łagodnym fenotypem choroby powinno być poprzedzone omówieniem korzyści z terapii i potencjalnego ryzyka jej wprowadzenia. Sugeruje się stosowanie minimalnej skutecznej dawki leku. Dawka może być zmodyfikowana indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o osiągnięte i utrzymane cele terapeutyczne.   * 1. **Imigluceraza**   Dawka imiglucerazy wynosi 15-60 U/kg m.c. i jest podawana co 14 ±3 dni w postaci jednogodzinnych wlewów dożylnych.   * 1. **Welagluceraza alfa**   Dawka welaglucerazy wynosi 15-60 U/kg m.c. i jest podawana co 14 ±3 dni w postaci jednogodzinnych wlewów dożylnych.   1. **Terapia redukcji substratu**    1. **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.  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. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * 1. badanie aktywności enzymu β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone wynikiem badania molekularnego (nie dotyczy pacjentów wcześniej leczonych);      2. oznaczenie aktywności cytochromu CYP2D6 (wyłącznie przy kwalifikacji do terapii eliglustatem);      3. morfologia krwi pełna z rozmazem;      4. układ krzepnięcia: APTT, INR;      5. próby wątrobowe: ALT, AST;      6. oznaczenie poziomu witaminy D, B12, E;      7. oznaczenie poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL;      8. oznaczenie aktywności chitotriozydazy;      9. oznaczenie poziomu biomarkera Lyso-GB1;      10. USG jamy brzusznej z oceną wielkości wątroby i śledziony (z podaniem wymiarów);      11. pomiary antropometryczne (co najmniej masy  i wysokości ciała);      12. badanie densytometryczne kości (DXA);      13. MRI kości długich (badanie obligatoryjne jedynie u pacjentów z nieprawidłowościami układu kostno-stawowego lub w przypadku pojawienia się dolegliwości bólowych);      14. EKG, a 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. ocena jakości życia SF 36 lub określona inną metodą (poza wynikiem należy podać rodzaj stosowanej metody). 2. **Monitorowanie leczenia**    1. **Co 180 dni:**       1. morfologia krwi pełna z rozmazem;       2. układ krzepnięcia: APTT, INR;       3. USG jamy brzusznej z oceną wielkości wątroby i śledziony (z podaniem wymiarów);       4. oznaczenie aktywności chitotriozydazy;       5. ocena miana przeciwciał przeciwko imiglucerazie lub welaglucerazie (nie jest badaniem obligatoryjnym; decyzja o konieczności wykonania badania podejmowana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarzadkich);    2. **Co 365 dni:**       1. oznaczenie poziomu biomarkera Lyso-GB1;       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);       10. spirometria (w uzasadnionych przypadkach);       11. ocena jakości życia SF 36 lub określona inną metodą (poza wynikiem należy podać rodzaj stosowanej metody; opcjonalnie).   Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrarzadkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii.   1. **Monitorowanie programu**    * 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera 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 w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności leczenia: *aktywność chitotriozydazy, poziom biomarkera Lyso-GB1, poziom hemoglobiny, liczba płytek krwi;*      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. |