

**1. Nazwa programu:**

**LECZENIE CHOROBY HURLER LARONIDAZĄ**

**2. Dziedzina medycyny:**

Pediatrica.

**3. Dane dotyczące substancji czynnej, która będzie finansowana w ramach programu:**

1) nazwa substancji czynnej	<b>laronidaza</b>
2) postać farmaceutyczna, dawka:	fiolki zawierające 2,9 mg leku do wlewów i.v.
3) dawkowanie:	0,58 mg / kg m.c. (100 j.m./kg m.c.) w cotygodniowym wlewie dożylnym. Czas infuzji wynosi około 3-4 godzin.

**4. Opis problemu zdrowotnego**

**E-76.0 - Mukopolisacharydoza typu I - Choroba Hurler u dzieci.**

Choroba Hurler należy do grupy mukopolisacharydoz, które stanowią jedną z najcięższych grup chorób metabolicznych. Jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny z defektem aparatu lizosomalnego. W przypadku mukopolisacharydozy typu I deficytowym enzymem jest  $\alpha$ -L-iduronidaza.

**Patogeneza**

W patomechanizmie choroby kluczowe są nie tylko mechaniczne skutki spichrzania ale głównie efekt toksyczny i uszkodzający cytokin.

**Przebieg choroby.**

Choroba klinicznie manifestuje się postępującym i wyniszczającym procesem chorobowym. W wyniku procesu spichrzania uszkodzeniu i niszczeniu podlegają komórki wszystkich tkanek. Najwcześniej i najdotkliwiej manifestuje się to w zakresie układu nerwowego (ośrodkowego i obwodowego) oraz w tkance łącznej:

- 1) narząd ruchu;
- 2) układ oddechowy;

3) układ sercowo-naczyniowy.

Dodatkowymi cechami klinicznymi choroby Hurler są zmiany fenotypu:

- 1) gargoidalne rysy twarzy;
- 2) zmiany w układzie krążenia;
- 3) niskorosłość z deformacjami kośćca;
- 4) niedosłuch;
- 5) nawracające infekcje dróg oddechowych;
- 6) uporczywe biegunki;
- 7) upośledzenie umysłowe.

### ***Rokowanie.***

Długość życia pacjentów z MPS I jest bardzo różna. Dzieci z chorobą Hurler rzadko osiągają wiek dojrzewania, niektóre umierają bardzo wcześnie głównie wskutek infekcji lub chorób serca.

### ***Epidemiologia***

Choroba występuje z częstością ok. 1 na 100 000 tyś urodzeń.

### ***5. Opis działania leku***

Wskazaniem do leczenia laronidazą jest długotrwała substytucja enzymatyczna u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem mukopolisacharydozy typu I (MPS I; niedobór  $\alpha$ -L-iduronidazy) w celu leczenia nie neurologicznych objawów choroby. Laronidaza jest polimorficznym wariantem ludzkiej  $\alpha$ -L-iduronidazy otrzymywanym techniką rekombinacji DNA na hodowli komórek jajnika chomika. Laronidaza jest białkiem złożonym z 628 aminokwasów. Swoista aktywność preparatu wynosi 172 j / mg. Podawanie laronidazy polega na wprowadzeniu do organizmu chorego brakującego enzymu, przez co uzupełnia się genetycznie uwarunkowany brak aktywnego białka enzymatycznego. Pozwala to na zainicjowanie katabolizmu nagromadzonych i gromadzących się mukopolisacharydów. Jednym z najłatwiej mierzalnych skutków mukopolisacharydozy jest wydalanie przez chorych dużych ilości mukopolisacharydów (głównie siarczanu heparanu i siarczanu dermatanu) z

moczem. Stanowi to podstawę do wstępnego podejrzenia choroby, której ostateczne potwierdzenie opiera się na stwierdzeniu deficytu aktywności enzymu.

#### **6. Zamierzony efekt terapeutyczny,**

- zatrzymanie progresji choroby;
- normalizacja stanu klinicznego;
- ograniczenie ilości i stopnia powikłań choroby Hurler u chorych dzieci;
- umożliwienie prawidłowego rozwoju psychosomatycznego dzieci;
- stopniowa normalizacja objętości wątroby i trzustki;
- zwiększenie tempa przyrostu wysokości ciała chorych dzieci;
- zwiększenie tempa przyrostu masy ciała chorych dzieci;
- zwiększenie ruchomości poszczególnych stawów w zakresie od kilku do nawet kilkudziesięciu stopni;
- poprawa funkcji serca o jedną lub dwie klasy w skali NYHA;
- znamieną poprawę pojemności oddechowej.

#### **7. Kryteria włączenia do programu**

- stwierdzenie braku lub niedoboru enzymu  $\alpha$ -L-iduronidaza w leukocytach;
- potwierdzenie choroby testem genetycznym (DNA).

#### **8 Kryteria wykluczenia z programu**

- wystąpienie objawów nadwrażliwości na laronidazę.

#### **9. Monitorowanie wyników leczenia**

Badanie podmiotowe i przedmiotowe:

- waga i wzrost dziecka;
- parametry hematologiczne (w szczególności Hb, płytki) ;
- parametry biochemiczne (ALAT kwaśna i alkaliczna fosfataza, chitotriozydaza, angiotensyna, poziomy witaminy B12, E i D, cholesterolu);

- objętość wątroby i śledziony mierzona w USG lub TK;
- badanie stanu kośćca RTG lub metodą rezonansu magnetycznego;
- badanie OUN metodą rezonansu magnetycznego
- badanie EEG,
- badanie okulistyczne;
- badanie psychologiczne.

### ***10. Monitorowanie wyników programu***

W dokumentacji pacjenta zarówno ambulatoryjnej jak i szpitalnej należy umieścić następujące informacje dotyczące programu:

- informacje dotyczące monitorowania leczenia programem;
- informacja na temat zakończenia leczenia i osiągniętego efektu terapeutycznego.

Cały przebieg leczenia, diagnostyki i monitorowania leczenia należy udokumentować w historii choroby w formie indywidualnego protokołu.

Monitorowanie wyników programu obejmuje zbieranie i przekazywanie do oddziału wojewódzkiego Funduszu, raz na 6 miesięcy, następujących danych:

- PESEL chorego;
- rozpoznanie choroby podstawowej;
- wskazania do leczenia laronidazą;
- datę rozpoczęcia leczenia;
- datę zakończenia leczenia;
- informację o przyczynie zakończenia leczenia;
- zastosowane dawkowanie laronidazy;
- informację o sumarycznej dawce laronidazy wykorzystanej w leczeniu (ilość leku podana w rachunku narastającym od początku leczenia);
- ocena wyników leczenia.

***określenie czasu leczenia w programie.***

Kryteria wyłączenia pacjenta z programu wyznaczają czas leczenia.

***11. Warunki Realizacji Programu:***

Wysokospecjalistyczny oddział chorób metabolicznych dzieci, posiadający wieloletnie doświadczenie w leczeniu choroby Hurler.

Miejscem podawania leku (w ramach podwykonawstwa) mogą być wybrane przez pacjentów oddziały pediatryczne, znajdujące się w pobliżu miejsca zamieszkania pacjenta i zaakceptowane przez Świadczeniodawcę, który będzie pełnił rolę koordynatora programu. Oddział, w którym pacjent otrzymuje lek musi posiadać:

- salę zabiegową z zestawem do leczenia p/wstrząsowego
- możliwość wykonania badań analitycznych przez całą dobę

***Kwalifikacje osób udzielających świadczeń:***

- Świadczeniodawca koordynujący program – co najmniej 2 lekarzy specjalistów w dziedzinie pediatrii, z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu choroby Hurler,
- Wykwalifikowany personel pielęgniarstwa (minimum 2 pielęgniarki)
- Sugerowana współpraca z psychologiem klinicznym

**1. Nazwa programu:**

**LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO ZAPALENIA STAWÓW ETANERCEPTEM.**

**2. Dziedzina medycyny:**

Reumatologia

**2. Dane dotyczące substancji czynnych finansowanych w ramach programu:**

1) nazwa substancji czynnej **etanercept**

---

2) postać farmaceutyczna, dawka:

---

- 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
- 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
- 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci.
- 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko – strzykawce
- 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko – strzykawce

3) dawkowanie:

---

- dorośli 25mg podskórnym dwa razy w tygodniu lub 50mg podskórnym raz w tygodniu
- dzieci (pow. 4 roku życia) - 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podskórnym dwa razy w tygodniu

**4. Opis problemu zdrowotnego**

- **M 05 (Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów),**
- **M 08 (Młodzieńcze zapalenie stawów)**

**Przebieg choroby.**

Przebieg choroby jest uwarunkowany wzajemnym oddziaływaniem na organizm elementów inicjujących proces chorobowy oraz mechanizmów odpowiedzialnych za jego rozwój. Komórki stale obecne w stawie, tj. fibroblasty, makrofagi i komórki dendrytyczne, poddawane są działaniom komórek infiltrujących błonę maziową stawu, limfocytów T i B, monocytów i mastocytów. Interakcja między różnymi komórkami a tkanką błony maziowej wyzwała działanie cząsteczek adhezyjnych, które biorą udział w dalszych oddziaływaniach

międzykomórkowych oraz w prezentacji antygeny, sekrecji cytokin i enzymów odpowiedzialnych za degradację macierzy.

### ***Rokowanie.***

W rokowaniu należy uwzględnić, jaki przebieg będzie miała choroba (skłonność do remisji zapalenia błony maziowej, rozwój niepełnosprawności, pojawienie się nadżerek kostnych) oraz czy nie będzie miała wpływu na przedwczesną umieralność. Duże znaczenie wśród czynników, które można brać pod uwagę jako przyczyniające się do zwiększonego ryzyka występowania chorób układu krążenia i powikłań w grupie chorych z RZS, wymieniamy: zwiększone stężenie CRP, zaburzenia lipidowe u chorych z RZS, zwiększone stężenie homocysteiny, stosowanie kortykosteroidów, czynnik reumatoidalny, palenie, ciężki przebieg choroby, mała aktywność fizyczna.

### ***Epidemiologia.***

Reumatoidalne zapalenie stawów jest rozpoznawane u osób powyżej 16 roku życia.. Częstość choroby jest szacowana na około 1-2 % populacji. Kobiety chorują 2-4 częściej niż mężczyźni.

U dzieci rozpoznawane jest młodzieńcze zapalenie stawów (M 08).

### ***5.Opis działania leku***

Etanercept jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinacji DNA. Czynnikiem martwicy nowotworów (TNF-Tumor Necrosis Factor) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. Etanercept może być stosowany pojedynczo lub w połączeniu z methotreksatem do leczenia czynnego, reumatoidalnego zapalenia stawów dorosłych, w przypadku, gdy stosowanie innych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby jest niewystarczające. Etanercept stosowany jest również u dzieci od 4 do 17 lat w leczeniu czynnego, wielostanowego młodzieńczego przewlekłego zapalenia stawów w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na methotreksat lub potwierdzonej nietolerancji methotreksatu.

### **6. Zamierzony efekt terapeutyczny,**

- uwolnienie chorego od bólu i innych objawów towarzyszących zapaleniu;
- zapobieganie strukturalnemu uszkodzeniu stawów i tkanek okołostawowych, których następstwem może być niepełnosprawność;
- utrzymanie fizycznej i psychicznej równowagi;
- redukcja wzrostu umieralności związanej z toczącą się chorobą.

### **7. Kryteria włączenia do programu,**

- pewne rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów w odniesieniu do kryteriów ARA z 1998r.;
- chorzy z obecnością czynników prognostycznych przemawiających za agresywnym przebiegiem choroby tj. z obecnością wczesnych nadżerek, zapaleniem naczyń, zapaleniem naczyniówki oka i innymi objawami pozastawowymi, szybkim zajęciem dużych stawów, obecnym wysokim mianem czynnika reumatoidalnego, CRP i OB.;
- niepowodzenie w leczeniu dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii methotreksatem w dawce 17.5 mg/ tydzień (o ile nie było objawów nietolerancji), przez okres przynajmniej 3 miesięcy;
- brak nadwrażliwości na etanercept;
- brak zastoinowej niewydolności serca;
- wykluczenie gruźlicy (RTG klatki piersiowej oraz ujemna próba tuberkulinowa);
- wiek powyżej 4 roku życia;
- stopień aktywności schorzenia określony jako obecność 6 lub więcej bolesnych, 6 lub więcej obrzękniętych stawów z maksymalnych 28 stawów wg zmodyfikowanej skali Ritchie'go oraz sztywność poranna > 30 minut, stężenie we krwi CRP > 2.0 mg%, i OB.> 28mm/h;
- pacjentka musi wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki etanerceptu;

### **8. Kryteria wykluczenia z programu,**

- stwierdzenie ciąży;
- alergia na lek;
- zakażenia o ciężkim przebiegu;
- przebyte infekcje, takie jak: zapalenie wątroby, płuc, śródmiąższowe zapalenie nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- przebyte zakażenia oportunistyczne w ciągu ostatnich 2 miesięcy / Np. półpasiec/, aktywne infekcje Cytomegalowirusem, Pneumocystis carini, opornych na leki atypowych mykobakterii itp., zakażenie gruźlicze;



- udokumentowana infekcja HIV;
- nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia;
- stwierdzone schorzenia układu nerwowego a zwłaszcza stwardnienie rozsiane;
- wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości plastycznej;
- stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w ciągu ostatnich 5 lat;
- obecność choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby;
- brak efektów leczenia po 6 miesiącach.

### **9. Monitorowanie wyników leczenia,**

Obejmuje ocenę odpowiedzi na leczenie.

- badanie podmiotowe i przedmiotowe;
- morfologia krwi z rozmazem raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące terapii, a następnie co 3 miesiące w trakcie dalszej terapii;
- Badanie laboratoryjne:
  - CRP
  - OB
  - kreatynina

Badania wykonuje się raz na 3 miesiące.

- RTG stawów dłoni i stóp (raz na 6 miesięcy) oraz klatki piersiowej (raz na 12 miesięcy)

### **10. Monitorowanie wyników programu**

W dokumentacji pacjenta zarówno ambulatoryjnej jak i szpitalnej należy umieścić następujące informacje dotyczące programu:

- informacje dotyczące monitorowania leczenia;
- informacja na temat zakończenia leczenia i osiągniętego efektu terapeutycznego.

Monitorowanie wyników programu obejmuje zbieranie i przekazywanie do Oddziału Wojewódzkiego Funduszu raz na 6 miesięcy następujących danych:

- PESEL chorego;
- rozpoznanie choroby podstawowej;
- wskazania do leczenia etanerceptem;

- daty rozpoczęcie leczenia ;
- daty zakończenia leczenia;
- informację o przyczynie przerwania terapii;
- zastosowane dawkowanie etanereceptu ;
- informację o sumarycznej dawce etanereceptu wykorzystanej w leczeniu (ilość leku podana w rachunku narastającym od początku leczenia);
- ocenę wyniku leczenia - standardowy kwestionariusz HAQ, skala VAS bólu i skala VAS aktywności choroby dokonana przez chorego i niezależnie przez lekarza, index Ritchie 28 stawowy, czas sztywności porannej, początkową i okresową ocenę stadium funkcjonalnego chorego;
- ocenę wyników leczenia wg skali DAS 28

**Skala DAS 28 (Disease activity score) - wskaźnik aktywności choroby dla 28 stawów.**

---

wzór na wyliczenie wskaźnika jest następujący:

$$\text{DAS28} = 0,56x\sqrt{(\text{LBS28})} + 0,28x\sqrt{(\text{LOS28})} + 0,70x\text{Ln}(\text{OB}) + 0,014 \times (\text{WSAC})$$

w którym:

**LBS** - oznacza liczbę bolesnych stawów z 28 możliwych

**LOS** - oznacza liczbę obrzękniętych stawów z 28 możliwych

**OB.** - wartość odczynu opadania krwinek czerwonych po 1 godzinie, zaś

**ln** – oznacza logarytm naturalny

**WSAC** - wizualna skala aktywności choroby – jest to ocena ogólnego stanu zdrowia dokonana przez pacjenta wyrażona w mm na skali od 0 do 100 mm, w którym:

**0** – oznacza całkowity brak aktywności, zaś 100 mm – najbardziej maksymalnie zły stan zdrowia.

***określenie czasu leczenia w programie.***

Kryteria wyłączenia pacjenta z programu wyznaczają czas leczenia.

***11. Warunki Realizacji Programu:***

- Reumatologiczny Oddział Szpitalny z Poradnią Reumatologiczną

- Pracownia RTG;
- Pracownia USG z możliwością diagnostyki stawów;
- Możliwość przeprowadzenia badań immunoenzymatycznych.

#### **Kwalifikacje personelu**

- co najmniej 2 lekarzy specjalistów z zakresu reumatologii
- co najmniej 2 pielęgniarki
- sugerowana współpraca z psychologiem klinicznym

#### ***Świadczenia związane z realizacją programu lekowego, finansowane przez Fundusz w pozostałych rodzajach świadczeń,***

- hospitalizacje w oddziale reumatologicznym,
- porada specjalistyczna.