



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
ceny urzędowej zbytu leku Zavesca (miglustat)  
100 mg, 84 kaps., EAN: 5909990334162  
we wskazaniu: leczenie postępujących objawów  
neurologicznych u pacjentów dorosłych  
oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-21/2012

Data ukończenia: 15 listopada 2012

## Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

### Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[REDACTED]

### Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych oraz przedstawicieli organizacji pacjentów:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	TAK – 24.10.2012	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK – 25.10.2012	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	TAK – 24.10.2012	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK – 25.10.2012	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK – 13.11.2012	TAK	TAK

### Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

## Wykaz skrótów

<p><b>Agencja</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>ANCOVA</b> - analiza kowariancji (analysis of covariance)</p> <p><b>ARR</b> - bezwzględne zmniejszenie ryzyka (absolute risk reduction)</p> <p><b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p><b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p><b>CHQ</b> - Kwestionariusz jakości życia (Children's Health Questionnaire)</p> <p><b>CI</b> – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p><b>DN</b> - działania niepożądane</p> <p><b>DNA</b> - kwas deoksyrybonukleinowy</p> <p><b>EBM</b> - medycyna oparta na dowodach naukowych (evidence based medicine)</p> <p><b>EMA</b> - The European Medicines Agency</p> <p><b>ETZ</b> - enzymatyczna terapia zastępcza (enzyme replacement therapy)</p> <p><b>FDA</b> - Food and Drug Administration</p> <p><b>GRADE</b> - The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</p> <p><b>HSEM</b> - poziomy ruch sakadowy gałek ocznych (horizontal saccadic eye movement)</p> <p><b>HTA</b> - ocena technologii medycznych (health technology assessment)</p> <p><b>ITT</b> - analiza zgodnie z intencją leczenia (intention-to-treat)</p> <p><b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>końcowego (number needed to harm)</p> <p><b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p><b>MD</b> – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p><b>MeSH</b> - Medical Subject Headings</p> <p><b>MMSE</b> - krótka skala oceny stanu psychicznego (mini-mental status examination)</p> <p><b>N</b> - liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy</p> <p><b>NNT</b> – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p><b>NP-C</b> - choroba Niemann-Picka typu C (Niemann-Pick disease type C)</p> <p><b>NZ</b> - nie zdefiniowano</p> <p><b>OR</b> - iloraz szans (odds ratio)</p> <p><b>PICOS</b> - populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania</p> <p><b>Pkt</b> - punkt</p> <p><b>PSUR</b> - okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego (Periodic Safety Update Report)</p> <p><b>pts</b> - pacjenci</p> <p><b>QUOROM</b> - The Quality of Reporting of Meta-analyses</p> <p><b>RCT</b> - badanie z randomizacją i grupą kontrolną (randomized controlled trial)</p> <p><b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b> – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji</p> <p><b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b> – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p><b>RR</b> – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p> <p><b>RRR</b> - względne zmniejszenie ryzyka (relative risk reduction)</p> <p><b>SD</b> - odchylenie standardowe (standard deviation)</p>
---

**SE** - błąd standardowy (standard error)

**SF-36** - kwestionariusz jakości życia (The Short Form (36) Health Survey)

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**VSGP** - Pionowy, sakadowy ruch gałek ocznych (Vertical Saccadic Gaze Palsy)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

#### Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	15
2.5.2. Status rejestracyjny .....	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>18</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	19
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	20
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	21
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	21
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	21
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	22
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	26
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	36
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	41
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	41
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>43</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	43
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	43
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	52
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	53
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	53
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	54
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	55
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	57
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>58</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	64
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	64
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	66
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	67
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>67</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>67</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>69</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>70</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	70
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	75
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	77
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>78</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>80</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>82</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>85</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>88</b>



*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Actelion Pharma Polska Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Actelion Registration Ltd.

ul. Nowogrodzka 21, 00-511 Warszawa

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

Brak

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

Brak technologii alternatywnych

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 29.08.2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 28.08.2012 r., pismo znak MZ-PLA-460-12499-367/LP/12, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego **Zavesca (miglustat) 100 mg, kapsułki twarde, 84 kaps. (4 blistry x 21), kod EAN 5909990334162** w ramach programu lekowego „**Leczenie choroby Niemann-Picka typu C (NP-C) z wykorzystaniem substancji czynnej miglustat**”. Wraz z pismem zlecającym przekazano projekt programu lekowego – w wersji uzgodnionej z Ministerstwem Zdrowia, a także komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDAKTOWANE] Analiza porównawcza efektywności klinicznej miglustatu względem opieki standardowej w leczeniu dzieci i osób dorosłych z chorobą Niemann-Picka typu C. [REDAKTOWANE] 2009
- [REDAKTOWANE] Analiza koszty-efektywność dla leków sierocych – miglustat w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C. [REDAKTOWANE] 2009
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji miglustatu (preparat Zavesca) w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C. [REDAKTOWANE] 2009
- Analiza racjonalizacyjna na potrzeby wniosku dotyczącego refundacji produktu leczniczego Zavesca. 2012 (dokument MS Excel).

W dniu 08.10.2012 r. pismem znak AOTM-OT-4351-21(2)AKP/2012 poinformowano Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 02.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388).

W dniu 15.10.2012 r. Ministerstwo Zdrowia wezwało firmę Novartis Poland Sp. z o.o. pismem znak MZ-PLR-460-14945-4/JA/12 do uzupełnienia przedłożonych analiz i poinformowało o zawieszeniu biegu terminu na rozpatrzenie wniosku.

W dniu 06.11.2012 r. Ministerstwo Zdrowia przekazało pismem znak MZ-PLR-460-14945-5/JA/12 uzupełnienie przesłane przez firmę Actelion Pharma Polska Sp. z o.o. do wniosku o objęcie refundacją.

Jako uzupełnienie do wniosku przekazano:

- [REDAKTOWANE] Analiza porównawcza efektywności klinicznej miglustatu względem opieki standardowej w leczeniu dzieci i osób dorosłych z chorobą Niemann-Picka typu C. [REDAKTOWANE] październik 2012;
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna preparatu Zavesca® stosowanego w leczeniu dzieci i osób dorosłych z chorobą Niemann-Picka typu C. [REDAKTOWANE] październik 2012;
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji miglustatu (preparat Zavesca®) w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C. [REDAKTOWANE] październik 2012;
- [REDAKTOWANE] Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Zavesca® (miglustat). [REDAKTOWANE] październik 2012;

W dniu 12.10.2012 r. pismem znak AOTM-OT-4351-21(10)/AOH/2012 zwrócono się z prośbą do Narodowego Funduszu Zdrowia o przekazanie danych dotyczących liczby pacjentów rozpoznaniem E75.2 Inne sfingolipidozy (które obejmuje m.in. pacjentów z chorobą Niemann-Picka). Dane z NFZ otrzymano w dniu 08.11.2012 pismem znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0437/W/28285/ALA z dnia 07.11.2012 r.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK Nr 28/2011 z dnia 29.03.2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 20/2011 z dnia 29.03.2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>uważa za niezasadne</b> zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie choroby Niemann-Picka typu C” z zastosowaniem substancji czynnej miglustat w ramach programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Terapia miglustatem jest jedyną dostępną obecnie opcją leczenia przyczynowego choroby Niemann-Picka typu C i dostępne obserwacje wskazują, że przynosi ona przejściową poprawę stanu chorych. <b>Brak jednak dowodów</b>, że może zapewnić istotne przedłużenie życia leczonych oraz zapobiec postępowi choroby. Koszty terapii są niezwykle wysokie i biorąc pod uwagę wszystkie bardzo złożone aspekty leczenia podobnych chorób Rada, przyjęła stanowisko jak powyżej.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> finansowanie ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie choroby Niemann-Picka typu C z zastosowaniem substancji czynnej miglustat (Zavesca®) w ramach programu zdrowotnego”, przez okres 3 lat, przy spełnieniu określonych w rekomendacji warunków.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji rekomenduje i opowiada się za okresowym, trzyletnim finansowaniem ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie choroby Niemann-Picka typu C z zastosowaniem substancji czynnej miglustat (Zavesca®) w ramach programu zdrowotnego”, <b>pod warunkiem obniżenia ceny leku lub partycypacji podmiotu odpowiedzialnego w kosztach leczenia</b> (poprzez zawarcie i realizację stosownych porozumień). Ponadto powinien być prowadzony ścisły rejestr leczonych pacjentów, który umożliwi ocenę skuteczności leczenia i bezpieczeństwa terapii. Realizacja powyższych warunków umożliwi pacjentom dostęp do jedynego leczenia (poza leczeniem paliatywnym) przy akceptowalnym poziomie kosztów, jak również przyczyni się do poznania faktycznej przydatności stosowania substancji czynnej miglustat (Zavesca®) u osób dotkniętych chorobą Niemann-Picka typu C. Realizacja programu, monitorowanie bezpieczeństwa oraz wyników leczenia powinny odbywać się przy ścisłym udziale Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych.</p>
<p><a href="http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-28-2011-Zavesca/Stanowisko_RK_AOTM_28_2011_Zavesca.pdf">http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-28-2011-Zavesca/Stanowisko_RK_AOTM_28_2011_Zavesca.pdf</a></p> <p><a href="http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-28-2011-Zavesca/RP_20_2011_Zavesca.pdf">http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-28-2011-Zavesca/RP_20_2011_Zavesca.pdf</a></p>		

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Brak technologii alternatywnych.

## 2.4. Problem zdrowotny

Poniższe cytaty pochodzą z analizy klinicznej Wnioskodawcy:

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

„Choroba Niemann-Picka typu C (NP-C) należy do grupy autosomalnych, recesywnie dziedziczonych, schorzeń lizosomalnych, określanych jako choroby Niemann-Picka. Są to choroby rzadkie (zapadalność na NP-C to 1 na 120,000 urodzeń), pleiotropowe, charakteryzujące się odmienną etiologią i objawami klinicznymi.”

### Epidemiologia

„Choroba NP-C dotyka tylko niewielki procent pacjentów wśród wszystkich rzadkich chorób lizosomalnych. Z powodu niezmiernie rzadkości choroby bardzo mało informacji dotyczących chorobowości i zapadalności zostało opublikowanych na świecie. Czynniki bezpośrednio związanymi z rzadkością choroby mogącymi

proceed to a low percentage of diagnoses or delay of NP-C diagnosis, e.g. [Imrie 2008] lack of experience in diagnosing the disease; limited number of specialized centers; different referral schemes; nonspecific symptoms. In addition, it should be noted that the frequency of NP-C occurrence may be lower due to factors such as: misleading terminology, insufficient availability of specific biochemical or genetic tests, heterogeneous pathology and clinical symptoms. The frequency of NP-C occurrence in Western Europe is estimated at 0,0008–0,0007% of live births [Vanier 2009, Patterson 2012, Żarowski 2011]. According to information contained in updated guidelines on the diagnosis and treatment of NP-C (Patterson 2012) it is accepted that the incidence of NP-C is 1/120,000 live births in the world, which is usually sporadic, although it has been identified in certain areas with a higher incidence than the average incidence of NP-C. In the latest report prepared by Orphanet "Orphanet Report Series-May 2012", describing data on the frequency of occurrence of rare diseases, the incidence of NP-C was estimated at 0,85/100 000 live births [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\_Home.php?lng=EN]. In the period from 1965-2003 in the Czech population the incidence of NP-C was 0,91/100 000 live births [Poupětová, 2010]. Data on the prevalence of NP-C are also very limited. In Great Britain the number of patients with NP-C was estimated at less than 100, based on the fact that 74 cases were known in The Niemann-Pick Disease Group (Great Britain) in 2008 [http://www.niemannpick.org.uk] and taking into account the coefficient of detectability of new cases at a level of 4 to 5 patients per year in the years 1990 – 1999 [6]. Finally Imrie and colleagues [Imrie 2008] presented data on the prevalence of NP-C in Great Britain at a level of 67 in February 2008.

30 osób w chwili ukończenia AWA – przyp. analityka].

Tabela 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem E75.2 Inne sfingolipidozy (wg danych NFZ)

Liczba pacjentów z rozpoznaniem E75.2 Inne sfingolipidozy <sup>a</sup>	2010 <sup>b</sup>			2011 <sup>c</sup>			I-VII 2012 <sup>c</sup>		
	< 4 r.ż.	≥ 4 r.ż. < 12 r.ż.	≥ 12 r.ż.	< 4 r.ż.	≥ 4 r.ż. < 12 r.ż.	≥ 12 r.ż.	< 4 r.ż.	≥ 4 r.ż. < 12 r.ż.	≥ 12 r.ż.
Liczba wszystkich pacjentów	45		108	22	19	123	9	15	82
Liczba pacjentów, którym udzielano świadczeń w ramach programu terapeutycznego Leczenie choroby Gauchera	7		56	1	2	59	1	3	43
Liczba pacjentów, którym udzielano świadczeń spoza programu terapeutycznego Leczenie choroby Gauchera	40		72	22	18	81	9	15	82

<sup>a</sup> Rozpoznanie wg ICD-10: E75.2 Inne sfingolipidozy obejmuje następujące jednostki chorobowe: Choroba: Fabry (-Andersona), Gauchera, Krabbego, **Niemann-Pick**; Zespół Farbera; Metechromatyczna leukodystrofia; Niedobór sulfatazy

<sup>b</sup> wg pisma NFZ z dnia 25.02.2011 r. znak NFZ/CF/DGL/2011/073/0065/W/04813/AW0

<sup>c</sup> wg pisma NFZ z dnia 7.11.2012 znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0437/W/28285/ALA

Tabela 3. Liczba pacjentów z chorobą Niemann-Picka (wg danych NFZ i opinii ekspertów)

Źródło	Liczba pacjentów z chorobą Niemann-Picka	Liczba nowych przypadków rocznie
Pismo NFZ z dnia 25.02.2011 r. znak NFZ/CF/DGL/2011/073/0065/W/04813/AW0	54	3
[redacted]	53	1-3
[redacted]	-	3-4

Źródło	Liczba pacjentów z chorobą Niemann-Picka	Liczba nowych przypadków rocznie
[Redacted]	„Stowarzyszenie Chorych na Niemann-Picka i choroby pokrewne sprawuje opiekę nad 29 pacjentami” [30 osób w chwili ukończenia AWA – przyp. analityka].	-

## Etiologia i patogeneza

„Dwa geny uznaje się za związane z tą chorobą – *NPC1* i *NPC2*. (...) Gen *NPC1* koduje duży białko związany z błoną transporter zlokalizowany w późnych endosomach, który działa w endosomalnym/lizosomalnym szlaku odzyskiwania cholesterolu. Gen *NPC2* koduje małe rozpuszczalne białko lizosomalne, mające zdolność wiązania cholesterolu [Vanier 2003]. (...) Mutacje genetyczne powodują nieprawidłowe fałdowanie oraz upośledzenie funkcji białek *NPC1* i *NPC2* [Report (Actelion) 2008]. Z powodu nieprawidłowego transportu lipidów, glikosfingolipidy (GSL) gromadzą się w różnych częściach organizmu, w szczególności w centralnym układzie nerwowym. Nagromadzenie toksycznych ilości niezestryfikowanego cholesterolu, sfingomielin fosfolipidów i glikolipidów powoduje strukturalne i funkcjonalne uszkodzenie tkanek i komórek, co prowadzi do plejotropowej natury tej choroby [Vanier 1999]. Różne części mózgu mogą być dotknięte różnymi patologiami, z których odkładanie się (spichrzanie) substancji w komórkach układu nerwowego jest szczególnie wyraźną patologią mózgu [Walkley 2000]. Innymi istotnymi cechami neuropatologii choroby są zwiększona objętość cytoplazmy neuronów korowych, dystrofia neuroaksonalna we wzgórzu i istocie czarnej, nadmierne rozdęcie jąder podstawnych i komórek wzgórza [Walkley 2000]”

## Klasyfikacja

„Obecnie znane są trzy główne grupy: Typ A i B są „klasycznymi” lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi spowodowanymi brakiem enzymu, prowadzącym do wewnątrzkomórkowej akumulacji substratu – sfingomielin [Report (Actelion) 2008, Patterson 2012], natomiast NP-C jest związana z nieprawidłowym transportem i magazynowaniem lipidów w komórce, bez specyficznego uszkodzenia enzymów katabolicznych.”

## Obraz kliniczny

„NP-C charakteryzuje się szeregiem komplikacji neurologicznych, które pogarszają się wraz z postępem choroby. Upośledzenie funkcji poznawczych występuje u 80% pacjentów począwszy od późnego dzieciństwa [Vanier 2003], a około jedna trzecia pacjentów ma napady padaczkowe [Report (Actelion) 2008]. Dodatkowo o ok. 20% dzieci ma katapleksję wywołaną silnymi emocjami (np. śmiechem), chorobę objawiającą się nagłą utratą napięcia mięśniowego, z lub bez narkolepsji [http://www.genetests.org]. U dzieci chorych na NP-C zazwyczaj występują postępujące objawy intelektualne, ruchowe i behawioralne, które mogą poważnie ograniczyć ich rozwój. Dzieci doznają powiększającego się upośledzenia fizycznego i umysłowego w trakcie dzieciństwa oraz wieku młodzieńczego, co w następstwie skutkuje przykuciem do wózka inwalidzkiego i niezdolnością do kontynuowania nauki w szkole [Imrie 2007]. Dzieci często muszą sobie radzić z problemami rozwojowymi, takimi jak trudności w słyszeniu, zawroty głowy i zaburzenia równowagi, dysartria i porażenie spojrzenia ku górze. U form choroby właściwych dla późnego dzieciństwa i wieku młodzieńczego (60% przypadków) może nie być organomegalii lub występuje niewielka resztkowa organomegalia, ponadto charakteryzuje je stopniowo postępujące upośledzenie pionowego, boczno i poziomego ruchu sakadowego gałek ocznych prowadzące do typowego nadjądrowego porażenia spojrzenia, a także ataksja, dysfagia, dysartria, ruchy choreoatetotyczne, dysmetria i dystonia [Report (Actelion) 2008]. W retrospektywnym badaniu kohortowym na 68 francuskich pacjentach z NP-C, u których diagnoza nastąpiła w wieku dorosłym [Sevin 2007], głównymi cechami klinicznymi były ataksja mózdkowa (76%), pionowa oftalmoplegia nadjądrowa (75%), dysartria (63%), problemy poznawcze (61%), zaburzenia ruchu (58%), splenomegalia (54%), zaburzenia psychiatryczne (45%) i dysfagia (37%). Pacjenci w tym badaniu zostali zdiagnozowani 6,2 roku po wystąpieniu objawów neurologicznych, będąc w wieku około 25 lat (nie podano średniego wieku, w którym nastąpiła prawidłowa diagnoza). Choroba była postępująca, z wyjątkiem ostrych epizodów psychotycznych, a pacjenci w ciągu średnio 8,9 roku od wystąpienia oznak neurologicznych stawali się zależni od pomocy innych, natomiast zgon następował w ciągu kolejnych 13 lat. Podczas gdy forma choroby NP-C u osób dorosłych postępowała wolniej niż inne formy, skutkowało to również wzrastającą chorobowością oraz przedwczesną śmiercią.”

## Diagnostyka

„Choroba NP-C jest wstępnie diagnozowana poprzez uzyskanie próbek biopsji skóry, hodowanie fibroblastów w laboratorium i sprawdzanie ich zdolności do transportu i magazynowania cholesterolu, co można zmierzyć przez estyfikację lub konwersję cholesterolu z jednej formy w drugą. W celu wizualizacji akumulacji cholesterolu w komórkach jako standardową metodę wykorzystuje się barwienie filipiną. Filipina jest substancją, która wiąże się z cholesterolem z dużym powinowactwem i wykazuje naturalną fluorescencję po wzbudzeniu światłem UV. Obydwa wspomniane testy transportu i magazynowania powinny zostać wykonane, gdyż opieranie się na wynikach tylko jednego z nich może prowadzić do nieprawidłowej diagnozy [Patterson 2012, Vanier 2010]. Na wykresie poniżej przedstawiono algorytm postępowania diagnostycznego zaproponowany przez [Patterson 2012].” (...) „*The NP-C suspicion index* jest nowym narzędziem do zwiększenia wykrywalności NP-C u pacjentów podejrzanych o chorobę. Powstał w celu lepszego i szybszego diagnozowania choroby. Wskaźnik obejmuje ocenę narządów wewnętrznych, objawów neurologicznych i psychiatrycznych, które są specyficzne dla tej jednostki chorobowej, bierze pod uwagę również wywiad rodzinny (w celu oszacowania ryzyka) (...)”

## Leczenie i cele leczenia

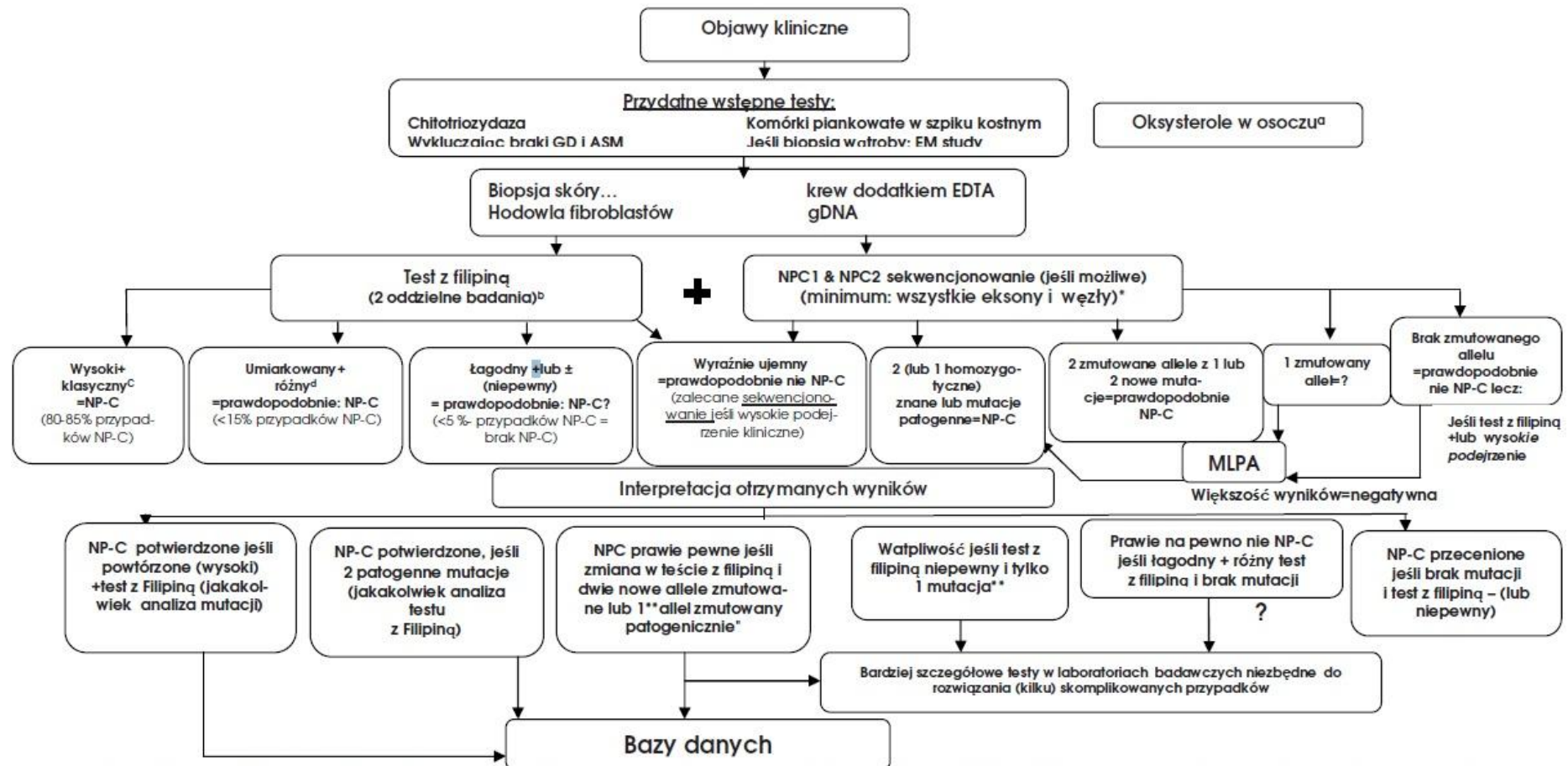
„Jak dotąd leczenie choroby NP-C było głównie paliatywne tj. tylko objawowe, z powodu braku efektywnej terapii, która mogłaby ustabilizować chorobę lub co najmniej spowolnić jej progresję. W praktyce klinicznej wszystkie dostępne sposoby podejścia do leczenia różnią się w zależności od potrzeb poszczególnych pacjentów, obserwowanych objawów i manifestacji klinicznej choroby [http://www.parseghian.org/aboutniemannpickc.html, Patterson 2012, Vanier 2010]. Z powodu braku zarejestrowanego leczenia choroby Niemann-Picka typu C, obecnie standardowe leczenie farmakologiczne składa się z opieki paliatywnej, której celem jest złagodzenie objawów choroby. Ponadto, poprawę psychicznego funkcjonowania pacjentów, symptomatologii i jakości życia można osiągnąć dzięki opiece wspomagającej zapewnionej przez szereg specjalistów, takich jak fizjoterapeuci, dietetycy, terapeuci mowy i psycholodzy edukacyjni. NP-C charakteryzuje się gromadzeniem cholesterolu w różnych tkankach, z tego względu podjęto próby leczenia choroby poprzez redukcję ilości cholesterolu w organizmie. *Patterson i wsp.* [Patterson 1993] oceniali w badaniu na 25 pacjentach różne kombinacje związków obniżających poziom cholesterolu (cholestyraminy, lowastatyny, kwasu nikotynowego i dimetylosulfotlenku (DMSO)). Pomimo, że wszystkie substancje z wyjątkiem DMSO obniżyły poziom cholesterolu w osoczu oraz wątrobie, to obserwacja pacjentów nie wykazała wyraźnych dowodów na korzyści z tego leczenia. Transplantacja wątroby może poprawić zaburzenia czynności tego organu u pacjentów z NP-C, jednak kilka badań wykazało, że przeszczep szpiku kostnego lub łączny przeszczep szpiku i wątroby jest nieskuteczny w leczeniu objawów neurologicznych wariantu NPC1 choroby [http://www.genetests.org, Vanier 2003]. W teorii przeszczep szpiku może przynieść korzyść u pacjentów z mutacją genu NPC2, gdyż białko NPC2 jest lizosomalną glikoproteiną a przeszczep szpiku kostnego wykorzystano pomyślenie w innych chorobach związanych z niedoborem enzymów lizosomalnych. Nie ma jednak jak dotąd dowodów potwierdzających tą hipotezę. Z tego względu transplantacja wątroby może ograniczyć komplikacje choroby związane z funkcjonowaniem wątroby, ale nie zapewnia leczenia. Podsumowując, istnieje duża, niezaspokojona potrzeba interwencji farmakologicznej, która mogłaby leczyć chorobę NP-C, a nie tylko jej objawy.”

## Przebieg naturalny i rokowanie

„Informacja dotycząca historii naturalnej choroby NP-C jest dostępna z retrospektywnego, obserwacyjnego badania kohortowego, w którym oceniano zmiany stanu neurologicznego u 57 pacjentów, mających w momencie diagnozy średnio 10,7 roku (SD 9,6 roku) [Report (Actelion) 2008]. Średni przedział czasowy pomiędzy pierwszą wizytą diagnostyczną a ostatnią wizytą wynosił 5,5 roku (SD 4,8 roku). Podczas diagnozy typowe objawy NP-C były obecne u 18% do 61% pacjentów, a ich częstotliwość i nasilenie wzrastały podczas trwania badania.”

Według retrospektywnego badania kohortowego [Wraith 2009] obejmującego pacjentów nieleczonych: N=57, w tym 35 pacjentów pediatrycznych dotyczącego naturalnego przebiegu choroby Niemann-Picka typu C, odnotowano ciągłą nieprzerwaną progresję we wszystkich czterech parametrach skali niepełnosprawności: poruszanie się, manipulacja, polykanie i mowa. Wiek w chwili rozpoznania NP-C wydaje się mieć wpływ na postęp choroby, u pacjentów zdiagnozowanych we wczesnym dzieciństwie choroba postępuje szybciej niż u zdiagnozowanych w późnym dzieciństwie, u młodzieży lub dorosłych.

Wykres 1.  
Algorytm postępowania diagnostycznego w chorobie Niemann-Picka typu C



<sup>a</sup> Nowy test pod rozwój kliniczny; <sup>b</sup> 2 kolejne testy z filipiną (nie zduplikowane); <sup>c</sup> choroby wirtów wewnątrzkomórkowych (ML-II i -III) dają fałszywe pozytywne wyniki (ale bardzo różne objawy kliniczne); <sup>d</sup> niedobór ASM może dać podobny wynik testu z filipiną; \* liczne polimorfizmy sprawdzone allele z badania rodzinnego; \*\*stwierdzone szybko NPC2 u dzieci<8-10 msc; \*\*także u osób heterogenicznych

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

**Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna rodzaj i wielkość opakowania EAN13</b>	Zavesca kapsułka twarda blistry ACLAR/A1 dostarczane w pudełkach zawierających po 4 blistry, każdy blister zawiera 21 kapsułek, co daje łącznie 84 kapsułki 5909990334162
<b>Substancja czynna</b>	miglustat
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania</b>	Substancja czynna preparatu Zavesca, miglustat, zapobiega działaniu enzymu zwanego syntazą glukozyloceramidu, który bierze udział w pierwszym etapie wytwarzania glikozysfingolipidów. Zapobiegając działaniu enzymu, miglustat może zmniejszyć wytwarzanie glikosfingolipidów w komórkach. Ma to spowolnić rozwój objawów choroby Gauchera typu 1, lub zapobiegać mu, oraz łagodzić objawy choroby Niemann-Picka typu C.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

**Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna												
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	20.11.2002												
<b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	26.01.2009												
<b>Wnioskowane wskazanie</b>													
<b>Wskazanie zarejestrowane odpowiadające wskazaniu wnioskowanemu</b>	Produkt Zavesca jest wskazany do stosowania w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C												
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Zalecana dawka w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Niemann-Picka typu C wynosi 200 mg trzy razy na dobę. Dzieci i młodzież Zalecana dawka w leczeniu młodzieży z chorobą Niemann-Picka typu C wynosi 200 mg trzy razy na dobę. Dawkowanie u pacjentów w wieku poniżej 12 lat należy ustalić w zależności od powierzchni ciała, jak przedstawiono poniżej: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Powierzchnia ciała (m<sup>2</sup>)</th> <th>Zalecana dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt; 1,25</td> <td>200 mg trzy razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>&gt; 0,88 – 1,25</td> <td>200 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>&gt; 0,73 – 0,88</td> <td>100 mg trzy razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>&gt; 0,47 – 0,73</td> <td>100 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>≤ 0,47</td> <td>100 mg raz na dobę</td> </tr> </tbody> </table> <p>U niektórych pacjentów, konieczne może być tymczasowe zmniejszenie dawki z powodu biegunki. Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Zavesca u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C w wieku poniżej 4 lat jest ograniczone.</p>	Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	Zalecana dawka	> 1,25	200 mg trzy razy na dobę	> 0,88 – 1,25	200 mg dwa razy na dobę	> 0,73 – 0,88	100 mg trzy razy na dobę	> 0,47 – 0,73	100 mg dwa razy na dobę	≤ 0,47	100 mg raz na dobę
Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	Zalecana dawka												
> 1,25	200 mg trzy razy na dobę												
> 0,88 – 1,25	200 mg dwa razy na dobę												
> 0,73 – 0,88	100 mg trzy razy na dobę												
> 0,47 – 0,73	100 mg dwa razy na dobę												
≤ 0,47	100 mg raz na dobę												

<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Produkt Zavesca jest wskazany do stosowania doustnego w leczeniu łagodnej i umiarkowanej choroby Gauchera typu I u pacjentów dorosłych. Produkt Zavesca może być stosowany wyłącznie w leczeniu pacjentów, u których nie może być prowadzona enzymatyczna terapia zastępcza.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	TAK, choroba Gauchera typu I i choroba Niemann-Picka typu C

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	■
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Utworzenie nowej grupy limitowej
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	■

### Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

<b>Nazwa programu</b>	Leczenie choroby Niemann-Picka typu C (NP-C) z wykorzystaniem substancji czynnej miglustat
<b>Cel programu</b>	Zahamowanie lub opóźnienie postępu choroby, poprawa lub stabilizacja stanu klinicznego, poprawa jakości życia.
<b>Kryteria włączenia do programu</b>	<p>Kwalifikacji chorych do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultraradkich powoływany przez Prezesa NFZ. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia co 6 miesięcy odbywa się, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) dzieci i dorośli z potwierdzoną chorobą Niemann-Picka typu C na podstawie wyniku badania hodowli fibroblastów skóry z filipiną. Jeśli wynik badania z filipiną jest niejednoznaczny rozpoznanie musi zostać oparte na analizie molekularnej;</li> <li>2) występowanie objawów neurologicznych choroby NP-C;</li> <li>3) brak nadwrażliwości na miglustat lub jakąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>4) brak niewydolności wątroby;</li> <li>5) klirens kreatyniny o wartości powyżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ol>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak zahamowania progresji choroby, w tym objawów neurologicznych, stwierdzony w procesie weryfikacji;</li> <li>2) występowanie objawów nadwrażliwości na miglustat lub jakąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>3) wystąpienie poważnych działań niepożądanych związanych z lekiem, których nie można opanować z zastosowaniem innych leków;</li> <li>4) znaczne zaawansowanie procesu chorobowego;</li> <li>5) ciąża i karmienie piersią;</li> <li>6) niewydolność wątroby;</li> <li>7) nieprzestrzeganie zaleconego dawkowania leku;</li> <li>8) W przypadku mężczyzn - brak deklaracji świadczeniobiorcy lub w jego imieniu opiekuna prawnego o przestrzeganiu skutecznej antykoncepcji podczas zażywania leku i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia;</li> <li>9) rezygnacja z leczenia pacjenta; u pacjenta poniżej 18 roku życia - rezygnacja wyrażana przez opiekunów prawnych.</li> </ol>



<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p>Sposób podawania miglustatu: <b>doustny</b>.</p> <p><b>1. Dawkowanie u pacjentów dorosłych dzieci od 12. roku życia:</b> Zalecana dawka miglustat dla dorosłych i młodzieży z chorobą Niemann-Picka typu C to 200 mg trzy razy dziennie.</p> <p><b>2. Dawkowanie u pacjentów poniżej 12 r.ż.:</b> Dawkowanie u pacjentów poniżej 12 roku życia powinno być odniesione do powierzchni ciała według poniższego schematu:</p> <table border="1" data-bbox="475 353 1428 589"> <thead> <tr> <th>Powierzchnia ciała (m<sup>2</sup>)</th> <th>Zalecane dawki miglustatu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt;1,25</td> <td>200 mg trzy razy dziennie</td> </tr> <tr> <td>&gt;0,88 - 1,25</td> <td>200 mg dwa razy dziennie</td> </tr> <tr> <td>&gt;0,73 - 0,88</td> <td>100 mg trzy razy dziennie</td> </tr> <tr> <td>&gt;0,47 - 0,73</td> <td>100mg dwa razy dziennie</td> </tr> <tr> <td>&lt;0,47</td> <td>100 mg raz dziennie</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>3. Dawkowanie u pacjentów z biegunką:</b> U pacjentów z biegunką konieczne jest czasowe zmniejszenie dawki.</p> <p><b>4. Dawkowanie a pacjentów z zaburzoną czynnością nerek:</b> U pacjentów ze skorygowanym klirensiem kreatyniny o wartościach 50-70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz 30-50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, dawka powinna wynosić odpowiednio 200 mg dwa razy dziennie i 100 mg dwa razy dziennie (wartości odniesione do powierzchni ciała u osób poniżej 12 roku życia).</p>	Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	Zalecane dawki miglustatu	>1,25	200 mg trzy razy dziennie	>0,88 - 1,25	200 mg dwa razy dziennie	>0,73 - 0,88	100 mg trzy razy dziennie	>0,47 - 0,73	100mg dwa razy dziennie	<0,47	100 mg raz dziennie
Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	Zalecane dawki miglustatu												
>1,25	200 mg trzy razy dziennie												
>0,88 - 1,25	200 mg dwa razy dziennie												
>0,73 - 0,88	100 mg trzy razy dziennie												
>0,47 - 0,73	100mg dwa razy dziennie												
<0,47	100 mg raz dziennie												
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p>	<p><b>Badania wykonywane co 6 miesięcy:</b> badania fizykalne w tym pomiar masy ciała, wzrost i obwodu głowy, ocena w skali niepełnosprawności NP-C, badanie potencjałów wywołanych i badanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (EMG); badania biochemiczne: morfologia krwi z rozmazem, transaminazy, kreatynina we krwi, klirens kreatyniny, mocznik, cholesterol całkowity, HDL, LDL, triglicerydy, chitotriozydaza; konsultacja okulisty z oceną ruchów gałek ocznych, konsultacja neurologiczna.</p> <p><b>Badania wykonywane co 12 miesięcy:</b> USG jamy brzusznej z oceną wielkości wątroby i długości śledziony, ocena częstości i nasilenia napadów padaczkowych, ocena psychologiczna, u pacjentów &gt;6 r. ż. konsultacja psychiatryczna, MRI lub TK i opcjonalnie MRS; ocena jakości życia (wybrany test QoL), EEG; konsultacja audiologiczna lub laryngologiczna, z audiometryczną oceną słuchu;</p>												
<p><b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b></p>	<p>Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii. <b>Leczenie trwa do czasu podjęcia</b> przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego, po zawiadomieniu Zespołu Koordynacyjnego, <b>decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</b></p>												

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

**Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych oraz dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C**

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje			
		Zavesca (miglustat)	Leczenie objawowe	Terapia hematopoetyczny mi komórkami macierzystymi	Inne
Polska	Medycyna Praktyczna – Neurologia, Bodzioch, 2011	+	+		
	Medycyna Praktyczna – Pediatria, 2011	+		+	
Świat	Panel ekspertów, Patterson 2012	+	+		
Francja	Prescrire, 2011		+		
	Haute Autorite de Sante, 2009	+	+		
Hiszpania	Perez-Poyato, 2011	+	+		+
Niemcy	Mengel 2012	+	+		
	Peintiger 2012	+	+		
USA	Merck Manual, 2011		+		
	EMDAC, FDA 2010	+	+		
Wielka Brytania	Egton Medical Information Systems, 2012	+	+		
	Panel ekspertów, Ramaswami 2010	+	+		

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych**

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu
[Redacted]	„Wyłącznie leczenie objawowe, wspomagające (np. leczenie p-drgawkowe, fizjoterapia, opieka logopedyczna, psychologiczna, neurologiczna itp.), najczęściej pacjenci wymagają kompleksowej terapii skojarzonej.”	„Obecnie inna technologia medyczna nie jest stosowana w praktyce medycznej.”	„Obecnie nie stosuje się w Polsce technologii porównywalnej do wnioskowanej.”	„Obecnie jedyną skuteczną metodą również w Polsce jest stosowanie miglustatu, który hamuje enzym odpowiedzialny za pierwszy etap syntezy większości glikosfingolipidów. (...).”
[Redacted]	„Brak preparatów do stosowania u p-tów z chorobą Niemann-Picka C”	„Nie znam”	„Brak”	Odniesienie do publikacji: „Patterson MC et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. Lancet Neurol 2007; 6(9): 764-772 Miglustat
[Redacted]	„Brak aktywnego leczenia”	„Brak aktywnego leczenia”	„Brak aktywnego leczenia”	Miglustat, odniesienie do szeregu publikacji cytowanych w niniejszym raporcie

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

**Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru**

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Brak aktywnego komparatora. Stosuje się leczenie standardowe obejmujące leczenie paliatywne	„Obecnie nie ma specyficznego leczenia choroby Niemann-Picka typu C. Standardowe leczenie farmakologiczne składa się z opieki paliatywnej. Dostępne leki są w stanie kontrolować lub łagodzić objawy, takie jak katapleksja i napady drgawkowe. Do standardowej opieki mogą zaliczać się farmakoterapia, terapia fizykalna, mowy i zajęciowa, a także inne zalecone pacjentowi w zaakceptowanych wskazaniach przez jej/jego pediatrę pierwszego kontaktu lub neurologa.”	Brak efektywnych metod leczenia choroby Niemann-Picka typu C powoduje, że terapia pacjentów ograniczona jest głównie do opieki paliatywnej, mającej na celu złagodzenie objawów. Dodatkowo stosuje się jako wspomagające: zajęcia fizjoterapeutyczne, logopedyczne, terapie psychologiczne oraz diety.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną miglustatu w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Walterfang 2012</b> (publikacji nie uwzględniono w analizie Wnioskodawcy - ukazała się 06.10.2012 czyli po terminie złożenia wniosku refundacyjnego)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Actelion Pharmaceuticals td <a href="http://www.ojrd.com/content/7/1/76/abstract">http://www.ojrd.com/content/7/1/76/abstract</a></p>	<p><b>Cel:</b> systematyczny przegląd piśmiennictwa publikowanych danych dotyczących odoskrzelowego zapalenia płuc i zachłystowego zapalenia płuc jako przyczyny zgonów, spowodowanymi wystąpieniem zaburzenia połykania w NP-C i innych chorobach neurodegeneracyjnych; ponadto zbadanie potencjalnego powiązania między zaburzeniami połykania, zachłystowym zapaleniem płuc, a śmiertelnością w celu oceny ewentualnego wpływu miglustatu na długość życia pacjenta.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do marca 2011</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci chorzy na NP-C oraz inne choroby neurodegeneracyjne*</p> <p><b>Interwencja:</b> miglustat</p> <p><b>Komparatory:</b> leczenie objawowe</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zgony, zaburzenia połykania, zapalenie płuc, zachłystowe zapalenie płuc</p> <p><b>Metodyka:</b> raporty badań zawierające dane liczbowe z randomizowanych badań klinicznych porównujących miglustat z leczeniem standardowym (objawowym) jak również nierandomizowanych badań dostarczających dodatkowe dane na temat leczenia miglustatem chorych z NP-C, odrzucono raporty oparte na badaniach przedklinicznych lub duplikaty raportów wcześniej opublikowanych zestawów danych</p> <p><b>Inne:</b> publikacje w języku angielskim</p>	<p><b>Włączone badania:</b> badania randomizowane, nierandomizowane, obserwacyjne, kohortowe</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Badania niniejszego przeglądu oparte na systematycznej i statystycznej analizie literatury wskazują, że długość życia u pacjentów z NP-C otrzymujących terapię miglustatem może być dłuższa w porównaniu do nieleczonych pacjentów, i że efekt ten jest prawdopodobnie związany z korzystnym wpływem miglustatu na funkcje połykania.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Opublikowane dane wskazują, że zapalenie płuc jest najczęstszą przyczyną zgonów w chorobach neurodegeneracyjnych, w tym NP-C, i że zaburzenia połykania można wiarygodnie uznać za czynnik ryzyka zgonu. Wykazano, że miglustat stabilizuje objawy neurologiczne w NP-C. Korzystny wpływ miglustatu na funkcje połykania odnotowano w wielu wcześniej opublikowanych badaniach na podstawie oceny klinicznej. Ze względu na bardzo zmienny charakter tej choroby oraz ograniczoną ilość danych publikowanych, wymagane są dane z obserwacji długoterminowych, aby potwierdzić ten efekt.</p>

\*) Płąsawica Huntingtona, choroba Parkinsona, stwardnienie boczne zanikowe, stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera, otępienie czołowo-skroniowe, choroba Wilsona, zanik oliwkowo-mostowo-mózdkowy, postępujące porażenie nadjądrowe, neuroferrytinopatia, choroby neuronu ruchowego, choroby nerwowo-mięśniowe i epilepsja

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Poniższe cytaty pochodzą z analizy klinicznej Wnioskodawcy:

„Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [Wytyczne AOTM 2010] oraz aktualnym rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [Rozporządzenie MZ 2012]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. Health Technology Assessment) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce. Prezentowana analiza zawiera następujące elementy: 1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [Higgins 2011]; 2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych; 3. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach: 1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS (...). 2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych. (...) 3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników (...). 4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy (...). 5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu (...). 6. Analiza jakościowa (...). 7. Analiza ilościowa (...). 8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [Moher 1999] (...). 9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych (...). 10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [GRADE 2004] (...).

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono: · Randomizowane badania kliniczne w populacji pacjentów z chorobą Gauchera; · Badania obserwacyjne (w obu wskazaniach); · Dane z rejestrów np. PSUR, analizy retrospektywne, badania postmarketingowe; · Opisy i serie przypadków (*case series, case reports*) (w populacji pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C).”

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

###### **Badania wtórne:**

„Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (Medical Subject Headings) i Emtree (Elsevier's Life Science Thesaurus) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów. W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby: elektroniczne bazy danych: Cochrane Library – bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment; · CRD (Center for Reviews and Dissemination), złożoną z: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects); NHS EED (NHS Economic Evaluation Database); Health Technology Assessment (HTA) Database; Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane: przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*); inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*). (...) Kryteria włączenia przeglądów systematycznych do dyskusji były zbieżne z kryteriami sformułowanymi w oparciu o PICO. W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.”

Wyszukiwanie przez Wnioskodawcę zakończono 02.10.2012. Analitycy Agencji odnaleźli przegląd systematyczny (Walterfang 2012) spełniający kryteria włączenia do analizy, który ukazał się 06.10.2012, a więc po dacie zakończenia wyszukiwania przez firmę sporządzającą raport HTA Wnioskodawcy.

### **Badania pierwotne:**

"W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. (...) Przeszukano następujące zasoby: elektroniczne bazy danych: Medline przez PubMed; Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz); EMBASE; serwisy internetowe: NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence); SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering); NCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment); CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health); INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), rejestry badań klinicznych: <http://www.clinicaltrial.gov>. (...) Przeszukiwanie baz głównych oraz rejestru badań nieopublikowanych przeprowadzono w dniu 2 października 2012."

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

#### **Pytanie kliniczne**

Celem raportu jest odpowiedź na pytanie: czy miglustat w dawce 200 mg przyjmowany 3 razy dziennie jest skuteczniejszy i posiada „zbliżony” profil bezpieczeństwa w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u dorosłych pacjentów oraz dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C w porównaniu z terapią standardową?

**Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	pacjenci dorośli oraz dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C	Nieadekwatna populacja; niezgodna z ChPL	
<b>Interwencja</b>	Dorośli i młodzież >12 r. ż.: miglustat 200 mg trzy razy na dobę Dzieci i młodzież <12 r. ż. dawka dostosowana w zależności od powierzchni ciała	Nieadekwatna interwencja;	
<b>Komparatory</b>	opieka standardowa stosowana w przypadku choroby Niemann-Picka typu C	-	
<b>Punkty końcowe</b>	HSEM*; zdolność połykania; ostrość słuchu; zdolność poruszania się; funkcje poznawcze; jakość życia; działania niepożądane	Nieadekwatne punkty końcowe: badania, w których skupiano się na ocenie farmakokinetyki lub/i farmakodynamiki leku;	
<b>Typ badań</b>	randomizowane badania kliniczne, bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną miglustatu i terapii standardowej stosowanej w leczeniu objawów choroby Niemann-Picka typu C;	Inne niż randomizowane badania kliniczne; Publikacje prezentowane w formie abstraktów oraz posterów konferencyjnych	
<b>Inne kryteria</b>	brak		

\* HSEM: poziomy ruch sakadowy gałek ocznych (*horizontal saccadic eye movement*)

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Dowody naukowe skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badania **OGT918-007**, składającego się z kilku faz:

#### Pacjenci ≥ 12 roku życia

1. 12-miesięcznej randomizowanej, kontrolowanej, otwartej fazy: miglustat: N=20, terapia standardowa: N=9 (Patterson 2007);
2. 12-miesięcznej fazy rozszerzonej, prospektywnej, niekontrolowanej: N=27 (Wraith 2010);
3. 24-miesięcznej dalszej fazy rozszerzonej, trwającej do 48 miesięcy od rozpoczęcia badania: N=16 (Wraith 2010)

---

Pacjenci 4-11 lat

1. 12-miesięcznej otwartej, niekontrolowanej fazy: N=12 (Patterson 2007, Patterson 2010);
2. 12-miesięcznej otwartej, prospektywnej fazy rozszerzonej: N= 10 (Patterson 2010);
3. kontynuacji fazy rozszerzonej (Patterson 2010).

Jako źródło dowodów skuteczności praktycznej wskazano badania **Pineda 2009b**, **Pineda 2010**, **Heron 2012**.

Odnaleziono również wstępne wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii miglustatem pochodzące z wymaganego przez EMA programu monitorującego pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Zavesca - kompleksowego planu obserwacji (Post-Marketing Surveillance Plan) prowadzonego w 11 krajach europejskich (**Wraith 2008**, **Pineda 2009a** – doniesienia konferencyjne) oraz wstępne wyniki pochodzące z europejskiego rejestru chorych na NPC zainicjowanego we wrześniu 2009 (**Pineda 2010** – doniesienie konferencyjne). Abstrakty konferencyjne nie były włączane przez wnioskodawcę do przeglądu, lecz ze względu na stosunkowo niewielką ilość danych, analitycy Agencji zdecydowali włączyć wymienione abstrakty do analizy jako źródło dodatkowych informacji dotyczących preparatu Zavesca.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>OGT918-007</b> (Core phase: Patterson 2007, , extention phase: Wraith 2010, Patterson 2010)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Actelion Pharmaceutical, Allschwill, Switzerland.</p>	<p><b>Badanie eksperymentalne randomizowane, typu open label (core phase), prospektywne niekontrolowane (extention phase)</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji (core phase):</b> blokowa</p> <p><b>Zaślepienie (core phase):</b> tylko wobec osób oceniających wyniki dla punktu końcowego HSEM-<math>\alpha</math></p> <p><b>Opis utraty chorych z badania (core phase, extention phase):</b> tak</p> <p><b>Skala Jadad (core phase):</b> 3/5</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT (core phase):</b> Zasada ITT nie została zastosowana w analizie skuteczności klinicznej</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM (core phase):</b> IIA</p> <p><b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków (core phase):</b> 2</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 miesięcy (core phase), do 24 miesięcy (extention phase), do 66 miesięcy (kontynuacja extention phase)</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy (core phase):</b> superiority.</p>	<p><b>Miglustat:</b> core phase, extention phase: dorośli 200 mg p.o. 3 razy na dobę, dzieci: dawka dostosowana do powierzchni ciała (inne leki towarzyszące w standardowych wskazaniach)</p> <p><b>Opieka standardowa core phase:</b> (farmakoterapia, terapia fizykalna, mowy i zajęciowa zalecona w zaakceptowanych wskazaniach u każdego pacjenta przez jej/jego pediatrę pierwszego kontaktu lub neurologa (inne leki towarzyszące w standardowych wskazaniach)</p>	<p>Core phase:</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku 12 lat i starsi, pacjenci pediatryczni<sup>a</sup>;</li> <li>• Pacjenci z chorobą Niemann-Picka potwierdzoną przez obniżoną estryfikację cholesterolu oraz nieprawidłowe barwienie filipiną w hodowanych fibroblastach, którzy byli zdolni współpracować podczas badań fizykalnych i innych testów.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istotna klinicznie biegunka (więcej niż 3 płynne stolce w ciągu dnia przez ponad 7 dni) występująca bez określonej przyczyny w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>• Istotne zaburzenia żołądkowo-jelitowe;</li> <li>• Inne choroby współistniejące.</li> </ul> <p>Extention phase:</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ukończenie fazy wstępnej badania (core phase)</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>core phase 12 mies.: miglustat: &lt;12 r. ż.: 12; ≥12 r. ż.: 20; opieka standardowa: ≥ 12 r.ż.: 9;</p> <p>extention phase do 24 mies.: miglustat: &lt;12 r. ż.: 10; ≥12 r.ż.: 27,</p> <p>extention phase do 66 mies.: miglustat: ≥12 r.ż.: 16</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <p>HSEM <math>\alpha</math></p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <p>HSEM <math>\beta</math>, zdolność połykania, ostrość słuchu, zdolność poruszania się, funkcje poznawcze, jakość życia (skala SF-36 - dorośli, skala CHQ-PF50 - dzieci), zgony</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>działania niepożądane ogółem, poważne działania niepożądane, biegunka, zaparcia, obniżenie masy ciała, ból w nadbrzuszu, wymioty, drżenie, zaburzenia wzrostu, neuropatia obwodowa, ślinotok, infekcja wirusowa, odwodnienie, splątanie, bezsenność, letarg, zaburzenia pamięci, depresja, ból głowy, nudności, zapalenie nosogardzieli, zmęczenie, spastyczny chód, utrata apetytu, dysfagia (zaburzenia połykania), parestezja, nieprawidłowy chód, skaleczenie, uczucie ciężkości w podbrzuszu, zawroty głowy, upadek, ból kończyny, głuchota, kaszel, ataksja, opadanie powieki, zapalenie zatok, hyperrefleksja</p>

<sup>a</sup> zakres: 12 – 42 lata (miglustat), 13 – 32 lata (opieka standardowa, 4-11 lat (miglustat)



**Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Punkt końcowy	Badanie
	Patterson 2007
HSEM- $\alpha$ (alfa)	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej prędkości poziomego ruchu sakadowego gałek ocznych (zmiana współczynnika nachylenia prostej regresji), stwierdzona w 12. miesiącu badania.
HSEM- $\beta$ (beta)	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej prędkości poziomego ruchu sakadowego gałek ocznych (zmiana współczynnika przesunięcia prostej regresji), stwierdzona w 12. miesiącu badania.
Zdolność połykania	Ocena zdolności pacjentów do połykania uprzednio określonych substancji, za pomocą pięciostopniowej skali: „brak problemów z połykaniem”, „łagodne”, „umiarkowane”, „ciężkie” lub „całkowita niezdolność do połykania substancji”.
Ostrość słuchu	Ocena zdolności pacjentów do słyszenia tykającego zegarka, grzechotki ( <i>Manchester rattle</i> ) i kamertonu C <sup>1</sup> 256.
Zdolność poruszania się	Ocena ogólnej sprawności motorycznej zgodnie ze wskaźnikiem sprawności chodu ( <i>Standard Ambulation Index</i> ).
Funkcje poznawcze	Ocena zdolności poznawczych i rozpoznanie możliwych zaburzeń funkcjonalnych przy wykorzystaniu testu MMSE ( <i>Mini-Mental Status Examination</i> ).

**Tabela 15. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<b>SF-36 - kwestionariusz oceny jakości życia</b>	Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj. funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia, natomiast najniższa wartość punktowa oznacza najwyższy poziom jakości życia.	
<b>MMSE - krótka skala oceny stanu psychicznego (mini-mental status examination)</b>	Test MMSE jest zaprojektowany do ilościowej oceny potencjału poznawczego i zidentyfikowania możliwych nieprawidłowości funkcjonalnych. Maksymalna liczba punktów to 30, przy czym wyższy wynik oznacza lepszy stan umysłowy. Analizowano zmiany wartości MMSE od stanu początkowego do ostatniej dostępnej wartości. Zmiana wyniku o 2 lub więcej punktów uznawana była za istotną klinicznie.	

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Należy też zwrócić uwagę na następujące ograniczenia:

1. Wyniki pochodzą tylko z 1 próby klinicznej obejmującej niewielką liczbę pacjentów. Ponadto nie mogą być w pełni potraktowane jako istotne dowody (substantial evidence) efektywności klinicznej, chociaż wskazują na możliwe korzyści z terapii. Należy jednak wziąć pod uwagę, że ze względu na rzadkość choroby możliwości przeprowadzenia większej ilości badań i otrzymania bardziej konstruktywnych wyników są ograniczone.
2. Pewne zastrzeżenia budzi wybór sakadowego ruchu gałek ocznych (SEM) jako pierwszorzędnego punktu końcowego. EMDAC FDA sugeruje skoncentrowanie się w większym stopniu na ocenie objawów ze strony układu pokarmowego oraz ocenie neurologicznej. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm196758.pdf>

Punkt końcowy związany z połykaniem różnych substancji jest istotny przede wszystkim z uwagi na długość życia pacjentów z NP-C. Zagadnienie to omawia przegląd Walterfang 2012. Publikacja dotyczy odoskrzelowego zapalenia płuc i zachyłstowego zapalenia płuc jako przyczyny zgonów,

---

spowodowanymi wystąpieniem zaburzenia połykania w m. in. NP-C oraz potencjalnego powiązania między zaburzeniami połykania, zachłystowym zapaleniem płuc, a śmiertelnością, w celu oceny ewentualnego wpływu miglustatu na długość życia pacjenta.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analiza efektywności klinicznej wnioskodawcy jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. W analizie wnioskodawcy dostrzeżono kilka pomyłek, np. błędne odsetki pacjentów, w Tabeli 91 (str. 101), błędna wartość dla HSEM- $\beta$  (12 miesięcy) w Tabeli 93 str. 103.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

(...) Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności klinicznej miglustatu w porównaniu do opieki standardowej dla średniej zmiany prędkości poziomego ruchu sakadowego gałek ocznych (HSEM- $\alpha$  i HSEM- $\beta$ ) w badaniu OGT918-007

Publikacja	Czas obserwacji	Populacja	N	Interwencja	Różnica średnich zmian [ms/deg]			Średnia zmiana względem stanu początkowego (SE) [ms/deg]	Różnica średnich zmian [95% CI]	p
					Wartość wyjściowa	Wartość końcowa				
<b>zmiana współczynnika nachylenia prostej regresji (HSEM-<math>\alpha</math>)</b>										
Patterson 2007	12 mies.	cała badana populacja	18	miglustat	-			-0,431 (0,221)	-0,518 [-1,125; 0,089]	0,091
			8	opieka standardowa				0,074 (0,291)		
			13	miglustat				-0,485	-0,718 [-1,349; -0,088]	
			7	opieka standardowa				0,234		
Wraith 2010 <sup>a</sup>	12 mies.	cała badana populacja	21 <sup>b</sup>	miglustat	3,06 [2,09; 4,04]	Po 12 mies. <sup>d</sup>	2,87 [2,03; 3,71]	-		
	24 mies.		15 <sup>c</sup>	miglustat	3,04 [1,74; 4,34]	Po 12 mies. <sup>d</sup>	2,57 [1,65; 3,49]			
						Po 24 mies. <sup>d</sup>	3,24 [1,22; 5,31]			
Patterson 2007	12 mies.	4 – 11 r.ż.	12	miglustat	-		-0,465 (0,127)	nd	nd	
Patterson 2010	24 mies.		9	miglustat	2,181 [1,3; 3,0]	Po 12 mies. <sup>d</sup>	1,692 [1,0; 2,4]	-		
						Po 24 mies. <sup>d</sup>	2,106 [1,3; 2,9]	-		
<b>zmiana współczynnika przesunięcia prostej regresji (HSEM-<math>\beta</math>)</b>										
Patterson 2007	12 mies.	cała badana populacja	18	miglustat	-			bd	-0,722 [-7,781; 6,337]	0,834
			8	opieka standardowa				bd		
Wraith 2010 <sup>a</sup>	12 mies.	cała badana populacja	21 <sup>b</sup>	miglustat	22,42 [17,47; 27,38]	Po 12 mies. <sup>d</sup>	25,95 [20,09; 31,81]	-		
	24 mies.		15 <sup>c</sup>	miglustat	19,51 [13,81; 25,20]	Po 12 mies. <sup>d</sup>	24,85 [17,75; 31,94]	-		
						Po 24 mies. <sup>d</sup>	22,98 [17,24; 28,73]			
Patterson 2010	24 mies.	4 – 11 r.ż.	9	miglustat	28,96 [13,9; 44,0]	Po 12 mies. <sup>d</sup>	33,66 [18,3; 49,0]	-		
					Po 24 mies. <sup>d</sup>	33,47 [17,9; 49,1]				

<sup>a</sup> otwarta, niekontrolowana, rozszerzona faza badania RCT opisanego w publikacji Patterson 2007, do której weszli wszyscy pacjenci, którzy ukończyli wcześniejszą próbę; <sup>b</sup> z 21 pacjentów przyjmujących miglustat, 17 pacjentów otrzymywało go również we wcześniejszym badaniu RCT; <sup>c</sup> wszystkich 15 pacjentów przyjmujących miglustat otrzymywało go również we wcześniejszym badaniu RCT; <sup>d</sup> spadek wartości oznacza poprawę

W randomizowanej fazie badania OGT918-007 (Patterson 2007) po 12 miesiącach obserwacji u pacjentów **od 12 roku życia w subpopulacji nie stosującej benzodiazepiny** zaobserwowano statystycznie istotną poprawę dla punktu końcowego poziomy ruch sakadowy gałek ocznych – **zmniejszenie współczynnika nachylenia prostej regresji (HSEM- $\alpha$ )** w grupie przyjmującej miglustat względem grupy poddanej opiece standardowej. **Nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian** współczynników nachylenia prostej regresji (HSEM- $\alpha$ ) oraz przesunięcia prostej regresji (HSEM- $\beta$ ) **przy uwzględnieniu całej badanej populacji** (bez wyłączenia pacjentów stosujących benzodiazepinę).

W rozszerzonej fazie badania OGT918-007 (Wraith 2010) po kolejnych 12 mies. obserwacji u pacjentów **od 12 roku życia** (zarówno tych, którzy brali miglustat od początku badania, a więc przez 2 lata, jak i tych, którzy zaczęli go brać dopiero w fazie rozszerzonej badania, a więc przez 1 rok) dla punktu końcowego poziomy ruch sakadowy gałek ocznych **zaobserwowano nieznaczną poprawę** dla jednego z dwóch ocenianych parametrów, tj. **zmniejszenie współczynnika nachylenia prostej regresji (HSEM- $\alpha$ )** względem stanu wyjściowego, **natomiast nieznaczące pogorszenie** w przypadku drugiego ocenianego parametru, tj. wzrost współczynnika **przesunięcia prostej regresji (HSEM- $\beta$ )**.

W kontynuacji fazy rozszerzonej badania OGT918-007 (Wraith 2010) po dalszych 12 mies. obserwacji u pacjentów **od 12 roku życia** (zarówno tych, którzy brali miglustat od początku badania, a więc łącznie przez 3 lata, jak i tych, którzy zaczęli go brać dopiero w fazie rozszerzonej badania, a więc łącznie przez 2 lata) **zaobserwowano wzrost tych wartości względem stanu wyjściowego: HSEM- $\alpha$  średnio o 7,6%** (co według autorów badania zostało określone jako **stabilizacja** choroby), **HSEM- $\beta$  średnio o 27,4%** (co według autorów badania oznacza **nieznaczące pogorszenie** choroby). Nie określano istotności statystycznej zaobserwowanych zmian, natomiast zwrócono uwagę na nakładanie się przedziałów ufności dla średnich wartości w poszczególnych punktach czasu.

W rozszerzonej fazie badania OGT918-007 (Patterson 2010) po 24 mies. obserwacji u pacjentów **poniżej 12 roku życia** przyjmujących miglustat zaobserwowano **stabilizację** sakadowego ruchu gałek ocznych.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności klinicznej miglustatu w porównaniu do opieki standardowej, odsetek pacjentów, u których nie występowały problemy z połykaniem w badaniu OGT918-007**

Publikacja	Czas obserwacji	Populacja	N	Interwencja	Połykana substancja	Brak problemów z połykaniem, odsetek pacjentów [%]		p
						Wizyta początkowa	Wizyta końcowa	
Patterson 2007	12 mies.	≥ 12 r.ż.	20	miglustat	5 ml wody	60	85	bd
			8	opieka standardowa		75	75	
Wraith 2010 <sup>a</sup>	12mies.		21 <sup>b</sup>	miglustat		-	85,7 <sup>d</sup>	-
	24 mies.		14 <sup>c</sup>	miglustat		-	92,9 <sup>d</sup>	-
Patterson 2007	12 mies.		20	miglustat	1 łyżeczka puree	85	95	bd
				8		opieka standardowa	88	
Wraith 2010 <sup>a</sup>	12 mies.		21 <sup>b</sup>	miglustat		-	85,7 <sup>d</sup>	-
	24 mies.		14 <sup>c</sup>	miglustat		-	85,7 <sup>d</sup>	-
Patterson 2007	12 mies.		20	miglustat	1 łyżeczka miękkich kawałków	80	80	bd
				8		opieka standardowa	75	
Wraith 2010 <sup>a</sup>	12 mies.		21 <sup>b</sup>	miglustat		-	85,7 <sup>d</sup>	-
	24 mies.		14 <sup>c</sup>	miglustat		-	78,6 <sup>d</sup>	-
Patterson 2007	12 mies.	20	miglustat	1/3 ciastka	65	85	<b>0,044</b>	
			8		opieka standardowa	75		63
Wraith 2010 <sup>a</sup>	12 mies.	21 <sup>b</sup>	miglustat		-	85,7 <sup>d</sup>	-	
	24mies.	14 <sup>c</sup>	miglustat		-	85,7 <sup>d</sup>	-	

<sup>a</sup> otwarta, niekontrolowana, rozszerzona faza badania RCT opisanego w publikacji Patterson 2007, do której weszli wszyscy pacjenci, którzy ukończyli wcześniejszą próbę kliniczną (wg publikacji Wraith 2010 miglustat podawano wszystkim pacjentom, niezależnie od tego, czy przyjmowali go w poprzedzającym badaniu RCT – Patterson 2007)

<sup>b</sup> z 21 pacjentów przyjmujących miglustat, 17 pacjentów otrzymywało go również we wcześniejszym badaniu RCT

<sup>c</sup> dane dostępne dla 14 z 15 pacjentów z 2-letnim okresem obserwacji, wszystkich 15 pacjentów przyjmujących miglustat otrzymywało go również we wcześniejszym badaniu RCT

<sup>d</sup> pacjenci, u których stwierdzono poprawę/stabilizację zdolności połykania na końcu badania

W randomizowanej fazie badania OGT918-007 (Patterson 2007) po 12 miesiącach obserwacji u **pacjentów od 12 roku życia**, w grupie przyjmującej miglustat w porównaniu do grupy poddanej opiece standardowej, zaobserwowano statystycznie istotny **wyższy odsetek pacjentów, u których nie występowały problemy z połykaniem 1/3 ciastka** po 12 miesiącach badania.

W rozszerzonej fazie badania OGT918-007 (Wraith 2010) po kolejnych 12 mies. obserwacji u pacjentów **od 12 roku życia** (zarówno tych, którzy brali miglustat od początku badania, a więc przez 2 lata, jak i tych, którzy zaczęli go brać dopiero w fazie rozszerzonej badania, a więc przez 1 rok) **poprawę** lub **stabilizację** umiejętności połykania względem stanu wyjściowego zaobserwowano u **85,7%** pacjentów, niezależnie od połykanej substancji.

W kontynuacji fazy rozszerzonej badania OGT918-007 (Wraith 2010) po dalszych 12 mies. obserwacji u pacjentów **od 12 roku życia** (zarówno tych, którzy brali miglustat od początku badania, a więc łącznie przez 3 lata, jak i tych, którzy zaczęli go brać dopiero w fazie rozszerzonej badania, a więc łącznie przez 2 lata) **poprawa** lub **stabilizacja** umiejętności połykania występowała u **78,6 do 92,9%** w zależności od połykanej substancji.

W rozszerzonej fazie badania OGT918-007 (Patterson 2010) po 24 miesiącach terapii u 8 z 10 pacjentów **poniżej 12 roku** życia przyjmujących miglustat **nie zaobserwowano zmian** w zdolności połykania 1/3 ciastka. U 1 pacjenta nastąpiło **pogorszenie**, a u jednego – **poprawa**. U 8 z 10 pacjentów odnotowano **stabilizację** choroby.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności klinicznej miglustatu w porównaniu do opieki standardowej, odsetek pacjentów z normalną ostrością słuchu w badaniu OGT918-007, czas obserwacji 12 mies.**

Badanie	Populacja	N	Interwencja	Ucho	Normalna ostrość słuchu, odsetek pacjentów [%]		p
					Wizyta początkowa	Wizyta końcowa	
Patterson 2007	≥ 12 r.ż.	20	miglustat	prawe	75	80	bd
				lewe	80	85	
		9	opieka standardowa	prawe	100	78 <sup>a</sup>	
				lewe	100		

<sup>a</sup> nie określono, dla którego ucha

W randomizowanej fazie badania OGT918-007 (Patterson 2007) po 12 miesiącach obserwacji u **pacjentów od 12 roku życia** w grupie przyjmującej miglustat w czasie wizyty początkowej **ostrość słuchu była prawidłowa** u 15 z 20 osób w przypadku ucha prawego, i u 16 z 20 osób w przypadku ucha lewego. **Wartości te wzrosły** odpowiednio do 16 i 17 osób w czasie wizyty końcowej. W grupie otrzymującej opiekę standardową początkowo prawidłową ostrość słuchu miało wszystkich 9 pacjentów, natomiast w trakcie wizyty końcowej - 7 pacjentów.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności klinicznej miglustatu w porównaniu do opieki standardowej dla średniej zmiany wartości wskaźnika (upośledzenia) sprawności poruszania się (SAI) w badaniu OGT918-007**

Publikacja	Czas obserwacji	Populacja	N	Interwencja	SAI				p
					Średnia różnica leczenia [95%CI]		Średnia zmiana względem stanu początkowego (SD) <sup>a</sup>	Różnica średnich zmian [95%CI]	
					Wartość wyjściowa	Wartość końcowa			
Patterson 2007	12 mies.	≥ 12 r.ż.	20	miglustat	-		0,2 (0,7)	-0,715 [-1,438; 0,007]	0,052
			9	opieka standardowa			0,7 (0,9)		
Wraith 2010 <sup>b</sup>	12 mies.	≥ 12 r.ż.	21 <sup>d</sup>	miglustat	2,38 [1,59; 3,18]	Po 12 mies. 2,57 [1,61; 3,53]	-	-	-
	24 mies.		15 <sup>e</sup>	miglustat	2,13 [1,51; 2,76]	Po 12 mies. 2,20 [1,47; 2,93]	-	-	-
				Po 24 mies. 2,40 [1,49; 3,31]					

Publikacja	Czas obserwacji	Populacja	N	Interwencja	SAI				p	
					Średnia różnica leczenia [95%CI]		Średnia zmiana względem stanu początkowego (SD) <sup>a</sup>	Różnica średnich zmian [95%CI]		
					Wartość wyjściowa	Wartość końcowa				
Patterson 2007 <sup>c</sup>	12 mies.	< 12 r.ż.	10	miglustat	-		0,3 (0,7)	0,4 [-0,1; 0,8]	0,104	
Patterson 2010	24 mies.		10	miglustat	2,0 [0,7; 3,3]	Po 12 mies.	2,3 [0,6; 4,0]	-	-	-
						Po 24 mies.	2,6 [0,7; 4,5]	-	-	-

<sup>a</sup> w grupie przyjmującej miglustat wyjściowa wartość SAI była wyższa niż w grupie poddanej opiece standardowej (2,4 vs 0,9)

<sup>b</sup> otwarta, niekontrolowana, rozszerzona faza badania RCT opisanego w publikacji Patterson 2007, do której weszli wszyscy pacjenci, którzy ukończyli wcześniejszą próbę kliniczną (w badaniu Wraith 2010 miglustat podawano wszystkim pacjentom, niezależnie od tego, czy przyjmowali go w poprzedzającym badaniu RCT – Patterson 2007)

<sup>c</sup> dane zaczerpnięte z dokumentu FDA "Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) to evaluate ZAVESCA (miglustat) for the treatment of progressive neurological manifestations in adult and pediatric patients with Niemann-Pick type C disease" 2012

<sup>d</sup> z 21 pacjentów przyjmujących miglustat, 17 pacjentów otrzymywało go również we wcześniejszym badaniu RCT

<sup>e</sup> wszystkich 15 pacjentów przyjmujących miglustat otrzymywało go również we wcześniejszym badaniu RCT

W randomizowanej fazie badania OGT918-007 (Patterson 2007) po 12 miesiącach obserwacji u pacjentów **od 12 roku życia** różnica zaobserwowana w zmianie **wartości wskaźnika (upośledzenia) poruszania się (SAI)** zaobserwowana na korzyść grupy przyjmującej miglustat względem grupy poddanej opiece standardowej **nie była istotna statystycznie**.

W rozszerzonej fazie badania OGT918-007 (Wraith 2010) po kolejnych 12 mies. obserwacji u pacjentów **od 12 roku życia** (zarówno tych, którzy brali miglustat od początku badania, a więc przez 2 lata, jak i tych, którzy zaczęli go brać dopiero w fazie rozszerzonej badania, a więc przez 1 rok) oraz w kontynuacji fazy rozszerzonej badania OGT918-007 (Wraith 2010) po dalszych 12 mies. obserwacji (zarówno u pacjentów, którzy brali miglustat od początku badania, a więc łącznie przez 3 lata, jak i tych, którzy zaczęli go brać dopiero w fazie rozszerzonej badania, a więc łącznie przez 2 lata) zaobserwowano **nieznaczny wzrost wartości wskaźnika upośledzenia sprawności poruszania się (SAI)** względem stanu wyjściowego. Nie określano istotności statystycznej zaobserwowanych zmian.

W rozszerzonej fazie badania OGT918-007 (Patterson 2010) po 24 miesiącach terapii u 8 z 10 pacjentów **poniżej 12 roku** życia przyjmujących miglustat zaobserwowano **stabilizację** poruszania się.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności klinicznej miglustatu w porównaniu do opieki standardowej - średnia zmiana wartości MMSE<sup>a</sup> i odsetek pacjentów ze średnią zmianą MMSE  $\geq 2$ , w badaniu OGT918-007**

Publikacja	Czas obserwacji	Populacja	N	Interwencja	Średnia wartość MMSE <sup>a</sup> [95%CI]		Zmiana wartości MMSE <sup>a</sup>			Zmiana wartości MMSE <sup>a</sup> $\geq 2$ pkt	
					początkowa	Końcowa	Względem stanu początkowego (SD)	różnica średnich zmian [95%CI]	p	[%] pacjentów	OR [95% CI]
Patterson 2007	12 mies.		19	miglustat	-	-	1,2 (2,5)	-1,5 [-0,559; 3,559] <sup>b</sup>	0,165	58	4,81 [0,63; 56,33]
			9	opieka standardowa	-	-	-0,3 (2,8)			22	
Wraith 2010 <sup>f</sup>	12 mies.	$\geq 12$ r.ż.	18 <sup>c,d</sup>	miglustat	22,94 [20,28; 25,61]	Po 12 mies.	24,06 [21,18; 26,93]	-	-	-	-
	24 mies.		6 <sup>e</sup>	miglustat	19,50 [12,21; 26,79]	Po 12 mies.	21,17 [13,94; 28,39]	-	-	-	-
						Po 24 mies.	19,33 [9,98; 28,69]				

<sup>a</sup>MMSE – (ang. *Mini-Mental Status Examination*) skala oceny stanu psychicznego służąca do oceny funkcji poznawczych. Maksymalna liczba punktów to 30, wyższy wynik oznacza lepszy stan umysłowy. Zmiana wyniku  $\geq 2$  punkty uznawana była za istotną klinicznie. Wartości liczbowe testu interpretowane są następująco: 30-27 = wynik prawidłowy, 26-24 = zaburzenia poznawcze bez otępienia, 23-19 = otępienie lekkiego stopnia, 18-11 = otępienie średniego stopnia, i 10-0 = otępienie głębokie.

<sup>b</sup> wartość obliczona przez autorów analizy wnioskodawcy na podstawie danych z publikacji źródłowej

<sup>c</sup> wartość odnaleziona przez analityka Agencji

<sup>d</sup> dane dostępne dla 18 z 21 pacjentów z 2-letnim okresem obserwacji, z 21 pacjentów przyjmujących miglustat, 17 pacjentów otrzymywało go również we wcześniejszym badaniu RCT, nie podano ilu z tych pacjentów znalazło się w grupie 18 osób z dostępnymi danymi odnośnie wartości poznawczych

<sup>e</sup> dane dostępne dla 6 z 15 pacjentów z 2-letnim okresem obserwacji, wszystkich 15 pacjentów przyjmujących miglustat otrzymywało go również we wcześniejszym badaniu RCT

<sup>f</sup> otwarta, niekontrolowana, rozszerzona faza badania RCT opisanego w publikacji Patterson 2007, do której weszli wszyscy pacjenci, którzy ukończyli wcześniejszą próbę kliniczną (w badaniu Wraith 2010 miglustat podawano wszystkim pacjentom, niezależnie od tego, czy przyjmowali go w poprzedzającym badaniu RCT – Patterson 2007)

W randomizowanej fazie badania OGT918-007 (Patterson 2007) po 12 miesiącach obserwacji u pacjentów **od 12 roku życia** w grupie przyjmującej miglustat zaobserwowano **wyższy odsetek pacjentów ze zmianą  $\geq 2$  punkty w skali MMSE oceniającej funkcje poznawcze**, brak danych odnośnie istotności statystycznej. **Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w średniej zmianie wartości MMSE.**

W rozszerzonej fazie badania OGT918-007 (Wraith 2010) po kolejnych 12 mies. obserwacji u pacjentów **od 12 roku życia** (zarówno tych, którzy brali miglustat od początku badania, a więc przez 2 lata, jak i tych, którzy zaczęli go brać dopiero w fazie rozszerzonej badania, a więc przez 1 rok) przy ocenie funkcji poznawczych zaobserwowano **nieznaczny (kilkuprocentowy) wzrost punktacji w skali MMSE** względem stanu wyjściowego, natomiast w kontynuacji fazy rozszerzonej badania OGT918-007 (Wraith 2010) po dalszych 12 mies. obserwacji u pacjentów **od 12 roku życia** (zarówno tych, którzy brali miglustat od początku badania, a więc łącznie przez 3 lata, jak i tych, którzy zaczęli go brać dopiero w fazie rozszerzonej badania, a więc łącznie przez 2 lata) - **jego powrót do wartości wyjściowej** (co według autorów badania zostało określone jako **stabilizacja** choroby). Nie określano istotności statystycznej zaobserwowanych zmian.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności klinicznej miglustatu w porównaniu do opieki standardowej – ocena jakości życia, badanie OGT918-007, czas obserwacji 12 mies.**

Badanie	Populacja	Składowe skali SF-36	N	Interwencja	Wartość wyjściowa liczby punktów w skali SF-36	Średnia zmiana w liczbie punktów w skali SF-36 w stosunku do wartości wyjściowej (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)
Patterson 2007	$\geq 14$ r.ż.	Funkcjonowanie fizyczne	17	miglustat	60,3 (34,5)	-2,9 (31,1)	-5,4 (-29,09; 18,29)
			8	opieka standardowa	81,3 (24,6)	2,5 (20,0)	
		Ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego	17	miglustat	75,0 (35,4)	-7,8 (43,7)	4,7 (-30,05; 39,45)
			8	opieka standardowa	87,5 (26,7)	-12,5 (35,4)	
		Odczuwanie bólu	17	miglustat	77,7 (23,1)	6,7 (15,4)	13,3 (-1,52; 28,12)
			8	opieka standardowa	90,0 (17,0)	-6,6 (21,9)	
		Ogólne poczucie zdrowia	17	miglustat	53,7 (26,4)	9,4 (18,1)	12 (-3,26; 27,26)
			7	opieka standardowa	71,7 (19,5)	-2,6 (15,1)	
		Witalność	17	miglustat	54,4 (25,7)	-0,9 (21,4)	0,6 (-15,86; 17,06)
			8	opieka standardowa	62,5 (16,5)	-1,5 (14,6)	
		Funkcjonowanie społeczne	17	miglustat	76,5 (27,9)	1,5 (26,5)	7,8 (-13,66; 29,26)
			8	opieka standardowa	89,1 (14,1)	-6,3 (23,2)	
		Funkcjonowanie emocjonalne	17	miglustat	74,5 (36,4)	-7,8 (61,8)	-28,6 (-75,64; 18,44)
			8	opieka standardowa	75,0 (38,8)	20,8 (39,6)	
		Zdrowie psychiczne	17	miglustat	66,4 (22,8)	4,4 (21,1)	7,4 (-8,96; 23,76)
			8	opieka standardowa	80,5 (12,6)	-3,0 (15,1)	
		Komponenty fizyczne	17	miglustat	44 (11,2)	0,6 (6,0)	4,2 (-1,18; 9,58)
			7	opieka standardowa	51,2 (6,5)	-3,6 (6,4)	
		Komponenty psychiczne	17	miglustat	48,1 (12,7)	0,5 (12,4)	-2 (-12,11; 8,11)
			7	opieka standardowa	49,9 (7,2)	2,5 (8,6)	

Wartość wyjściowa omawianych komponentów skali SF-36 była wyższa w grupie pacjentów otrzymujących opiekę standardową. Przeprowadzona analiza statystyczna **nie wykazała znamienych statystycznie różnic** średnich zmian w liczbie punktów poszczególnych komponentów skali SF-36 pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

#### Wyniki analizy skuteczności praktycznej

Odnaleziono 2 międzynarodowe retrospektywne badania z udziałem osób z chorobą Niemann-Picka typu C: Pineda 2009b, Pineda 2010 (Survey I; Survey II) oraz Heron 2012. Ponadto dla badania Pineda 2009b przedstawiono dodatkowo dane zawarte w raporcie końcowym dla tego badania, który został udostępniony przez firmę Actelion Pharma Polska Sp z o. o.



### Pineda 2009b

Publikacja *Pineda 2009b (Survey I)* dotyczy międzynarodowego, wielośrodkowego, retrospektywnego, kohortowego badania klinicznego, do którego włączono 66 pacjentów z chorobą NP-C, którzy otrzymywali wcześniej lub w trakcie badania miglustat (również poza badaniami klinicznymi).

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności praktycznej miglustatu, Odsetki pacjentów, u których stwierdzono poprawę/stabilizację  $\geq 3$  parametrów po zakończeniu leczenia, z uwzględnieniem grup wiekowych (*Pineda 2009b-Survey I*)**

Grupa wiekowa	N	Poprawa/stabilizacja $\geq 3$ parametrów <sup>a</sup> po zakończeniu leczenia [%]
<6 lat	26	65,4
6-11 lat	17	70,6
$\geq 12$ lat	22	90,9
Ogółem	65	75,4

<sup>a</sup> Zdolność poruszania się, Zdolność wykonywania zadań manualnych, Artykulacja mowy, Zdolność polykania

U 75% pacjentów z postępującą neurologiczną manifestacją choroby w momencie rozpoczęcia leczenia, po zakończeniu terapii stwierdzono poprawę lub stabilizację, w co najmniej 3 z 4 analizowanych parametrów.

W materiałach wnioskodawcy oceniono jakość życia u pacjentów z NP-C. Próba kliniczna *Survey II* była międzynarodowym, wielośrodkowym (liczba ośrodków: 7), retrospektywnym badaniem przeprowadzonym w celu potwierdzenia wyników uzyskanych podczas badania *Survey I*. Celem badania była retrospektywna ocena naturalnego przebiegu choroby oraz, gdzie to możliwe, porównanie go ze zmianami stopnia progresji zaburzeń neurologicznych po leczeniu miglustatem, podobnie jak było to analizowane w badaniu *Survey I*. Dane uzyskano od 57 pacjentów (35 pediatrycznych i 22 dorosłych/młodocianych). Dane te zawierały wyniki dla 19 pacjentów, którzy brali wcześniej udział w *Survey I* i byli leczeni miglustatem.

**Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności praktycznej miglustatu, progresja wartości wyniku całkowitego oraz wszystkich czterech parametrów w czasie naturalnego przebiegu choroby oraz po zakończeniu leczenia miglustatem; N=19 pacjentów (*Survey II*)**

Parametr	Punkt czasowy	Średnia (95% CI)
Zdolność poruszania się	diagnoza	0,17 (0,12; 0,22)
	3-cia wizyta	0,38 (0,29; 0,47)
	początek leczenia	0,54 (0,41; 0,67)
	po leczeniu miglustatem	0,53 (0,36; 0,69)
Zdolność wykonywania zadań manualnych	diagnoza	0,23 (0,14; 0,32)
	3-cia wizyta	0,39 (0,28; 0,49)
	początek leczenia	0,56 (0,42; 0,70)
	po leczeniu miglustatem	0,53 (0,38; 0,67)
Artykulacja mowy	diagnoza	0,21 (0,11; 0,31)
	3-cia wizyta	0,28 (0,19; 0,37)
	początek leczenia	0,36 (0,25; 0,46)
	po leczeniu miglustatem	0,34 (0,26; 0,43)
Zdolność polykania	diagnoza	0,12 (0,03; 0,21)
	3-cia wizyta	0,25 (0,11; 0,38)
	początek leczenia	0,46 (0,32; 0,59)
	po leczeniu miglustatem	0,37 (0,25; 0,49)

Parametr	Punkt czasowy	Średnia (95% CI)
Wynik całkowity	diagnoza	0,18 (0,13; 0,23)
	3-cia wizyta	0,32 (0,25; 0,40)
	początek leczenia	0,48 (0,39; 0,57)
	po leczeniu miglustatem	0,44 (0,34; 0,55)

Analiza 19 pacjentów z badania Survey II wykazała, że progresja wartości wyników oceny zdolności poruszania się, wykonywania zadań manualnych i artykulacji mowy, która była ciągła podczas naturalnego przebiegu choroby, została zahamowana po leczeniu miglustatem. Wartości oceny stopnia upośledzenia zdolności połykania, które postępowały najbardziej gwałtownie przed rozpoczęciem leczenia, uległy obniżeniu po zakończeniu terapii, wskazując na częściowe przywrócenie zdolności połykania.

### Pineda 2010

W badaniu oceniano skuteczność i tolerancję miglustatu u 16 objawowych pacjentów z NP-C, w porównaniu z jednym, nieleczonym pacjentem, bez neurologicznych objawów choroby.

Wszyscy pacjenci byli klasyfikowani w zależności od wieku wystąpienia pierwszych neurologicznych objawów choroby. Oceny stanu choroby dokonano za pomocą skali stopnia niepełnosprawności i funkcji poznawczych, pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) i markerów biochemicznych. Ocena za pomocą PET i skali niepełnosprawności wykazała, że objawy neurologiczne ustabilizowały się w ciągu leczenia u pacjentów z mniej zaawansowanymi objawami NP-C na początku badania. U pacjentów z wyższym stopniem zaawansowania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia, wykazano pogorszenie wyników w odniesieniu do stopnia niepełnosprawności. W odniesieniu do funkcji poznawczych wyniki pozostały względnie stabilne u pacjentów z pierwszymi objawami młodzieńczymi NP-C, natomiast u pacjentów z wyższym stopniem zaawansowania choroby na początku badania uległy pogorszeniu. Miglustat był ogólnie dobrze tolerowany, częste działania niepożądane obejmowały biegunkę i wzdęcia.

Podsumowując, **wyniki** retrospektywnego badania kohortowego (*Pineda 2009b*, *Pineda 2010*) wykazały, iż **więcej pacjentów** pozostaje w **stanie stabilnym** po leczeniu **miglustatem** biorąc pod uwagę cztery analizowane parametry (połykanie, zdolności manipulacyjne, poruszanie się, artykulacja mowy). Wyniki wskazują, że **miglustat zapewnia istotny klinicznie korzystny wpływ** na neurologiczną progresję choroby u pacjentów z NP-C. Dane z retrospektywnych badań obserwacyjnych (Survey I, Survey II) są w pełni **zgodne** z wynikami próby klinicznej OGT918-007 opisanej w publikacji *Patterson 2007*.

### Heron 2012

Prospektywne, otwarte badanie kohortowe analizowało progresję choroby oraz odpowiedź na leczenie miglustatem u pediatrycznych pacjentów z chorobą NP-C zdiagnozowanych we francuskich szpitalach. Do badania *Heron 2012* włączono 20 dzieci (11 dziewczynek i 9 chłopców). 8 pacjentów zostało sklasyfikowanych do wczesnoniemowlęcej postaci choroby, 8 do późno-niemowlęcej postaci choroby oraz 3 do młodzieńczej postaci choroby. Mediana wieku diagnozy NP-C wynosiła 1,5 roku, natomiast mediana wieku rozpoczęcia leczenia miglustatem 6 lat. Mediana czasu leczenia miglustatem wynosiła w grupie pacjentów z wczesno-niemowlęcą postacią choroby 1,3 lata, podczas gdy z późno-niemowlęcą oraz młodzieńczą postacią choroby 1 rok.

Zaobserwowano, iż leczenie miglustatem może przyczynić się do **poprawy** lub **stabilizacji** objawów neurologicznych u dzieci z późno-niemowlęcą oraz młodzieńczą postacią choroby. Nie wykazano spójności pomiędzy rzeczywistym przebiegiem choroby a wynikami badań obrazowych (MRI, TK). Wśród dzieci z wczesną-niemowlęcą postacią choroby zauważono, że lepsze efekty terapeutyczne osiągnęli pacjenci, u których leczenie miglustatem rozpoczęto w krótkim czasie od pojawienia się pierwszych objawów neurologicznych choroby. Podsumowując, konieczna staje się dalsza ocena długoterminowej skuteczności podawania miglustatu u pacjentów z wczesno-niemowlęcą postacią choroby, u których leczenie rozpoczęto w momencie pojawienia się objawów neurologicznych choroby.

Działania niepożądane obserwowano u 15 (75%) chorych, w tym: biegunka, bóle brzucha, utrata masy ciała i anoreksja. Większość działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. U 3 pacjentów przerwano leczenie miglustatem z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Trzech chorych zmarło w okresie obserwacji (1 pacjent z powodu niewydolności wątroby, 1 pacjent z powodu niewydolności oddechowej z proteinozą pęcherzyków płucnych oraz 1 pacjent z powodu zachyłowego zapalenia płuc).

---

## OPISY PRZYPADKU

Odnaleziono 10 publikacji, w których zaprezentowano wyniki opisu przypadków dotyczących wpływu miglustatu na stan pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C (dorośli oraz dzieci): 2 raporty przedstawiają przebieg leczenia u osób dorosłych (*Lachmann 2004, Galanaud 2009*) a 8 u dzieci (*Chien 2007, Paciorkowski 2008, Santos 2008, Zarowski 2010, Chien 2012, Fecarotta 2012, Di Rocco 2012, Perez-Poyato 2012*).

### **Lachmann 2004**

U pacjentki (kobieta, lat 36) zanotowano spadek poziomu glikolipidów (redukcja poziomu GM1 o 59% ± 15,2%), stopniową normalizację nieprawidłowego transportu lipidów i redukcję poziomu jego odkładania. Stan kliniczny pacjentki pozostał stabilny podczas leczenia po półrocznej terapii miglustatem.

### **Galanaud 2009**

W publikacji opisano 3 przypadki dorosłych pacjentów, u których zaobserwowano nieznaczną kliniczną poprawę lub stabilizację choroby po 24 miesiącach terapii miglustatem.

### **Chien 2007**

U pacjenta w wieku 14 lat po 6 miesiącach terapii miglustatem zaobserwowano poprawę połykania i poruszania się. U drugiego pacjenta – 9-letniego, zaobserwowano poprawę funkcji poznawczych utrzymującą się w 12 miesiącu obserwacji.

### **Paciorkowski 2008**

U 3-letniego pacjenta po roku terapii miglustatem zaobserwowano postęp demencji i zaburzeń ruchowych, pacjent utracił zdolność chodzenia między 9 a 12 miesiącem badania. Nie zaobserwowano zmian w splenomegalii, w badaniach neurologiczno-oftalmologicznych, wynikach badań laboratoryjnych. Odnotowano następujące działania niepożądane; biegunka (problem rozwiązano po kilku tygodniach), gorączka, przejściowa leukopenia, trombocytopenia.

### **Santos 2008**

U 10-letniej pacjentki po roku terapii miglustatem zaobserwowano poprawę następujących parametrów: mowa, opadanie powiek, oftalmoplegia, ataksja, hipotonia.

### **Zarowski 2010**

U 9-letniego pacjenta z NPC z katalepsją po 6 miesiącach terapii miglustatem zaobserwowano kompletne ustąpienie ataków katalepsji, remisja utrzymywała się w momencie 16-miesięcznego follow-up. Nie zaobserwowano progresji objawów neurologicznych ani splenomegalii. Zaobserwowano pewną poprawę funkcji poznawczych, oraz poprawę pod względem problemów społecznych, emocjonalnych, z koncentracją, ze wzrokiem i chodzeniem. Nie zaobserwowano znaczących działań niepożądanych.

### **Fecarotta 2012**

W długoterminowym badaniu obserwacyjnym, obejmującym 4 pacjentów pediatrycznych (w wieku 12, 9,5, 9,5 i 1 rok), przyjmujących miglustat przez 36 do 48 miesięcy, u 3 pacjentów, którzy wyjściowo wykazywali dysfagię, zaobserwowano poprawę zdolności połykania, natomiast u pacjenta z prawidłową zdolnością połykania nie zaobserwowano pogorszenia.

### **Chien 2012**

U 4/5 pacjentów (obu płci, 9-14 lat) raportowano znaczącą poprawę w zakresie funkcji ruchowych utrzymującą się w czasie podawania leku oraz funkcji poznawczych w okresie od 3-6 miesięcy od rozpoczęcia terapii, a po tym okresie następowała ich stabilizacja.

### **Perez-Poyato 2012**

U 2 z 3 pacjentów (1,5, 8,5 i 14 lat) obserwowano stabilizację w zakresie niepełnosprawności, wystąpiła przejściowa biegunka. U 1 z pacjentek obserwowano dalszą progresję w zakresie objawów neurologicznych choroby, pogarszanie się ogólnej sprawności, pojawienie się dysfagii, unieruchomienie, utraty mowy, oftalmoplegii, pacjentka zmarła w wieku 11 lat.

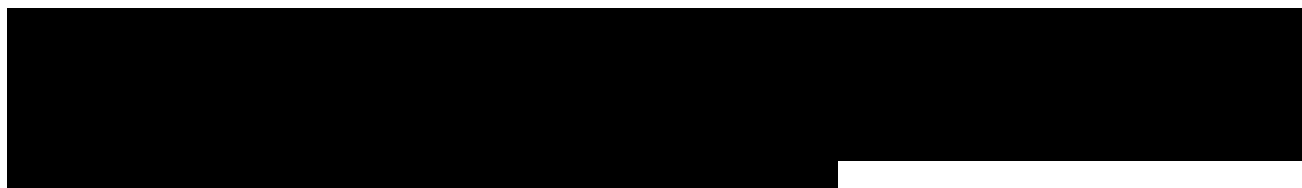
### **Di Rocco 2012**

U 2 pacjentów (7,5 roku i 7 mies.) obserwowano brak oznak upośledzenia neurologicznego. Odnotowano hepatosplenomegalię i wysoką aktywność chitotriazydazy. Nie odnotowano działań niepożądanych.

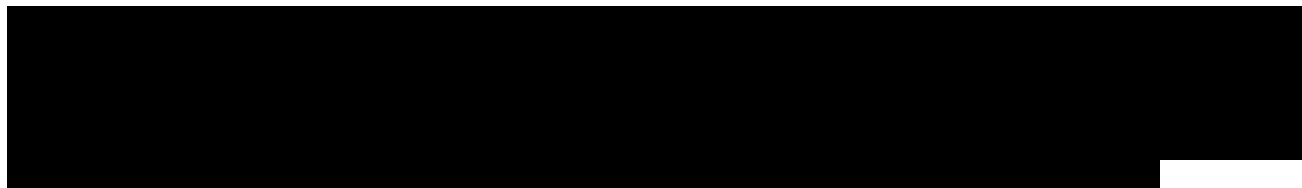
### Inne odnalezione informacje

Opisy przypadków dostarczone przez pana [REDAKTOWANE]

Pacjentka, lat 12



Pacjent, lat 13



### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Badanie OGT918-007

Tabela 24. Działania niepożądane w populacji pacjentów  $\geq 12$  roku życia, badanie OGT918-007 (dla publikacji Wraith 2010 – działania odnotowane przynajmniej u 25% pacjentów)

Publikacja	Czas obserwacji	Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów [%]		OR [95%CI]	
			miglustat N=20 (N=28 dla 24 mies.)	opieka standardowa N=9		
Patterson 2007	12 mies.	Utrata pacjentów z badania	ogółem	15	11	1,41 [0,09; 83,25]
			z powodu ADR	10	0	4,50 [0,21; 95,05]
			z innych powodów	5	5	0,42 [0,01; 37,15]
		Poważne działania niepożądane	10	0	4,50 [0,21; 95,05]	
		Zaburzenia układu żołądkowo – jelitowego	Biegunka	85	44	7,08 [0,86; 62,45]
Wraith 2010	24 mies.		89,3	-	-	
Patterson 2007	12 mies.		Wzdęcia z oddawaniem wiatrów	70	0	<b>14,98 [3,19;70,36]<sup>a</sup></b>
Wraith 2010	24 mies.		64,3	-	-	
Patterson 2007	12 mies.		Ból brzucha	50	0	<b>8,47 [1,67;43,09]<sup>a</sup></b>
Wraith 2010	24 mies.		25,0 (39,3 <sup>b</sup> )	-	-	
Patterson 2007	12 mies.		Wzdęcia	20	0	5,07 [0,54; 47,74] <sup>a</sup>
Wraith 2010	24 mies.		64,3	-	-	
Patterson 2007	12 mies.		Nudności	35	0	<b>6,33 [1,04;38,55]<sup>a</sup></b>
Wraith 2010	24 mies.		32,1	-	-	
Patterson 2007	12 mies.		Wymioty	30	0	5,84 [0,87; 39,39] <sup>a</sup>
Wraith 2010	24 mies.		32,1	-	-	
Patterson 2007	12 mies.		Dysfagia	20	44	0,31 [0,04; 2,44]
Wraith 2010	24 mies.		25,0	-	-	

Publikacja	Czas obserwacji	Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów [%]		OR [95%CI]	
			miglustat N=20 (N=28 dla 24 mies.)	opieka standardowa N=9		
Patterson 2007	12 mies.	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	25	0	5,43 [0,70; 42,02] <sup>a</sup>
			Obniżenie masy ciała	65	0	<b>12,65 [2,67; 9,85]<sup>a</sup></b>
Wraith 2010	24 mies.		75	-	-	
Patterson 2007	12 mies.	Zaburzenia Centralnego i Obwodowego Układu Nerwowego	Neuropatia obwodowa	5	11	0,42 [0,01; 37,15]
Wraith 2010	24 mies.		Ból głowy	45	33	1,64 [0,25; 12,84]
				39,3	-	-
Patterson 2007	12 mies.		Drżenie	40	22	2,33 [0,31; 27,92]
Wraith 2010	24 mies.			57,1	-	-
Patterson 2007	12 mies.		Pogorszenie drżenia	25	0	5,43 [0,70; 42,02] <sup>a</sup>
Wraith 2010	24 mies.		Bezsensowność	30	0	5,84 [0,87; 39,39] <sup>a</sup>
				32,1	-	-
Patterson 2007	12 mies.		Parestezja	20	0	5,07 [0,54; 47,74] <sup>a</sup>
Wraith 2010	24 mies.			25	-	-
Patterson 2007	12 mies.		Chód spastyczny	25	0	5,43 [0,70; 42,02] <sup>a</sup>
			Nieprawidłowy chód	0	44	<b>0,03 [0,003; 0,26]<sup>a</sup></b>
Wraith 2010	24 mies.		Depresja	20	0	5,07 [0,54; 47,74] <sup>a</sup>
			Zawroty głowy	0	33	<b>0,03 [0,002; 0,39]<sup>a</sup></b>
Patterson 2007	12 mies.		Upadki	0	22	<b>0,04 [0,002; 0,75]<sup>a</sup></b>
				25	-	-
Wraith 2010	24 mies.		Ból kończyny	0	22	<b>0,04 [0,002; 0,75]<sup>a</sup></b>
			Opadanie powiek	0	22	<b>0,04 [0,002; 0,75]<sup>a</sup></b>
			Głuchota	0	22	<b>0,04 [0,002; 0,75]<sup>a</sup></b>
Patterson 2007	12 mies.		Dystonia	25	-	-
		Zaburzenia świadomości	28,6	-	-	
		Nieprawidłowa NCV <sup>b</sup>	28,6	-	-	
Wraith 2010	24 mies.	Kaszel	25	-	-	
		Zapalenie nosogardzieli	35	33	1,08 [0,16; 8,72]	
Patterson 2007	12 mies.	Ogólne zaburzenia		42,9	-	-
Wraith 2010	24 mies.		Zmęczenie	35	0	<b>6,33 [1,04; 38,55]<sup>a</sup></b>
Patterson 2007	12 mies.			39,3	-	-
Wraith 2010	24 mies.		Zranienia	20	0	5,07 [0,54; 47,74] <sup>a</sup>
Patterson 2007	12 mies.					

<sup>a</sup> obliczony metoda Peto

<sup>b</sup> NCV – prędkość przewodzenia nerwowego (ang. nerve conduction velocity)

W randomizowanej fazie badania OGT918-007 (Patterson 2007) po **12 miesiącach** obserwacji u pacjentów **od 12 roku życia**, w grupie przyjmującej miglustat w porównaniu do grupy poddanej opiece standardowej,

zaobserwowano statystycznie istotny **wyższy odsetek pacjentów**, u których wystąpiły następujące działania niepożądane: **wzdęcia z oddawaniem wiatrów, ból brzucha, nudności, obniżenie masy ciała, zmęczenie**; natomiast **niższy odsetek pacjentów** (brak pacjentów), u których wystąpiły: **nieprawidłowy chód, zawroty głowy, upadki, ból kończyny, opadanie powiek, głuchota**.

W fazie rozszerzonej badania OGT918-007, prospektywnej, niekontrolowanej (Wraith 2010), **po 24 mies.** obserwacji u pacjentów **od 12 roku życia** najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były: **biegunka, utrata wagi, wzdęcia, drżenia**. Działaniami niepożądanymi najczęściej uznawanymi za związane z leczeniem były: biegunka, wzdęcia, ból brzucha i utrata wagi. Biegunkę odnotowano u następującego odsetka pacjentów: w czasie pierwszych 6 miesięcy terapii: 85,7% (24/28), po roku: 52,4% (11/21), po 2 latach: 41,7% (8/17), do 3 roku: 54,5% (6/11). Średnia utrata wagi wyniosła 2,81 ( $\pm 6,02$ ) kg w czasie dwóch pierwszych lat terapii, 2,76 ( $\pm 3,52$ ) kg w ciągu 4 lat terapii.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20045366>

**Tabela 25. Działania niepożądane w populacji pacjentów < 12 roku życia, badanie OGT918-007 (dla publikacji Patterson 2010 – działania odnotowane przynajmniej u 25% pacjentów)**

Publikacja	Czas obserwacji	Działanie niepożądane		Odsetek pacjentów [%] - miglustat (N=12)	
Patterson 2007	12 mies.	Utrata pacjentów z badania	ogółem	17	
			z powodu ADR	8	
			z powodu innych przyczyn	8	
		Poważne działania niepożądane		17	
Patterson 2010	24 mies.	Zaburzenia układu żołądkowo – jelitowego	Biegunka	67	
Patterson 2007	12 mies.		Wzdęcia z oddawaniem wiatrów	33	
Patterson 2010	24 mies.			33,3	
Patterson 2007	12 mies.		Wymioty	33	
Patterson 2010	24 mies.			41,7	
Patterson 2007	12 mies.		Dysfagia	25	
Patterson 2010	24 mies.			33,3	
Patterson 2010	24 mies.			Zaparcia	25
Patterson 2007	12 mies.		Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Obniżenie masy ciała	25
Patterson 2010	24 mies.				25
Patterson 2007	12 mies.	Zaburzenia Centralnego i Obwodowego Układu Nerwowego	Nieprawidłowy chód	33	
Patterson 2010	24 mies.			41,7	
Patterson 2007	12 mies.		Ataksja	25	
Patterson 2010	24 mies.			33,3	
Patterson 2010	24 mies.			Drżenie	58,3
				Dystonia	33,3
				Porażenie spojrzenia ku górze	33,3
				Ból głowy	50
				Upadki	25
				Katapleksja	25
		Głuchota		25	
		Demencja		25	
		Dyzatria		25	
		Nadwrażliwość odruchowa		25	
Zespół piramidowy	25				

Publikacja	Czas obserwacji	Działanie niepożądane		Odsetek pacjentów [%] - miglustat (N=12)
			Letarg	25
Patterson 2007	12 mies.	Ogólne zaburzenia	Zapalenie nosogardzieli	33
Patterson 2010	24 mies.			33,3
Patterson 2007	12 mies.		Zmęczenie	42
Patterson 2010	24 mies.			41,7
Patterson 2007	12 mies.		Kaszel	33
Patterson 2010	24 mies.			41,7
Patterson 2007	12 mies.		Zapalenie zatok	25
				25
Patterson 2010	24 mies.		Splenomegalia	33,3
			epistaza	25
			Infekcje dróg oddechowych	25

W otwartej niekontrolowanej fazie badania OGT918-007 (Patterson 2007) po **12 miesiącach** obserwacji u pacjentów **poniżej 12 roku życia** najczęstszym działaniem niepożądanym była **biegunka** (zaobserwowana u 8 z 12 pacjentów) oraz **zmęczenie** (zaobserwowane u 5 z 12 pacjentów).

W fazie rozszerzonej badania OGT918-007, (Patterson 2010), **po 24 mies.** obserwacji u pacjentów pediatrycznych **< 12 r.ż.** przyjmujących miglustat do 52 tygodni najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: **biegunka, drżenie i ból głowy.**

<http://jcn.sagepub.com/content/25/3/300>

#### Działania niepożądane wg ChPL

Oceniano 247 pacjentów, w tym 132 z chorobą Gauchera i 40 z chorobą Niemann-Picka:

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: małopłytkowość

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu

##### Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, bezsenność, osłabienie libido

##### Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: drżenie

Często: neuropatia obwodowa, ataksja, niepamięć, parestezje, niedoczulica, ból głowy, zawroty głowy

##### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha

Często: nudności, wymioty, wzdęcia brzucha/dyskomfort, zaparcie, niestrawność

##### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: skurcze mięśni, osłabienie mięśni

##### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie, astenia, dreszcze i złe samopoczucie

##### Badania diagnostyczne:

Często: nieprawidłowe wyniki badań przewodzenia nerwowego

##### Działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu nie różniły się od działań zgłaszanych podczas badań klinicznych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Wraith 2008 (doniesienie konferencyjne)

Spośród 50 pacjentów z NPC, którzy przyjmowali miglustat w okresie marzec 2003 - 1 czerwca 2007, monitorowanych w ramach wymaganego przez EMA kompleksowego planu obserwacji (nieinterwencyjne badanie porejestacyjne), działania niepożądane zgłoszono u 66% pacjentów, większość z nich była związana z postępowaniem choroby. Biegunkę zaobserwowano u 12% pacjentów, obniżenie masy ciała powyżej 10% zaobserwowano u 10% pacjentów. Trzech pacjentów zmarło w wyniku postępu choroby. Trzech pacjentów przerwało terapię (jeden ze względu na śmierć siostry bliźniaczki, drugi ze względu na biegunkę, trzeci z powodu niezdolności do połknięcia kapsułki).

#### Pineda 2009a (doniesienie konferencyjne)



Tabela 28. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły analizowane działania niepożądane (Pineda 2009a)

Rodzaj obserwowanych działań niepożądanych	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło dane działanie niepożądane (N = 102)
Obniżenie masy ciała >10%	17/102 (16,7%)
Nowe przypadki biegunki	16/102 (15,7%)

Spośród 102 pacjentów z NPC, którzy przyjmowali miglustat w okresie marzec 2003 – marzec 2009, monitorowanych w ramach wymaganego przez EMA kompleksowego planu obserwacji, działania niepożądane potencjalnie związane z terapią odnotowano u 41 pacjentów. Terapię została przerwana przez 17,6% (18/102) pacjentów, ze względu na: śmierć na skutek progresji choroby (n=4), progresję choroby (n=7), decyzję rodziny (n=3), niezdolność do połknięcia kapsułki (n=1), działania niepożądane - głównie biegunki (n=3).

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379809703587>

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Analiza kliniczna przedstawiona przez wnioskodawcę jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych. Do analizy głównej włączono jedno pierwotne badanie kliniczne **OGT918-007** składające się z kilku faz (dla pacjentów  $\geq 12$  roku życia: 12-miesięcznej randomizowanej, kontrolowanej, otwartej fazy wstępnej (**Patterson 2007** – ocenione na 3 pkt w skali Jadad), 12-miesięcznej fazy rozszerzonej, prospektywnej, niekontrolowanej (**Wraith 2010**) oraz 24-miesięcznej kontynuacji fazy rozszerzonej (**Wraith 2010**); dla pacjentów 4-11 lat: 12-miesięcznej otwartej, niekontrolowanej fazy wstępnej (**Patterson 2007**, **Patterson 2010**), 12-miesięcznej otwartej, prospektywnej fazy rozszerzonej (**Patterson 2010**), kontynuacji fazy rozszerzonej (**Patterson 2010**)).

Agencja wykonała wyszukiwanie własne, w wyniku którego analitycy odnaleźli jeden przegląd systematyczny **Walterfang 2012**, spełniający kryteria włączenia do analizy, który ukazał się 06.10.2012, a więc po dacie zakończenia wyszukiwania przez firmę sporządzającą raport HTA Wnioskodawcy.

Badania dotyczące skuteczności praktycznej to 2 międzynarodowe retrospektywne badania z udziałem osób z chorobą Niemann-Picka typu C: **Pineda 2009b**, **Pineda 2010** (Survey I; Survey II) oraz **Heron 2012**.

Dane dotyczące bezpieczeństwa zaczerpnięto z badania **OGT918-007** oraz informacji zawartych w **ChPL** i **PSUR**.

## Skuteczność kliniczna

### Wyniki dla populacji pacjentów od 12 roku życia według badania OGT918-007:

W randomizowanej fazie badania po **12 miesiącach** obserwacji dla punktu końcowego poziomy ruch sakadowy gałek ocznych (HSEM) **nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian** współczynników nachylenia prostej regresji (HSEM- $\alpha$ ) oraz przesunięcia prostej regresji (HSEM- $\beta$ ) **przy uwzględnieniu całej badanej populacji** natomiast w subpopulacji nie stosującej benzodiazepiny zaobserwowano statystycznie istotną poprawę dla HSEM- $\alpha$  w grupie przyjmującej miglustat względem grupy poddanej opiece standardowej. W fazie rozszerzonej badania po **kolejnym roku** obserwacji (zarówno dla tych pacjentów, którzy brali miglustat od początku badania, a więc łącznie przez 2 lata, jak i tych, którzy zaczęli go brać dopiero w fazie rozszerzonej badania, a więc przez 1 rok) zaobserwowano **nieznaczną poprawę** dla HSEM- $\alpha$  względem stanu wyjściowego, **natomiast nieznaczące pogorszenie** dla HSEM- $\beta$ . W kontynuacji fazy rozszerzonej badania po **dalszych 12 mies.** zaobserwowano **wzrost tych wartości względem stanu wyjściowego (stabilizacja lub nieznaczące pogorszenie się choroby)**. Nie określano istotności statystycznej zaobserwowanych zmian.

W randomizowanej fazie badania po 12 miesiącach zaobserwowano statystycznie istotny **wyższy odsetek pacjentów, u których nie występowały problemy z połykaniem 1/3 ciastka**. W fazie rozszerzonej badania po kolejnych 12 miesiącach, **poprawę** lub **stabilizację** umiejętności połykania względem stanu wyjściowego zaobserwowano u **85,7%** pacjentów, niezależnie od połykanej substancji (po roku) a w kontynuacji fazy rozszerzonej badania po dalszych 12 miesiącach u **78,6 do 92,9%** w zależności od połykanej substancji.

W randomizowanej fazie badania po 12 miesiącach obserwacji w grupie przyjmującej miglustat w czasie wizyty początkowej **ostrość słuchu była prawidłowa** u 15 z 20 osób w przypadku ucha prawego, i u 16 z 20 osób w przypadku ucha lewego. **Wartości te wzrosły** odpowiednio do 16 i 17 osób w czasie wizyty końcowej. W grupie otrzymującej opiekę standardową początkowo prawidłową ostrość słuchu miało wszystkich 9 pacjentów, natomiast w trakcie wizyty końcowej - 7 pacjentów.

W randomizowanej fazie badania po 12 miesiącach obserwacji różnica zaobserwowana w zmianie **wartości wskaźnika (upośledzenia) poruszania się (SAI)** zaobserwowana na korzyść grupy przyjmującej miglustat względem grupy poddanej opiece standardowej **nie była istotna statystycznie**, natomiast w fazie rozszerzonej badania i jej kontynuacji po kolejnych 24 mies. zaobserwowano **nieznaczny wzrost wartości wskaźnika upośledzenia sprawności poruszania się (SAI)** względem stanu wyjściowego. Nie określano istotności statystycznej zaobserwowanych zmian.

W randomizowanej fazie badania po 12 miesiącach w grupie przyjmującej miglustat zaobserwowano **wyższy odsetek pacjentów** ze zmianą  $\geq 2$  punkty w skali MMSE oceniającej funkcje poznawcze, brak danych odnośnie istotności statystycznej. **Nie zaobserwowano** istotnej statystycznie **różnicy w średniej zmianie wartości MMSE**, natomiast w fazie rozszerzonej badania po kolejnych 12 miesiącach zaobserwowano **nieznaczny (kilkuprocentowy) wzrost punktacji** w skali MMSE względem stanu wyjściowego oraz **jego powrót** do wartości **wyjściowej** w kontynuacji fazy rozszerzonej badania po dalszych 12 miesiącach (**stabilizacja** choroby). Nie określano istotności statystycznej zaobserwowanych zmian.

W randomizowanej fazie badania po 12 miesiącach obserwacji dla pacjentów **powyżej 14 roku życia** w ocenie jakości życia, wartość wyjściowa komponentów skali SF-36 była wyższa w grupie pacjentów otrzymujących opiekę standardową. Przeprowadzona analiza statystyczna **nie wykazała znamienych statystycznie różnic** średnich zmian w liczbie punktów poszczególnych komponentów skali SF-36 pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

### Wyniki dla populacji pacjentów od 4 do 11 roku życia według badania OGT918-007:

W otwartej niekontrolowanej fazie badania po 12 miesiącach zaobserwowano średnie **zmniejszenie** wartości HSEM- $\alpha$ , **nieznaczące pogorszenie** się zdolności poruszania się natomiast a w fazie rozszerzonej po kolejnym roku zaobserwowano **stabilizację** HSEM oraz SAI a także brak zmian w zdolności połykania 1/3 ciastka. U 80% chorych odnotowano **stabilizację** choroby.

## Skuteczność praktyczna

Dane z retrospektywnych badań obserwacyjnych (Survey I, Survey II) są w pełni **zgodne** z wynikami próby klinicznej OGT918-007. Wykazano, że **więcej pacjentów** pozostaje w **stanie stabilnym** po leczeniu **miglustatem**, lek **zapewnia istotny klinicznie korzystny wpływ** na neurologiczną progresję choroby u pacjentów z NP-C. U pacjentów pediatrycznych (Heron 2012) zaobserwowano, iż leczenie miglustatem może przyczynić się do **poprawy** lub **stabilizacji** objawów. Zauważono, że lepsze efekty terapeutyczne osiągnęli pacjenci, u których leczenie miglustatem rozpoczęło w krótkim czasie od pojawienia się pierwszych objawów neurologicznych choroby. Konieczna staje się dalsza ocena długoterminowej skuteczności podawania

miglustatu u pacjentów z wczesno-niemowlęcą postacią choroby, u których leczenie rozpoczęto w momencie pojawienia się objawów neurologicznych choroby.

### Bezpieczeństwo

W grupie pacjentów powyżej 12 roku życia według badania OGT918-007 najczęściej raportowane działania niepożądane to: **utrata wagi i wzdęcia z oddawaniem wiatrów**. Działaniami niepożądanymi najczęściej uznawanymi za związane z leczeniem były: biegunka, wzdęcia, ból brzucha i utrata wagi. W grupie pacjentów **poniżej 12 roku życia** najczęstszym działaniem niepożądanym była **biegunka**. Według CHPL najczęstsze działania niepożądane to: zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu, drżenie, biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy jest przeprowadzenie analizy opłacalności zastosowania produktu leczniczego Zavesca (miglustat) w ramach programu lekowego: „Leczenie Choroby Niemann-Picka Typu C (NP-C) z wykorzystaniem substancji czynnej miglustat”.

#### Technika analityczna

#### Komentarz analityka AOTM:

W związku z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 w sprawie szacunków wartości PKB na jednego mieszkańca, ogłoszonym w Dzienniku Urzędowym Monitor Polski dnia 9 listopada 2012 roku (<http://monitorpolski.gov.pl/MP/2012/836>) obowiązuje nowy próg opłacalności – 105 801 PLN. Obliczenia w uwzględnieniu nowego progu opłacalności znajdują się w części „Obliczenia własne Agencji”.

#### Porównywane interwencje

[Redacted]

### Perspektywa

[Redacted]

### Komentarz analityka AOTM:

Przyjęcie takiego założenia nie jest zgodne z § 5 ust. 10 pkt. 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań.

### Horyzont czasowy

[Redacted]

### Dyskontowanie

[Redacted]

### Koszty

Zgodnie z AE wnioskodawcy: [Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

**Model**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

^ - **Komentarz analityka AOTM:** autorzy AE wnioskodawcy nie sprecyzowali dokładnie czy korzystali z danych na podstawie publikacji [redacted] czy też ze zmodyfikowanych (zmniejszonych/zwiększonych) w stosunku do wartości podstawowej. Wykorzystanie jednocześnie (zgodnie z opisem autorów AE wnioskodawcy) z obu tych danych wydaje się mało prawdopodobne.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Założenie przyjęte w AE wnioskodawcy wydaje się być spójne z dostępnymi danymi klinicznymi na podstawie, których szacowano efektywność kliniczną miglustatu – [redacted]  W opinii analityków AOTM pacjenci włączani do proponowanego programu lekowego mogą cechować się nieco niższym wiekiem – średnia wieku pacjentów zrzeszonych w stowarzyszeniu pacjentów „Życ Nadzieją” wynosi około 16 lat.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Aktualnie w praktyce lekarskiej brak alternatywnej technologii leczenia przyczynowego choroby Niemann-Picka typu C.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	[redacted]
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	NIE	AE wnioskodawcy [redacted] co nie jest zgodne z § 5 ust. 10 pkt. 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań. Autorzy AE wnioskodawcy uzasadniają jednak spójnie [redacted]
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	W AKL wykazano dodatkowy efekt zdrowotny, należy jednak zwrócić uwagę, że w AKL wnioskodawcy wśród punktów końcowych nie było przeżycia pacjentów, ze względu na brak takiego punktu końcowego w dostępnym badaniu. [redacted]

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	[redacted]. Jest to zbyt długi czas, biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	[redacted]
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Uwaga – patrz wyżej.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	Stwierdzono błędy w ekstrakcji danych z modelu, w wyniku czego w AE wnioskodawcy pojawiają się nieprawidłowe wartości danych (m. in.: tab. 29 s. 50, tab. 37, 38 s.68 AE wnioskodawcy). [redacted] co nie jest zgodne z § 5 ust. 9 pkt. 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

Stwierdzono brak spełnienia wymogów zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 1997 roku w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy. Analiza nie jest zgodna z przytoczonym Rozporządzeniem pod względem:

- § 5 ust. 9 pkt. 2 – [redacted]
- § 5 ust. 10 pkt. 2 – [redacted]

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił model przygotowany [redacted]. W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu ekonomicznego wnioskodawcy poprzez sprawdzenie: zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie AE wnioskodawcy, a także wartości wejściowe dotyczących efektów klinicznych z deklarowanymi źródłami.

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy przyjęto właściwy komparator [redacted] oraz koszty [redacted]. Dane odnośnie skuteczności [redacted] porównywanych interwencji zaczerpnięto [redacted].

[redacted]

[REDACTED]

Dodatkowo odnaleziono błąd w modelu polegający na nieprawidłowym [REDACTED]

[REDACTED] **Błąd ten ma poważne konsekwencje jeśli chodzi o uzyskane wyniki analizy.** Wyniki z uwzględnieniem prawidłowo wyliczonego [REDACTED] zaprezentowano w części „Obliczenia własne agencji”.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przedstawione **wyniki AE wnioskodawcy obarczone są dużym błędem** spowodowanym [REDACTED]. Wyniki z uwzględnieniem prawidłowego [REDACTED] zaprezentowano w części „Obliczenia własne Agencji”. Błąd ten miał duże znaczenie na wyniki analizy, m. in. [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text]

[Redacted text]

Należy zaznaczyć, że przedstawione **wyniki AE wnioskodawcy obarczone są dużym błędem** spowodowanym [Redacted]. Wyniki z uwzględnieniem prawidłowego [Redacted] zaprezentowano w części „Obliczenia własne Agencji”.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text]

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

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z odnalezionym w AE wnioskodawcy błędem polegającym na [REDACTED] analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia uwzględniając wartości obliczone w prawidłowy sposób.

Dodatkowo w związku ze zmianą progu opłacalności (z 99 543 PLN na 105 801 PLN) przedstawiono poniżej cenę progową zbytu netto jednego opakowania produktu leczniczego Zavesca (miglustat) w odniesieniu do obowiązującego na czas ukończenia AWA progu – 105 801 PLN.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy wnioskodawcy jest przeprowadzenie analizy opłacalności zastosowania produktu leczniczego Zavesca (miglustat) w ramach programu lekowego: „Leczenie Choroby Niemann-Picka Typu C (NP-C) z wykorzystaniem substancji czynnej miglustat”.

W wyniku błędu polegającego na nieprawidłowym [redacted] [redacted] wyniki AE wnioskodawcy wydają się być mało wiarygodne. Z tego powodu przytoczone poniżej wyniki pochodzą z obliczeń własnych Agencji.

W analizie zidentyfikowano błędy polegające na nieprawidłowej ekstrakcji danych z modelu, oraz opisany powyżej błąd związany z [redacted]

AE wnioskodawcy **nie spełnia następujących zapisów Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań:**

- § 5 ust. 9 pkt. 2 – [redacted]

- § 5 ust. 10 pkt. 2 – [redacted]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) refundacji miglustatu (preparat Zavesca®) we wskazaniu choroby Niemann-Picka typu C (ang. Niemann-Pick disease type C – NP-C), w ramach programu lekowego w horyzoncie pięciu lat (lata 2013-2017).”

#### Populacja i wielkość sprzedaży

[Redacted header text]

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

<sup>a</sup> w momencie ukończenia AWA na stronie www Stowarzyszenia widniała lista 30 chorych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

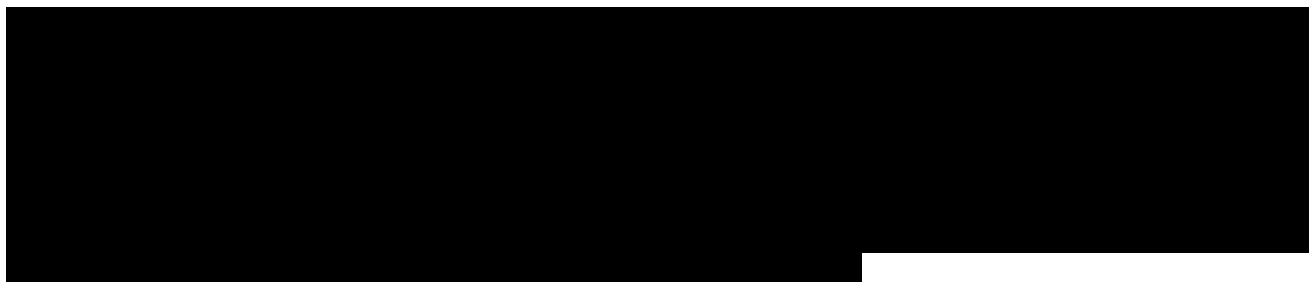
[REDACTED]

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

[REDACTED]



### Perspektywa



### Horyzont czasowy

„Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu Zavesca® w leczeniu NP-C w ramach programu lekowego wykonana została w pięcioletnim horyzoncie czasowym (lata 2013-2017). Powyższy horyzont został wybrany z uwagi na fakt, iż odzwierciedla on stabilizację na rynku po wprowadzeniu refundacji nowej technologii medycznej.”

### Kluczowe założenia

W niniejszej analizie porównano dwa scenariusze sytuacyjne:

- “Scenariusz istniejący”, w którym założono brak refundacji preparatu Zavesca® w leczeniu chorych z NP-C;
- “Scenariusz nowy”, w którym przyjęto, że począwszy od roku 2013 miglustat uzyskuje refundację we wskazaniu NP-C, w ramach programu lekowego.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

**Koszty**

[REDACTED]

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

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

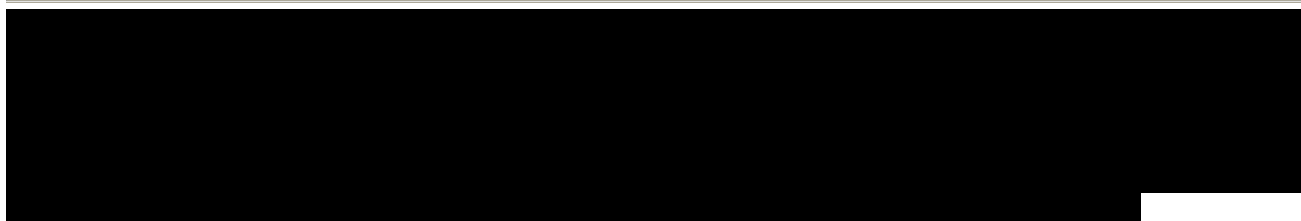
#### Ograniczenia według wnioskodawcy

Analiza wnioskodawcy nie zawiera wyodrębnionego akapitu opisującego jej ograniczenia, jednakże następujące fragmenty analizy można potraktować jako wskazanie ograniczeń przez wnioskodawcę:

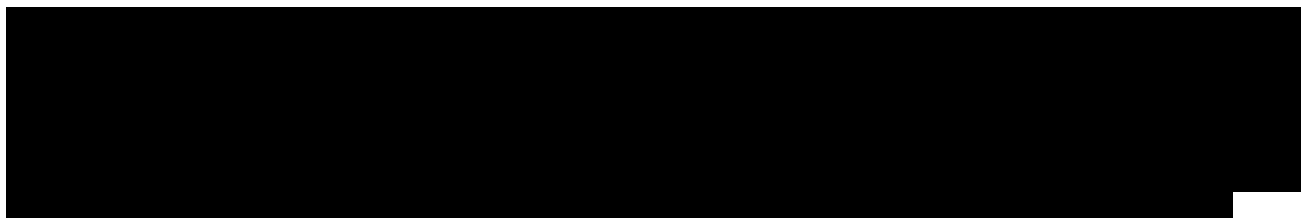
- populacja

[REDACTED]

[REDACTED]



•koszty



## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	<p>W piśmie NFZ/CF/DGL/2011/073/0065/W/04813/AWO z dnia 25.02.2011 r. Fundusz szacował liczbę osób ze zdiagnozowaną chorobą Niemann-Picka na <b>54 osoby</b> w 2011 r. (na podstawie danych Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie) i proponował taką populację wyjściową zastosować w obliczeniach w BIA, zaznaczając że docelowa populacja chorych może być znacznie większa. Nie ma możliwości przekazania pełnej informacji dotyczącej liczby pacjentów z rozpoznaniem NP-C, gdyż pacjenci z tą chorobą są wykazywani w ramach rozpoznania ICD-10: E75.2 Inne sfingolipidozy, które obejmuje także kilka innych schorzeń.</p> <p>Natomiast wg analizy podmiotu odpowiedzialnego [REDAKTOWANE]</p>
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Wg analizy wnioskodawcy [REDAKTOWANE]
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	[REDAKTOWANE]
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]



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

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

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

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

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

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu płatnika publicznego (NFZ) refundacji produktu leczniczego Zavesca (miglustat) w ramach programu lekowego: „Leczenie Choroby Niemann-Picka Typu C (NP-C) z wykorzystaniem substancji czynnej miglustat”.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie pięciu lat (2013-2017). Za populację docelową uznano pacjentów zarówno dorosłych jak i dzieci chorych na chorobę Niemann-Picka typu C. [redacted]

W niniejszej analizie porównano dwa scenariusze sytuacyjne:

- „Scenariusz istniejący”, w którym założono brak refundacji preparatu Zavesca w leczeniu chorych z NP-C;
- „Scenariusz nowy”, w którym przyjęto, że począwszy od roku 2013 miglustat uzyska refundację we wskazaniu NP-C, w ramach programu lekowego.

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: [redacted]

Założenia dotyczące kosztów zostały dobrze uzasadnione, jednak założenia odnośnie populacji i rozwoju rynku wydają się być zaniżone w stosunku do danych udostępnionych przez NFZ.

Wielkość populacji docelowej oszacowano na [redacted]

Inkrementalne koszty związane z objęciem refundacją produktu leczniczego Zavesca (miglustat) będą kształtować się dla płatnika publicznego na poziomie od [redacted].

#### 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

#### 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

„1) W sekcji „Badania przy kwalifikacji” w p.7 proponuje doprecyzować „badanie słuchowych potencjałów wywołanych”

2) W sekcji „Badania przy kwalifikacji” w p.12 proponuję doprecyzować MRI (preferowane) lub TK mózgu.”

„Kwalifikacja – 1. Wszyscy pacjenci powinni mieć wykonane badanie molekularne w celu definitywnego potwierdzenia choroby.” [również wg rekomendacji Patterson 2012 test z filipiną powinien być połączony z badaniami molekularnymi – przyp. analityka].

„2. Powinna być określona dolna granica wieku dzieci, które mogą być zakwalifikowane do stosowania miglustatu.

3.W zestawie badań diagnostycznych przed w trakcie stosowania preparatu brak parametrów pozwalających na obiektywną ocenę efektów stosowania preparatu”

„Zaproponowany program lekowy wydaje się być zgodny z rekomendacjami zawartymi w publikacji Patterson M.C., Hendriksz C.J. et al. (2012).” Recommendation for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update.” Mol Genet Metab 106 (3): 330-44.”

„Chcielibyśmy aby zostały wskazane nam ośrodki eksperckie, w których będziemy mogli w jednym miejscu wykonać wszystkie badania diagnostyczne wymagane w Programie Lekowym do zakwalifikowania pacjenta do leczenia.

Ze względu na stan sprawności (fizycznej i intelektualnej)naszych podopiecznych wymagana jest zawsze obecność opiekunów w trakcie wszystkich podróży pacjentów do lekarza. Ponieważ w propozycji Ministerstwa Zdrowia w kategorii „Badania przy kwalifikacji” oraz „Monitorowaniu leczenia” znajdują się liczne wymagania konsultacji i badań specjalistycznych chcielibyśmy mieć pewność, że każdy z naszych podopiecznych mógł spełnić te wymagania bez nadmiernego kosztu (czasu i pieniędzy) jakie mogą być związane z wieloma podróżami do specjalistów zlokalizowanych w kilku ośrodkach w celu wypełnienia wymaganych kryteriów. Chcielibyśmy podkreślić, że Rodziny pacjentów cierpiących na NP-C w większości znajdują się w trudnej sytuacji materialnej, która ogranicza im możliwości częstego podróżowania i ponoszenia związanych z tym kosztów. W związku z tym proponujemy utworzenie kilku ośrodków eksperckich zlokalizowanych w różnych regionach Polski tak aby ułatwić regularny, lokalny kontakt „pacjent-lekarz”

Chcielibyśmy dowiedzieć się również czy konieczne jest tak częste (najpierw do kwalifikacji, a następnie co 12 miesięcy) wykonywanie badań MRI/TC, które w przypadku dzieci oraz pacjentów z pobudzeniem psychoruchowym będzie prawdopodobnie wymagało uspienia pacjenta. Czy wyniki MRI i TC będą rozstrzygające w kwestii kontynuowania leczenia u każdego indywidualnego pacjenta?”

**Tabela 56. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z ChPL**

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
Kryteria kwalifikacji: 1.dzieci i dorośli (...) <i>[nie podano wieku – przyp. analityka]</i>	Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Zavesca u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C w wieku poniżej 4 lat jest ograniczone.	W jedynym dostępnym badaniu (OGT918-007) brali udział pacjenci od 4 roku życia)
Określenie czasu leczenia w programie: Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrarzadkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarzadkich lub lekarza prowadzącego, po zawiadomieniu Zespołu Koordynacyjnego, decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.	Skuteczność leczenia objawów neurologicznych produktem Zavesca u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C powinna być badana regularnie, np. co 6 miesięcy; kontynuacja leczenia powinna być ponownie zatwierdzona po upływie co najmniej 1 roku leczenia produktem Zavesca.	Zapisy programu przewidują zatwierdzenie kontynuacji leczenia po okresie krótszym niż jest to zalecane w ChPL

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Tabela 57. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie		Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 1 roku)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

„Najwyższy wzrost wydatków NFZ uzyskany w analizie wpływu na budżet (BIA) to [REDACTED] generowane w piątym roku refundacji leku”

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 58. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polska, Medycyna Praktyczna Neurologia, Bodzioch 2011	Choroba Niemann-Picka typu C	Na podstawie badania prospektywnego (open label)	<p>MP <b>zaleca</b> następujące postępowanie w leczeniu pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>w ramach <b>leczenia przyczynowego</b>, powołując się na European Medicines Agency, <b>miglustat (Zavesca)</b> do stosowania u chorych z neurologicznymi objawami NPC. Badanie rejestracyjne wskazuje na istotne klinicznie zwolnienie postępowania objawów neurologicznych pod wpływem leku. Wskazaniem do stosowania miglustatu w leczeniu NPC są postępujące objawy neurologiczne u dziecka lub dorosłego. Zalecana dawka u pacjentów w wieku <math>\geq 12</math> lat wynosi 200 mg 3 <math>\times</math>/d. U dzieci <math>&lt; 12</math> lat dawka zależy od powierzchni ciała w m<sup>2</sup>: <math>&gt; 1,25</math> - 200 mg 3 <math>\times</math>/d, <math>&gt; 0,88</math>-<math>1,25</math> - 200 mg 2 <math>\times</math>/d, <math>&gt; 0,73</math>-<math>0,88</math> - 100 mg 3 <math>\times</math>/d, <math>&gt; 0,47</math>-<math>0,73</math> - 100 mg 2 <math>\times</math>/d i <math>\leq 0,47</math> - 100 mg 1 <math>\times</math>/d. Lek jest dostępny w postaci kapsułek doustnych po 100 mg. Częstymi działaniami niepożądanymi są biegunka (<math>&gt; 80\%</math>), drżenie (<math>\sim 60\%</math>) i małopłytkowość (40-50%; wskazane okresowe monitorowanie poziomu płytek krwi), które jednak rzadko wymagają odstawienia leku. Ze względu na możliwe zwolnienie tempa wzrastania u dzieci wskazane są regularne pomiary wzrostu i masy ciała. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć dawkę leku. Szczególną ostrożność należy zachować, stosując lek u pacjenta z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Leczenie powinno się odbywać pod nadzorem specjalisty z odpowiednimi kompetencjami w tej dziedzinie. Należy okresowo oceniać efekty leczenia, a po roku ustalić wskazania do kontynuowania terapii. Doświadczenie w stosowaniu leku u chorych na NPC jest bardzo ograniczone, a odległe efekty leczenia nie są znane. <b>W Polsce nie ma obecnie programu leczenia NPC; o refundację leczenia należy się zwracać indywidualnie w przypadku każdego pacjenta do właściwego regionalnego oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia.</b></li> <li>w ramach leczenia objawowego, zależy od występujących u pacjenta objawów i może obejmować leczenie napadów padaczkowych, zaburzeń psychicznych i zaburzeń snu. W razie pogorszenia zdolności połykania należy rozważyć karmienie przez zgłębnik dożołądkowy lub przezskórną gastrostomię. Rehabilitacja i fizykoterapia pomagają przedłużyć sprawność chorego. Bardzo ważne jest zapobieganie zachłyśnięciom, skuteczne zwalczanie zakażeń i rehabilitacja oddechowa.</li> </ol> <p><a href="http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=58343&amp;print=1">http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=58343&amp;print=1</a></p>
Polska, Medycyna Praktyczna Pediatria, 2011	Choroby lizosomalne: leczenie lizosomalnych chorób spichrzeniowych	Na podstawie artykułu Wraith 2010	<p>MP <b>zaleca</b> opcje leczenia choroby Niemann i Picka typu C2:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>terapia hematopoetycznymi komórkami macierzystymi (w tym przeszczepienie szpiku kostnego, przetoczenie krwi pępowinowej, przetoczenie komórek macierzystych pobranych obwodowej)</li> <li>terapia preparatem <b>Zavesca®</b></li> </ol> <p><a href="http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=59396&amp;print=1">http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=59396&amp;print=1</a></p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Świat, panel ekspertów, Patterson 2012	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia choroby Niemann-Picka typu C	Na podstawie konsensusu panelu ekspertów bazującym na aktualnych danych literaturowych dotyczących kluczowych aspektów najlepszych praktyk opieki nad chorymi na NP-C	Panel ekspertów <b>rekomenduje</b> stosowanie miglustatu w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C. W chwili obecnej nie ma specyficznego leczenia choroby Niemann-Picka typu C, w szczególności leczenie powinno być nastawione na poprawę jakości życia pacjentów. Powinno być ukierunkowane na leczenie objawów (napadów, katapleksji, dystonii i drżenia, zaburzeń połykania, ślinotoku, zaburzeń snu, zaburzeń funkcji poznawczych, zaburzeń psychicznych, objawów układowych. Rozpoczęcie terapii migustatem zaleca u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi, psychiatrycznymi lub poznawczymi oraz również wskazany jest u dzieci < 4 roku życia. U młodych pacjentów z cholestazą przed rozpoczęciem terapii miglustatem zaleca się w pierwszej kolejności zastosowanie leczenia objawów systemowych (miglustat nie leczy objawów cholestazy). U pacjentów bez objawów neurologicznych, ale z rodzinną historią choroby, u których przebieg choroby jest znany, terapia powinna być rozpoczęta przed lub podczas wystąpienia zaburzeń neurologicznych. U pacjentów ze wczesno-niemowlęcą postacią choroby korzyści kliniczne mogą być zaobserwowane dopiero po 6 msc. od rozpoczęcia terapii miglustatem, natomiast u pacjentów z rozpoznaniem choroby w późniejszym wieku po 2-3 latach. Zalecana jest regularna kontrola (co 6- 12 miesięcy) choroby i odpowiedzi na leczenie np. przy pomocy NP- C functional disability rating scale. Obecnie nie ma potwierdzonych markerów neurologicznych monitorowania progresji choroby, ale wydaje się, że techniki obrazowe mogą być zastosowane. Leczenie miglustatem należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent czerpie z niego korzyści kliniczne przy dopuszczalnym profilu bezpieczeństwa. Decyzja o zmianie lub przerwaniu leczenia powinna być rozpatrywana indywidualnie, w porozumieniu z pacjentem i jego rodziną. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego mogą być leczone objawowo lub przy zastosowaniu odpowiedniej diety (dieta niskowęglowodanowa) lub przy czasowym zmniejszeniu dawki leku. Niniejsza rekomendacja stanowi uaktualnienie konsensusu z roku 2009: <a href="http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719209001681">http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719209001681</a> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572546">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572546</a>
Australia, Australian Government Department of Health and Ageing. (AGDHA), 2012	Leki sieroce, lista 22.10.2012	Nie podano	AGDHA <b>wymienia</b> miglustat (ZAVESCA) jako lek sierocy we wskazaniu: do leczenia choroby Niemann-Picka typu C. <a href="http://www.tga.gov.au/industry/pm-orphan-drugs.htm">http://www.tga.gov.au/industry/pm-orphan-drugs.htm</a>
Australia, The Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) – marzec 2010 <u>Źródła finansowania:</u> Actelion Pharmaceuticals Australia Pty Ltd	Australijski Publiczny Raport Oceniający Miglustat	Na podstawie RCT	ADEC <b>rekomenduje miglustat</b> w leczeniu <b>NPC</b> . NPC jest progresywną chorobą neurologiczną wiodącą we wszystkich przypadkach do niesprawności i przedwczesnej śmierci. Mimo, że badanie kliniczne OGT 918-007 dostarczyło ograniczonych dowodów odnośnie efektywności klinicznej miglustatu (niewielka poprawa poruszania się, połykania, słyszenia i ruchów oczu), należy zauważyć, że przeprowadzenie randomizowanej próby klinicznej może być trudne ze względu na rzadkość choroby i otrzymanie bardziej konstruktywnych wyników może być utrudnione. Na modelach zwierzęcych wykazano m.in., że miglustat opóźnia wystąpienie zaburzeń neurologicznych. Poza tym posiada zdolność przenikania przez barierę krew-mózg. Biorąc pod uwagę niski poziom działań niepożądanych, należy uznać, że terapia miglustatem ma korzystny stosunek ryzyka do korzyści, pomimo że korzyści są dosyć skromne. <a href="http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-miglustat.pdf">http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-miglustat.pdf</a>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Australia, Australian Prescriber (AP), 2010	Zavesca - typ 1 choroby Gaucher oraz choroby Niemann-Picka typu C (Nowe leki)	Na podstawie RCT	Miglustat <b>jest wskazany</b> u chorych z postępującymi objawami neurologicznymi u dorosłych i dzieci z chorobą <b>Niemanna-Picka typu C</b> . W badaniu Patterson 2007 lek wykazał niewielką skuteczność w przypadku łagodnej do umiarkowanej postaci choroby Niemann-Picka, chociaż liczba pacjentów w badaniu była niewielka. Miglustat został zatwierdzony jako lek sierocy w Australii i jest dostępny tylko za pośrednictwem Programu Leków Ratunkowych. <a href="http://www.australianprescriber.com/magazine/33/3/89/95/">http://www.australianprescriber.com/magazine/33/3/89/95/</a>
Francja, Prescrire 2011	Miglustat (Zavesca) i choroba Niemann-Picka typu C	Na podstawie RCT	Prescrire <b>nie rekomenduje</b> stosowania miglustatu (Zavesca) w leczeniu <b>choroby Niemann-Picka typu C</b> . Nie ma dowodów, że miglustat zapewnia rzeczywiste korzyści dla pacjentów. Według danych o bardzo niskim poziomie dowodów, efekt jest niewielki i w najlepszym wypadku miglustat spowalnia nasilenie objawów neurologicznych. Wyniki badania z randomizacją Patterson 2007 są niejednoznaczne i rozczarowujące. Brak jest dowodów wysokiej jakości dotyczących spowolnienia lub poprawy stanu neurologicznego u części pacjentów. Wymieniane są działania niepożądane miglustatu: głównie neuropatia obwodowa, biegunka, drżenie. W Unii Europejskiej, miglustat został dopuszczony w „wyjątkowych okolicznościach”, co oznacza, że ocena kliniczna została uznana za niekompletną. Z powodu braku lepszej opcji leczenia <b>rekomendowane</b> jest <b>leczenie objawowe</b> mające na celu utrzymanie zdolności do funkcjonowania oraz jakości życia (dieta, terapia mowy, fizjoterapia, wsparcie psychologiczne). Lepiej skupić się na leczeniu objawowym i dalszej ocenie miglustatu. Lek oceniony jako „ <b>nic nowego</b> ”. Rekomendacja z roku 2010 również była negatywna dla miglustatu w leczeniu NPC. W uzasadnieniu napisano, że potencjalne korzyści kliniczne miglustatu pozostają niepotwierdzone. Nieliczne dane oceniające skuteczność leku Zavesca są niskiej jakości i nie są wystarczające, by przekonać o skuteczności miglustatu co do progresji objawów neurologicznych w leczeniu NPC <a href="http://www.prescrire.org/Fr/433D0FF52CF9325611227273AE6710D7/Download.aspx">www.prescrire.org/Fr/433D0FF52CF9325611227273AE6710D7/Download.aspx</a> <a href="http://www.prescrire.org/Fr/Login.aspx?ReturnUrl=/Fr/4B5625B9E8C03EEF1B68C106F850AA21/Download.aspx">http://www.prescrire.org/Fr/Login.aspx?ReturnUrl=/Fr/4B5625B9E8C03EEF1B68C106F850AA21/Download.aspx</a>
Hiszpania, Perez-Poyato, 2011	Nowe leki i podejścia do leczenia choroby Niemann-Picka typu C	Na podstawie ostatnich osiągnięć dotyczących leczenia pacjentów oraz terapii na zwierzęcych	W publikacji Perez-Poyato <b>wymieniono</b> współczesne <b>możliwości terapii</b> pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C zwrócono przy tym uwagę, że <b>miglustat</b> jest jedynym lekiem dopuszczonym do stosowania w tym wskazaniu. Obecnie nie istnieje w pełni skuteczne leczenie tej choroby, powszechną praktyką kliniczną jest leczenie wspomagające. Terapie te z różną skutecznością łagodzą objawy kliniczne u pacjenta z NP-C (farmakologiczne leczenie drgawek, katapleksji, dystonii, spastyczności, odpowiednia dieta, fizykoterapia). Miglustat jest obiecującym lekiem spowalniającym postęp choroby lecz nie są w stanie jej wyleczyć. <a href="http://www.fnp.es/descargas/articulo_2011_nuevos_agentes_enfoquess.pdf">http://www.fnp.es/descargas/articulo_2011_nuevos_agentes_enfoquess.pdf</a>
Hiszpania, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM), 2009	Miglustat (Zavesca) w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C	Na podstawie dostępnych dowodów i konsensusu ekspertów klinicznych	AATRM <b>wskazuje</b> następujące kryteria stosowania miglustatu w leczeniu NP-C: zdiagnozowana forma późnodziecięca, wieku młodzieńczego i dorosłego postaci NP-C. Definiuje ponadto szereg kryteriów wykluczających leczenie miglustatem (zaawansowane zaburzenia neurologiczne, końcowe stadium zaawansowanej postaci otępienia, postać niemowlęca NP-C, ciężkie choroby układu pokarmowego, zaburzenia czynności wątroby, ciężka niewydolność nerek, ciąża, brak stosowania antykoncepcji przez pacjentów w wieku rozrodczym), zaleca monitorowanie leczenia, podaje kryteria zakończenia leczenia (pogorszenie ogólnego wyniku w skali niepełnosprawności, wystąpienie poważnych powikłań zagrażających życiu pacjenta, niestosowanie się do zaleceń lekarza, brak możliwości wykonywania badań kontrolnych), oraz ogranicza możliwość przepisywania i wydawania leku do szpitali specjalistycznych. <a href="http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/miglustat_niemann_pick_aatrm2009es.pdf">http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/miglustat_niemann_pick_aatrm2009es.pdf</a>



Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Niemcy, Mengel 2012	Choroba Niemann-Picka: objawy kliniczne, diagnostyka, terapia	Na podstawie badań klinicznych	Terapia <b>miglustatem jest wymieniana</b> jako możliwość leczenia objawów neurologicznych <b>NPC</b> . Badania kliniczne wykazały, że 72% pacjentów chorych a NPC leczonych miglustatem doświadcza stabilizacji lub spowolnienia postępu choroby. Obecnie miglustat jest jedynym zatwierdzonym preparatem do leczenia objawów neurologicznych pacjentów z NPC w Europie. Powinno się monitorować postęp choroby i reakcję na leczenie miglustatem.
Niemcy, Peintiger 2012	Choroba Niemann-picka typu C	Na podstawie badań klinicznych oraz innych rekomendacji	Terapia <b>miglustatem jest wymieniana</b> jako jedyna obecnie opcja leczenia choroby NPC, która może prowadzić do stabilizacji lub spowolnienia postępów objawów neurologicznych. Obecnie stosuje się leczenie objawowe. <a href="http://www.schattauer.de/fileadmin/assets/zeitschriften/nervenheilkunde/partner-cme/1012_BL_NHK_10_2012_S001_S006.pdf">http://www.schattauer.de/fileadmin/assets/zeitschriften/nervenheilkunde/partner-cme/1012_BL_NHK_10_2012_S001_S006.pdf</a>
Niemcy, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – 2008	Leukodystrofia u dorosłych	Na podstawie RCT	AWMF w rekomendacji dotyczącej leukodystrofii u dorosłych, <b>rekomenduje</b> stosowanie <b>miglustatu w leczeniu choroby Niemann-Picka</b> , jednak tylko w kompetentnych i doświadczonych ośrodkach i przy analizie wpływu leczenia na poszczególne parametry. AWMF powołując się na wyniki badania Patterson 2007, w którym zaobserwowano pozytywny wpływ miglustatu na prędkość ruchu sakadowego gałek ocznych, zastrzega, że niejasne jest, w jaki sposób terapia miglustatem wpływa na ogólne rokowania pacjentów. <a href="http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-118_S1_Leukodystrophien_im_Erwachsenenalter_10-2008_10-2013.pdf">http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-118_S1_Leukodystrophien_im_Erwachsenenalter_10-2008_10-2013.pdf</a>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
USA, Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee of the Food and Drug Administration (EMDAC FDA) – 2009, 2010	Księga doradcza FDA dotycząca miglustatu w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C 2009 oraz Protokół Komitetu Doradczego ds leków endokrynologicznych i metabolicznych 2010	Na podstawie RCT	<p>EMDAC <b>rekomenduje</b> stosowanie <b>miglustatu</b> u pacjentów <b>dorosłych i dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C</b>. Na podstawie dokładnej oceny dostępnych danych na rok 2009, a także biorąc pod uwagę obecny całkowity brak opcji terapeutycznych, stosunek korzyści/ryzyka dla Zavesca jest korzystny w proponowanym wskazaniu: Zavesca jest wskazana leczenia postępujących objawów neurologicznych u dorosłych i u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C.</p> <p><a href="http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm196758.pdf">http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm196758.pdf</a></p> <p>Według EMDAC w świetle danych dotyczących bezpieczeństwa i efektywności zaprezentowanych w aplikacji podmiotu odpowiedzialnego na rok 2010, stosunek ryzyka do korzyści dla preparatu <b>Zavesca®</b> przemawia <b>za rekomendowaniem</b> leku w leczeniu <b>NP-C</b>. Zwrócono jednak uwagę na potrzebę przeprowadzenia badań skupiających się na wpływie terapii na zdolność połykania i badań post-marketingowych.</p> <p>W cząstkowym głosowaniu zdania dotyczące tego, czy aplikacja dostarcza istotnych dowodów na efektywność kliniczną były podzielone (6 głosów za, 7 przeciw). Zwrócono uwagę, że wyniki podstawowego badania klinicznego nie mogą być w pełni potraktowane jako istotne dowody (substantial evidence) efektywności klinicznej, jednakże wskazują na możliwe korzyści z terapii. Biorąc pod uwagę specyfikę jednostki chorobowej i jej nieubłaganą progresję, stabilizacja choroby stanowi dowód przemawiający za efektywnością leczenia. Zgodzono się, że badanie kliniczne wykazało poprawę funkcji układu pokarmowego i funkcji neurologicznych.</p> <p>Według EMDAC sakadowy ruch gałek ocznych (SEM) nie powinien być pierwszorzędnym punktem końcowym, EMDAC sugeruje skoncentrowanie się w większym stopniu na ocenie objawów ze strony układu pokarmowego oraz ocenie neurologicznej. Rekomendowane punkty końcowe to: połykanie, dysmetria, dystonia, neurologiczne punkty końcowe ilościowe, tj. liczba ataków, częstość i charakter ataksji, katalepsji, zdolności poznawcze i językowe. EMDAC rekomenduje również ocenę możliwych efektów kardiologicznych, stężenia leku w surowicy i w razie potrzeby stężenia leku lub jego metabolitów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Sugeruje także znaczenie oceny jakości życia. Według EMDAC istnieje potrzeba podjęcia wysiłków w celu dokonania oceny ilościowej efektów terapii.</p> <p><a href="http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM241539.pdf">http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM241539.pdf</a></p>
Wielka Brytania, Egton Medical Information Systems (EMIS), 2012	Choroba Niemann-Picka	Na podstawie wskazówek ekspertów	<p><b>EMIS rekomenduje</b>, na podstawie wskazówek ekspertów, stosowanie <b>miglustatu</b> w leczeniu <b>choroby Niemann-Picka typu C</b> u pacjentów z wszelkiego rodzaju objawami neurologicznymi. U pacjentów bez objawów neurologicznych, ale dla których w wywiadzie rodzinnym znane są przypadki NPC, należy rozważyć leczenie miglustatem zanim te objawy wystąpią. U pacjentów z wczesnym dziecięcym NPC oraz u tych z zaawansowaną postacią otępienia w terminalnej fazie choroby, którzy mogą nie odnieść korzyści z leczenia, decyzje o rozpoczęciu leczenia należy podejmować indywidualnie. Równolegle należy stosować leczenie objawowe.</p> <p><a href="http://www.patient.co.uk/pdf/2513.pdf">http://www.patient.co.uk/pdf/2513.pdf</a></p>
Wielka Brytania, panel ekspertów, Ramaswani 2010	Zalecenia dotyczące diagnozowania i postępowania w chorobie Niemann-Picka typu C	Na podstawie konsensusu panelu ekspertów	<p>Panel ekspertów z Wielkiej Brytanii <b>rekomenduje</b> stosowanie <b>miglustatu</b> w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C, obok leczenia wspomagającego: fizykoterapii, terapii zajęciowej, terapii mowy, terapii językowej. Pacjenci muszą <b>spełniać szereg kryteriów</b> do leczenia miglustatem (potwierdzona NP-C, możliwość doustnego przyjęcia kapsułki, u kobiet wykluczona ciąża, u kobiet i mężczyzn: zgoda na stosowanie antykoncepcji, u niemowląt decyzja będzie podejmowana indywidualnie u każdego pacjenta po dyskusjach i uzgodnieniach z grupą klinicystów NCG) .</p> <p><a href="http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Guidelines%20for%20Niemann%20Pick%20Disease%20Type%20C.pdf">http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Guidelines for Niemann Pick Disease Type C.pdf</a></p>

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 59. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Francja, Haute Autorité de santé (HAS) – 2009	Zavesca (miglustat)	<p><b>Zalecenia:</b> HAS <b>rekomenduje</b> finansowanie <b>miglustatu</b> w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C. Wskazano jednak na potrzebę przedstawiania Komitetowi Przejrzystości przy HAS przez podmiot odpowiedzialny danych pochodzących z wymaganego przez EMA programu monitorującego pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Zavesca® - kompleksowego planu obserwacji (Post-Marketing Surveillance Plan) oraz wszelkich danych przekazywanych corocznie do EMA.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Biorąc pod uwagę poziom dostępnych danych, poprawa objawów neurologicznych i korzyści dla pacjentów są trudne do oszacowania. Wydaje się, że pacjenci, u których objawy neurologiczne wystąpiły we wczesnym okresie niemowlęcym, a także pacjenci w zaawansowanym ostrym stadium choroby, nie odniosą korzyści z leczenia preparatem. Jednakże terapia może być odpowiednia dla pacjentów z mniej postępującą, umiarkowaną formą choroby. Zatem stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem miglustatu jest umiarkowany. Jednakże brak alternatywnych farmakologicznych metod leczenia. Terapie stosowane obecnie są objawowe i paliatywne.</p> <p><a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/zavesca_ct-7042.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/zavesca_ct-7042.pdf</a> <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/zavesca_ct_7042.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/zavesca_ct_7042.pdf</a></p>
Kanada, Ministry of Health and Long-Term Care (MHLTC), 2011	Zavesca (miglustat) w chorobie Niemann-Picka typu C	<p><b>Zalecenia:</b> MHLTC <b>rekomenduje</b> finansowanie leku <b>Zavesca (miglustat)</b> w leczeniu choroby <b>Niemanna-Picka typu C</b> pod następującymi warunkami: pacjenci muszą być zakwalifikowani do Programu Ontario Drug Benefit (ODB), lek będzie wydawany w ramach Exceptional Access Program (EAP). Ponadto muszą być spełnione następujące kryteria przy inicjacji leczenia: rozpoznanie choroby Niemann-Picka typu C1 lub C2, uzyskanie od 5 do 10 pkt w skali funkcjonalnej oceny niepełnosprawności, brak innych chorób zagrażających życiu, refundacja przewidziana jest wyłącznie dla pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z leczenia, leczenie powinno odbywać się w wyspecjalizowanych ośrodkach mających doświadczenie w terapii dziedzicznych chorób metabolicznych, przewiduje się refundację wyłącznie dawki 200 mg x3/d (dorośli i młodzież 12-17 r.ż., dla dzieci poniżej 12 r.ż. ewentualna niższa dawka na wniosek lekarza genetyka, wyższe dawki nie będą refundowane). Przedłużenie refundacji następuje, gdy pacjent spełnia wszystkie następujące kryteria: utrzymanie poniżej 10 pkt w skali funkcjonalnej oceny niepełnosprawności, pacjent nie może być przykuty do łóżka, brak innych chorób zagrażających życiu, brak powikłań zagrażających życiu, pacjent przestrzega dawkowania i zaleceń lekarza, leczenie powinno odbywać się w wyspecjalizowanych ośrodkach mających doświadczenie w terapii dziedzicznych chorób metabolicznych, dawkowanie jak dotychczas zgodnie z zaleceniami lekarza.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> brak</p> <p><a href="http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/pdf/zavesca_npc_reim_guidelines.pdf">http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/pdf/zavesca_npc_reim_guidelines.pdf</a></p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Nowa Zelandia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2011	Zavesca (miglustat) jako lek stosowany w ramach LSDP	<p><b>Zalecenia:</b> PBAC <b>nie rekomenduje</b> stosowania <b>miglustatu</b> w ramach Life Savings Drugs Program (LSDP) przez pacjentów pediatrycznych i dorosłych z chorobą <b>Niemanna-Picka typu C</b>.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Na podstawie ponownie złożonego wniosku, PBAC nie zgadza się ze stwierdzeniem, że miglustat jest klinicznie skuteczniejszy i tak samo bezpieczny jak placebo. Poza tym dowody przedstawione we wniosku nie spełniają kryteriów kwalifikacji LSDP (<a href="http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/C296CA9DF6755176CA257A0100035C67/\$File/LSDP_Criteria_final.pdf">http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/C296CA9DF6755176CA257A0100035C67/\$File/LSDP_Criteria_final.pdf</a>) w punktach 4 i 5. PBAC podtrzymuje swoje stanowisko z 2010 r., uznając że terapia miglustatem nie jest kosztowo efektywna.</p> <p><a href="http://www.commcarelink.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/D30165AC9FADC00CCA25799E000FBABE/\$File/Miglustat%20Zavesca%20Actelion.pdf">http://www.commcarelink.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/D30165AC9FADC00CCA25799E000FBABE/\$File/Miglustat%20Zavesca%20Actelion.pdf</a></p> <p><a href="https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/00589F4C1AFBE167CA257967000341A2/\$File/PBAC%20Outcomes%20November2011%20Web%20Posting%20-%20Subsequent%20rejections%20with%20sponsor%20comm.pdf">https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/00589F4C1AFBE167CA257967000341A2/\$File/PBAC%20Outcomes%20November2011%20Web%20Posting%20-%20Subsequent%20rejections%20with%20sponsor%20comm.pdf</a></p>
Wielka Brytania, Cumbria, National Health Service (NHS), 2009	Warunki refundacji leków (lista)	<p><b>Zalecenia:</b> Zavesca <b>wymieniona</b> jest na <b>liście leków</b>, dla których <b>finansowanie</b> zapewniane jest w ramach podstawowej opieki zdrowotnej natomiast lek znajduje się w grupie leków stosowanych w chorobach rzadkich, które mogą być przepisywane wyłącznie przez lekarzy mających odpowiednią wiedzę specjalistyczną, wymagane jest monitorowanie leczenia w celu zapewnienia wysokiej jakości opieki zdrowotnej (w rankingu <i>traffic lights</i> oznaczone kolorem czerwonym).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> brak</p> <p><a href="http://www.cumbria.nhs.uk/ProfessionalZone/MedicinesManagement/TrafficLight/RAGlist.xlsx">http://www.cumbria.nhs.uk/ProfessionalZone/MedicinesManagement/TrafficLight/RAGlist.xlsx</a></p>
Wielka Brytania, Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC) - 2010	Zavesca (miglustat)	<p><b>Zalecenia:</b> SMC <b>nie rekomenduje</b> finansowania <b>miglustatu</b> w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych i dzieci z <b>chorobą Niemann-Picka typu C</b>.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Brak złożenia przez podmiot posiadający pozwolenie do obrotu aplikacji odnośnie tego wskazania. W rezultacie lek nie jest wskazany do stosowania w tym wskazaniu w Szkocji.</p> <p><a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/miglustat_Zavesca_NON_SUBMISSION_FINAL_June_2010.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/miglustat_Zavesca_NON_SUBMISSION_FINAL_June_2010.pdf</a></p>
Wielka Brytania, Walia, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), 2009	Zavesca (miglustat)	<p><b>Zalecenia:</b> AWMSG <b>nie rekomenduje</b> finansowania <b>miglustatu</b> w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych i dzieci z <b>chorobą Niemann-Picka typu C</b>.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Podmiot posiadający zgodę na dopuszczenie do obrotu nie był w stanie dokonać zgłoszenia do AWMSG do oceny miglustatu w powyższym wskazaniu. W rezultacie AWMSG nie może wydać opinii Ministrowi Zdrowia w sprawie miglustatu .</p> <p><a href="http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Non-engagement%20notice7.pdf">http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Non-engagement%20notice7.pdf</a></p>

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

**Tabela 60. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące zastosowania miglustatu w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C- podsumowanie**

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi	
			poz.	poz. z ogr.	neg.		
Rekomendacje kliniczne	Polska	MP, Bodzioch 2011	+				
		MP, 2011	+				
	Świat	NPC GWG, 2012	+				
	Australia	AGDHA, 2012	+				
		ADEC, 2010	+				
		AP, 2010		+		Dostępny tylko w ramach LSDP	
	Francja	Prescrire 2011			+	Brak dowodów wysokiej jakości na skuteczność leku, lek oceniony jako „nic nowego”	
	Hiszpania	Perez-Poyato, 2011	+			Wymieniony jako obiecujący lek spowalniający postęp choroby (a nie ją leczący)	
		AATRM, 2009		+		Szereg kryteriów do spełnienia	
	Niemcy	Mengel 2012	+				
		Peintiger 2012	+				
		AWMF, 2008		+		Stosowanie leku musi się odbywać jedynie w kompetentnych i doświadczonych ośrodkach	
	USA	EMDAC FDA, 2010	+				
Wielka Brytania	EMIS, 2012	+					
	Ramaswami 2010		+		Szereg kryteriów do spełnienia		
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS, 2009	+				
	Kanada	MHLTC, 2011		+		Pacjenci muszą być zakwalifikowani do ODBP, lek wydawany w ramach EAP, szereg kryteriów do spełnienia	
	Nowa Zelandia	PBAC, 2011			+	W ramach LSDP, terapia kosztowo nieefektywna	
	Wielka Brytania	Cumbria	NHS, 2009		+		Przepisywany wyłącznie przez lekarzy mających odpowiednią wiedzę specjalistyczną, lek wymieniony na liście leków stosowanych w chorobach rzadkich
		Szkocja	SMC, 2010			+	Brak złożenia dokumentów odnośnie tego wskazania przez podmiot posiadający pozwolenie do obrotu
Walia		AWMSG, 2009			+	Podmiot posiadający zgodę na dopuszczenie do obrotu nie był w stanie dokonać zgłoszenia do oceny miglustatu	

LSDP – Life Savings Drugs Program, ODBP – Ontario Drug Benefit Program, EAP – Exceptional Access Program,

Odnaleziono 15 rekomendacji klinicznych: 14 pozytywnych, w tym 4 pozytywne z ograniczeniami oraz 1 negatywną. Pozytywne rekomendacje kliniczne wskazują na stosowanie miglustatu jako jedynej obecnie dostępnej opcji terapeutycznej dla pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C. Ograniczenia wskazywane przez autorów rekomendacji dotyczą konieczności przepisywania leku przez specjalistów neurologów, kryteriów jakie muszą spełnić pacjenci zakwalifikowani do leczenia, możliwości wydawania leku w ramach

specjalnie skonstruowanych programów dla leków ratujących życie. Negatywna rekomendacja Prescrire wskazuje na brak dowodów wysokiej jakości na skuteczność leku, a lek oceniono jako „nic nowego”. Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych: 3 pozytywne w tym 2 pozytywne z ograniczeniami oraz 3 negatywne. Rekomendacje pozytywne dotyczyły stosowania miglustatu u pacjentów z NPC. Ograniczenia wymieniane przez autorów rekomendacji to m.in. szereg kryteriów do spełnienia przez pacjentów kwalifikujących się do leczenia, możliwość wydawania leku w ramach programów. Negatywna rekomendacja nowozelandzkiego PBAC dotycząca stosowania miglustatu w ramach LSDP zwróciła uwagę, że terapia tym lekiem jest kosztowo nieefektywna, natomiast 2 organizacje brytyjskie (SMC i AWMMSG) nie rekomendują stosowania miglustatu w chorobie Niemann-Picka typu C ze względu na brak złożenia przez podmiot odpowiedzialny aplikacji odnośnie tego wskazania.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 61. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
██████	██	████	████████████████████	██
██████	██	██████████	██████████	██████████
████████	██	██████████	██████████	██████████
██	██	██████████	██████████	██████████
██████	██	██	████████████████████	██
██████	██	██	████████████████████	██
██████	██	██████████	██████████	██████████
██████	██	████████████████████	██	██
██████	██	██	████████████████████	██
██████	██	██	██	██
████████	██	██	████████████████████	██
██████	██	██	██	██
██████	██	██	██	██
██████	██	██	██	██
██████	██	██████████	██████████	██████████
██	██	██████████	██████████	██████████
████████	██	██	██	██
████████	██	██████████	██████████	██████████
██	██	██████████	██████████	██████████
██████	██	██	██	██
████████	██	██	████████████████████	██
████████	██	██	████████████████████	██

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<sup>1</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

**Tabela 62. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Zavesca (miglustat) we wskazaniu: leczenie postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C**

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[Redacted]	„Obecnie miglustat jest jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C, która może zahamować postęp choroby w zakresie objawów neurologicznych.”	-	„W mojej opinii leczenie miglustatem powinno być finansowane ze środków publicznych.”
[Redacted]	„Tylko jako jedyny obecnie zarejestrowany mogący dawać nadzieję preparat w leczeniu pacjentów z ch NPC, jednak bez wyraźnie udowodnionej skuteczności klinicznej.”	<p>„1.Brak jasno wykazanej skuteczności w zmniejszaniu nasilenia objawów neurologicznych i ze strony układu siateczkowo-śródbłonkowego.</p> <p>2.Przez hamowanie syntezy N-glikanów zaburza proporcję i syntezę wielu glikosfingolipidów dlatego jest ryzykowny w stosowaniu u dzieci, u których odbywa się proces mielinizacji i dojrzewania układu nerwowego.</p> <p>3.Powoduje działania uboczne dotyczące przewodu pokarmowego.”</p>	<p>„Moja opinia może dotyczyć tylko kwestii merytorycznych obejmujących znany patomechanizm choroby i przebieg kliniczny oraz mechanizm działania preparatu.</p> <p>Odnosnie „kwestii finansowania” nie mogę się wypowiadać.</p> <p>Jeśli pytanie dotyczyłoby „kwestii stosowania” u pacjentów z NPC przedstawianego preparatu to określam je jako brak przekonania o korzyściach stosowania Miglustatu u pacjentów z chorobą NPC.”</p>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Brak innych efektywnych metod leczenia choroby NP-C (terapia ograniczona do opieki paliatywnej i leczenia objawowego;</li> <li>•Terapia miglustatem jest obecnie jedyną dostępną opcją terapeutyczną choroby NP-C i dotychczasowe obserwacje wskazują, że przynosi ona przejściową poprawę stanu chorych</li> <li>•Terapia miglustatem zalecana jest w rekomendacjach klinicznych</li> </ul>	Brak odpowiedzi	„Rekomenduję i opowiadam się za finansowaniem ze środków publicznych leku Zavesca (miglustat) w ramach zaproponowanego programu lekowego „Leczenie choroby Niemann-Picka typu C (NP-C) z wykorzystaniem substancji czynnej miglustat”



## Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

### Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

- „1. Choroba Niemann-Picka C jest ciężką degeneracyjną i szybko postępującą chorobą metaboliczną. Dotychczas nie było żadnej propozycji leczenia poza leczeniem objawowym i paliatywnym. Pojawienie się preparatu zarejestrowanego przez EMA, daje nadzieje chorym i ich rodzinom.
2. Podstawą rejestracji przez EMA było, mam nadzieje wykazanie przez Producenta korzystnego wpływu Zavesca łagodzącego objawy choroby i spowalniającego jej postęp.
3. W kwestii bezpieczeństwa i skuteczności działania leku muszą wypowiedzieć się eksperci lekarze, biolodzy, farmaceuci.
4. Nie wiem czy wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych czy też nie. Z punktu widzenia pacjenta i etyki na pewno tak, lecz podjęcie decyzji dotyczącej finansowania pozostawiam Ministerstwu Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia.”

### Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

„(...)Z punktu widzenia pacjenta każdy człowiek ma prawo do leczenia i specjalistycznej opieki medycznej, a zwłaszcza pacjent obciążony rzadką chorobą, która degraduje cały organizm i prowadzi do przedwczesnej śmierci w cierpieniach, gdzie nie ma innych możliwości leczenia.

Leczenie nie powinno być stosowane w przypadku gdzie nie ma:

- żadnych efektów leczenia,
- lek szkodzi pacjentom,
- nie posiada badań potwierdzających korzystnego wpływu leku łagodzącego objawy choroby i spowalniającego postęp choroby.”

### Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu:

„W przypadku gdy proponowane leczenie daje pacjentowi szansę na poprawę jakości życia, znacząco zatrzymuje objawy neurologiczne, jest bezpieczne i stwierdzono na podstawie badań skuteczność w łagodzeniu przebiegu choroby, a zwłaszcza jeżeli możemy go zaliczyć do tzw. leczenia przyczynowego to powinien być stosowany i finansowany ze środków publicznych.

Dla choroby Niemann-Picka typu C należącej do chorób ultra rzadkich, gdzie nie ma żadnego innego alternatywnego leczenia (jest to jedyne leczenie zarejestrowane na podstawie badań klinicznych), ważne jest danie szansy pacjentom na lepsze życie, o ile leczenie jest skuteczne”

### Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

„Wnioskuje za finansowaniem ze środków publicznych leku Zavesca (miglustat) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Niemann-Picka typu C (NP-C) z wykorzystaniem substancji czynnej miglustat”.

Argumenty przemawiające „za” są następujące:

1. Obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem dla choroby Niemann-Picka typu C jest Zavesca (miglustat) (...)
2. Zgromadzone dane wykazały, że leczenie produktem Zavesca może zmniejszyć postęp klinicznie istotnych objawów neurologicznych (...)
3. Pozytywna Rekomendacja nr 20/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (...)
4. Komunikat z dnia 26.09.2011 roku na stronie Stowarzyszenia Chorych na Niemann-Picka i choroby pokrewne „Życ nadzieją”: (...)w programie telewizyjnym poświęconym opieszałości Ministerstwa Zdrowia we wprowadzeniu programu zdrowotnego z lekiem Zavesca w chorobie NPC wystąpił rzecznik Ministerstwa, który oświadczył, że program ten ruszy w październiku br. (tzn. 2011). (...)
5. Komunikat z dnia 21.10.2011 roku na stronie Stowarzyszenia Chorych na Niemann-Picka i choroby pokrewne „Życ nadzieją”: (...) na stronie Ministerstwa Zdrowia ukazało się rozporządzenie dotyczące leczenia naszych dzieci z chorobą Niemann-Picka typ C lekiem Zavesca. (...)W rozporządzeniu jest podany zakres świadczeń gwarantowanych, a w nim kryteria kwalifikacji, schemat dawkowania leku oraz badania diagnostyczne jakie muszą być wykonane w ramach programu.(...)
6. NP-C jest to jedna z nielicznych już rzadkich chorób lizosomalnych, w przypadku której w Polsce pomimo rejestracji leku (Zavesca) nie zagwarantowano dostępności do leczenia dla pacjentów.”

---

### Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

„nie dotyczy”

#### Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu:

„Stowarzyszenie Chorych na Niemann-Picka i choroby pokrewne” sprawuje opiekę nad 29 pacjentami, u których rozpoznano chorobę Niemann-Picka typu C w różnym okresie ich życia. Dostępne obecnie dla naszych podopiecznych leczenie paliatywne nie wpływa na zmniejszenie postępu klinicznie istotnych objawów neurologicznych (w tym na postęp upośledzenia umysłowego, kalectwo), pomaga tylko w przejściowym zmniejszeniu nasilenia niektórych objawów tj. padaczka, katapleksja. Pacjent cierpiący na NPC wymaga kompleksowej opieki specjalistycznej tak jak inni chorzy na przewlekłe, postępujące choroby neurodegeneracyjne.

Obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem dla choroby Niemann-Picka typu C jest Zavesca (miglustat). Miglustat hamuje wytwarzanie substratu dla części enzymów lizosomalnych, co w efekcie końcowym zmniejsza wytwarzanie produktu, a następnie jego spichrzenie w komórkach CUN. Leczenie miglustatem może być wdrożone dopiero po wystąpieniu pierwszych objawów neurologicznych choroby. Objawy choroby są bardzo różne, prowadzą jednak zawsze do postępujących zaburzeń neurologicznych, do całkowitego inwalidztwa, a następnie przedwczesnej śmierci.

Według eksperta z USA pana prof. Marka Pattersona, który wspiera Stowarzyszenie swoją specjalistyczną wiedzą i poradą medyczną (w czasie swoich wizyt w Polsce) terapia lekiem Zavesca jest obecnie jedyną, która może zmniejszyć postęp klinicznie istotnych objawów neurologicznych u pacjentów z chorobą NP-C. Lek Zavesca jest szansą na lepsze Życie naszych dzieci/podopiecznych.

Z związku z powyższym wnioskuję za finansowaniem ze środków publicznych leku Zavesca (miglustat) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Niemann-Picka typu C (NP-C) z wykorzystaniem substancji czynnej miglustat”.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

W dniu 29.08.2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 28.08.2012 r., pismo znak MZ-PLA-460-12499-367/LP/12, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Zavesca (miglustat) 100 mg, kapsułki twarde, 84 kaps. (4 blistry x 21), kod EAN 5909990334162 w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Niemann-Picka typu C (NP.-C) z wykorzystaniem substancji czynnej miglustat”.

Produkt leczniczy Zavesca (miglustat) zarejestrowany jest w procedurze centralnej od 20.04.2002, dla wnioskowanego wskazania od 26.01.2009. Jest lekiem sierocym.

### Wskazania zarejestrowane

**Wskazanie wnioskowane:** Produkt Zavesca jest wskazany do stosowania w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C.

Pozostałe wskazania: Produkt Zavesca jest wskazany do stosowania doustnego w leczeniu łagodnej i umiarkowanej choroby Gauchera typu I u pacjentów dorosłych. Produkt Zavesca może być stosowany wyłącznie w leczeniu pacjentów, u których nie może być prowadzona enzymatyczna terapia zastępcza.

### Problem zdrowotny

„Choroba Niemann-Picka typu C (NP-C) należy do grupy autosomalnych, recesywnie dziedziczonych, schorzeń lizosomalnych, określanych jako choroby Niemann-Picka. Są to choroby rzadkie (zapadalność na NP-C to 1 na 120,000 urodzeń), plejotropowe, charakteryzujące się odmienną etiologią i objawami klinicznymi.”

### Alternatywne technologie medyczne

Brak alternatywnych technologii medycznych. Eksperci i autorzy rekomendacji zgodnie wskazują, że obecnie stosuje się jedynie leczenie objawowe i paliatywne.

## Skuteczność kliniczna

### Wyniki dla populacji pacjentów od 12 roku życia według badania OGT918-007:

W randomizowanej fazie badania po 12 miesiącach obserwacji dla punktu końcowego poziomy ruch sakadowy gałek ocznych (HSEM) nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian współczynników nachylenia prostej regresji (HSEM- $\alpha$ ) oraz przesunięcia prostej regresji (HSEM- $\beta$ ) przy uwzględnieniu całej badanej populacji natomiast w subpopulacji nie stosującej benzodiazepiny zaobserwowano statystycznie istotną poprawę dla HSEM- $\alpha$  w grupie przyjmującej miglustat względem grupy poddanej opiece standardowej. W fazie rozszerzonej badania po kolejnym roku obserwacji (zarówno dla tych pacjentów, którzy brali miglustat od początku badania, a więc łącznie przez 2 lata, jak i tych, którzy zaczęli go brać dopiero w fazie rozszerzonej badania, a więc przez 1 rok) zaobserwowano nieznaczną poprawę dla HSEM- $\alpha$  względem stanu wyjściowego, natomiast nieznaczące pogorszenie dla HSEM- $\beta$ . W kontynuacji fazy rozszerzonej badania po dalszych 12 mies. zaobserwowano wzrost tych wartości względem stanu wyjściowego (stabilizacja lub nieznaczące pogorszenie się choroby). Nie określano istotności statystycznej zaobserwowanych zmian.

W randomizowanej fazie badania po 12 miesiącach zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których nie występowały problemy z połykaniem 1/3 ciastka. W fazie rozszerzonej badania po kolejnych 12 miesiącach, poprawę lub stabilizację umiejętności połykania względem stanu wyjściowego zaobserwowano u 85,7% pacjentów, niezależnie od połykanej substancji (po roku) a w kontynuacji fazy rozszerzonej badania po dalszych 12 miesiącach u 78,6 do 92,9% w zależności od połykanej substancji.

W randomizowanej fazie badania po 12 miesiącach obserwacji w grupie przyjmującej miglustat w czasie wizyty początkowej ostrość słuchu była prawidłowa u 15 z 20 osób w przypadku ucha prawego, i u 16 z 20 osób w przypadku ucha lewego. Wartości te wzrosły odpowiednio do 16 i 17 osób w czasie wizyty końcowej. W grupie otrzymującej opiekę standardową początkowo prawidłową ostrość słuchu miało wszystkich 9 pacjentów, natomiast w trakcie wizyty końcowej - 7 pacjentów.

W randomizowanej fazie badania po 12 miesiącach obserwacji różnica zaobserwowana w zmianie wartości wskaźnika (upośledzenia) poruszania się (SAI) zaobserwowana na korzyść grupy przyjmującej miglustat względem grupy poddanej opiece standardowej nie była istotna statystycznie, natomiast w fazie rozszerzonej badania i jej kontynuacji po kolejnych 24 mies. zaobserwowano nieznaczący wzrost wartości wskaźnika upośledzenia sprawności poruszania się (SAI) względem stanu wyjściowego. Nie określano istotności statystycznej zaobserwowanych zmian.

W randomizowanej fazie badania po 12 miesiącach w grupie przyjmującej miglustat zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów ze zmianą  $\geq 2$  punkty w skali MMSE oceniającej funkcje poznawcze, brak danych odnośnie istotności statystycznej. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w średniej zmianie wartości MMSE, natomiast w fazie rozszerzonej badania po kolejnych 12 miesiącach zaobserwowano nieznaczący (kilkuprocentowy) wzrost punktacji w skali MMSE względem stanu wyjściowego oraz jego powrót do wartości wyjściowej w kontynuacji fazy rozszerzonej badania po dalszych 12 miesiącach (stabilizacja choroby). Nie określano istotności statystycznej zaobserwowanych zmian.

W randomizowanej fazie badania po 12 miesiącach obserwacji dla pacjentów powyżej 14 roku życia w ocenie jakości życia, wartość wyjściowa komponentów skali SF-36 była wyższa w grupie pacjentów otrzymujących opiekę standardową. Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała znamienych statystycznie różnic średnich zmian w liczbie punktów poszczególnych komponentów skali SF-36 pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

### Wyniki dla populacji pacjentów od 4 do 11 roku życia według badania OGT918-007:

W otwartej niekontrolowanej fazie badania po 12 miesiącach zaobserwowano średnie zmniejszenie wartości HSEM- $\alpha$ , nieznaczące pogorszenie się zdolności poruszania się natomiast a w fazie rozszerzonej po kolejnym roku zaobserwowano stabilizację HSEM oraz SAI a także brak zmian w zdolności połykania 1/3 ciastka. U 80% chorych odnotowano stabilizację choroby.

## Skuteczność praktyczna

Dane z retrospektywnych badań obserwacyjnych (Survey I, Survey II) są w pełni zgodne z wynikami próby klinicznej OGT918-007. Wykazano, że więcej pacjentów pozostaje w stanie stabilnym po leczeniu miglustatem, lek zapewnia istotny klinicznie korzystny wpływ na neurologiczną progresję choroby u pacjentów z NP-C. U pacjentów pediatrycznych (Heron 2012) zaobserwowano, iż leczenie miglustatem może przyczynić się do poprawy lub stabilizacji objawów. Zauważono, że lepsze efekty terapeutyczne osiągnęli pacjenci, u których leczenie miglustatem rozpoczęto w krótkim czasie od pojawienia się pierwszych objawów neurologicznych choroby. Konieczna staje się dalsza ocena długoterminowej skuteczności podawania miglustatu u pacjentów z wczesno-niemowlęcą postacią choroby, u których leczenie rozpoczęto w momencie pojawienia się objawów neurologicznych choroby.

### Bezpieczeństwo stosowania

W grupie pacjentów powyżej 12 roku życia według badania OGT918-007 najczęściej raportowane działania niepożądane to: **utrata wagi i wzdęcia z oddawaniem wiatrów**. Działaniami niepożądanymi najczęściej uznawanymi za związane z leczeniem były: biegunka, wzdęcia, ból brzucha i utrata wagi. W grupie pacjentów **poniżej 12 roku życia** najczęstszym działaniem niepożądanym była **biegunka**. Według CHPL najczęstsze działania niepożądane to: zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu, drżenie, biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Inkrementalne koszty związane z objęciem refundacją produktu leczniczego Zavesca (miglustat) będą kształtować się dla płatnika publicznego na poziomie od [REDACTED].

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy zwrócić uwagę, że w opisie programu lekowego nie ma ograniczeń dolnego wieku pacjentów, podczas gdy dostępne dowody naukowe dotyczą głównie pacjentów od 4 roku życia, na co wskazują zarówno zapisy ChPL jak i opinia jednego z ekspertów klinicznych.

Kryteria włączenia do programu zakładają potwierdzenie NP-C na podstawie wyniku badania hodowli fibroblastów skóry z filipiną. Jedynie w przypadku, gdy badania z filipiną jest niejednoznaczny rozpoznanie musi zostać oparte na analizie molekularnej. Natomiast wg eksperta klinicznego badanie molekularne powinno być wykonane u wszystkich pacjentów w celu definitywnego potwierdzenia choroby. Również wg rekomendacji Patterson 2012 test z filipiną powinien być połączony z badaniami molekularnymi.

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 15 rekomendacji klinicznych: 14 pozytywnych, w tym 4 pozytywne z ograniczeniami oraz 1 negatywną. Pozytywne rekomendacje kliniczne wskazują na stosowanie miglustatu jako jedynej obecnie dostępnej opcji terapeutycznej dla pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C. Ograniczenia wskazywane przez autorów rekomendacji dotyczą konieczności przepisywania leku przez specjalistów neurologów, kryteriów jakie muszą spełnić pacjenci zakwalifikowani do leczenia, możliwości wydawania leku w ramach specjalnie skonstruowanych programów dla leków ratujących życie. Negatywna rekomendacja Prescrire wskazuje na brak dowodów wysokiej jakości na skuteczność leku, a lek oceniono jako „nic nowego”. Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych: 3 pozytywne w tym 2 pozytywne z ograniczeniami oraz 3 negatywne. Rekomendacje pozytywne dotyczyły stosowania miglustatu u pacjentów z NPC. Ograniczenia wymieniane przez autorów rekomendacji to m.in. szereg kryteriów do spełnienia przez pacjentów kwalifikujących się do leczenia, możliwość wydawania leku w ramach programów. Negatywna rekomendacja nowozelandzkiego PBAC dotycząca stosowania miglustatu w ramach LSDP zwróciła uwagę, że terapia tym lekiem jest kosztowo nieefektywna, natomiast 2 organizacje brytyjskie (SMC i AWMSG) nie rekomendują stosowania miglustatu w chorobie Niemann-Picka typu C ze względu na brak złożenia przez podmiot odpowiedzialny aplikacji odnośnie tego wskazania.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

1.	AATRM, 2009	Paladio N. Miglustat (Zavesca®) en el tratamiento de Niemann-Pick tipo C. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2009. <a href="http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/miglustat_niemann_pick_aatrm2009es.pdf">http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/miglustat_niemann_pick_aatrm2009es.pdf</a>
2.	ADEC, 2010	Australian Drug Evaluation Committee "Australian Public Assessment Report for Miglustat" 03.2010 <a href="http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-miglustat.pdf">http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-miglustat.pdf</a>
3.	AE	██████████ Analiza ekonomiczna preparatu Zavesca® stosowanego w leczeniu dzieci i osób dorosłych z chorobą Niemann-Picka typu C. ██████████ ██████████ październik 2012;
4.	AGDHA, 2012	Australian Government Department of Health and Ageing „Orphan drugs” 22.10.2012 <a href="http://www.tga.gov.au/industry/pm-orphan-drugs.htm">http://www.tga.gov.au/industry/pm-orphan-drugs.htm</a>
5.	AKL	██████████ Analiza porównawcza efektywności klinicznej miglustatu względem opieki standardowej w leczeniu dzieci i osób dorosłych z chorobą Niemann-Picka typu C. ██████████ ██████████ październik 2012;
6.	AP, 2010	New drugs. Aust Prescr 2010;33:89-95 <a href="http://www.australianprescriber.com/magazine/33/3/89/95/">http://www.australianprescriber.com/magazine/33/3/89/95/</a>
7.	AR	██████████ Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Zavesca® (miglustat). ██████████ ██████████ październik 2012;
8.	AWMF, 2008	Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Nr. 030/118 "Leukodystrophien im Erwachsenenalter" <a href="http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-118_S1_Leukodystrophien_im_Erwachsenenalter_10-2008_10-2013.pdf">http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-118_S1_Leukodystrophien_im_Erwachsenenalter_10-2008_10-2013.pdf</a>
9.	AWMSG, 2009	All Wales Medicines Strategy Group, "Appraisal notice to NHS Wales: Miglustat (Zavesca®)", August 2009 <a href="http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Non-engagement%20notice7.pdf">http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Non-engagement%20notice7.pdf</a>
10.	BIA	██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji miglustatu (preparat Zavesca®) w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C ██████████ ██████████ październik 2012;
11.	Chien 2007	Chien YH, Lee NC, Tsai LK et al. Treatment of Niemann-Pick disease type C in two children with miglustat: initial responses and maintenance of effects over 1 year. J Inher Metab Dis 2007; 30(5): 826.
12.	Chien 2012	Chien YH, Peng SF, Yang CC, Lee NC, Tsai LK, Huang AC, Su SC, Tseng CC and Hwu WL. Long-term efficacy of miglustat in paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. J Inher Metab Dis 2012.
13.	ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zavesca® :23.08.2012 <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000435/human_med_001171.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000435/human_med_001171.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a>
14.	Di Rocco 2012	Di Rocco M, Dardis A, Madeo A, et al. Early miglustat In infantile Niemann-Pick disease type C, Pediatric Neurology 2012; 47: 40-43.
15.	EMDAC FDA, 2010	Summary Minutes of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Hilton Hotel, Silver Spring, Maryland 8727 Colesville Road, Silver Spring, Maryland. January 12, 2010 <a href="http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM241539.pdf">http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM241539.pdf</a>
16.	EMIS, 2012	Egton Medical Information Systems Limited "Niemann-Pick Disease" <a href="http://www.patient.co.uk/pdf/2513.pdf">http://www.patient.co.uk/pdf/2513.pdf</a>
17.	FDA EMDAC 2010	FDA Briefing Document. Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) to evaluate ZAVESCA (miglustat) for the treatment of progressive neurological manifestations in adult and pediatric patients with Niemann-Pick type C disease. January 12, 2010.
18.	Fecarotta 2011	Fecarotta S, Amitrano M, Romano A, Della Casa R, Bruschini D, Astarita L, Parenti G and Andria G. The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann-Pick disease type C after therapy with miglustat. Am J Med Genet Part A 155: 540-547, 2011

19.	Fryback 1997	Fryback DG, Lawrence WF, Martin P, Klein R, Klein B. <i>Predicting Quality of Well-Being Scores from the SF-36: Results from the Beaver Dam Health Outcomes Study</i> . Med Decis Making 1997; 17;1-9.
20.	Galanaud 2009	Galanaud D, Tourbah A, Lehericy S et al. 24 month-treatment with miglustat of three patients with Niemann-Pick disease type C: follow up using brain spectroscopy. Mol Genet Metab 2009; 96(2): 55-58.
21.	Genereview	Genereview (Patterson, MC) - Niemann-Pick Disease, type C: GeneReview. Website: <a href="http://www.genetests.org">http://www.genetests.org</a>
22.	HAS, 2009	Haute Autorité de Santé "TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION 16 December 2009 ZAVESCA 100 mg, capsules B/84 (CIP: 564 116-9)" <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/zavesca_ct_7042.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/zavesca_ct_7042.pdf</a>
23.	Heron 2012	Heron B, Valayannopoulos V, Baruteau J, Chabrol B, Ogier H, Latour P, Dobbelaere D, Eyer D, Labarthe F, Maurey H, Cuisset JM, De Villemeur TB, Sedel F and Vanier MT. Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis 7: 2012.
24.	Imrie 200	Imrie J, Dasgupta S, Besley GT et al. The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. J Inherit Metab Dis 2007; 30(1): 51-59.
25.	Imrie 2008	Poster (Imrie J et al.) - Presentation and natural history of Niemann-pick disease type C in the UK.; Shire conference (Paris). 2008
26.	Jodkowska 2007	Jodkowska M, Woynarowska B, Oblacińska A. <i>Test przesiewowy do wykrywania zaburzeń w rozwoju fizycznym u dzieci i młodzieży w wieku szkolnym. Materiały metodyczne dla pielęgniarek szkolnych oraz lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej</i> . Instytut Matki i Dziecka, Warszawa 2007.
27.	Mengel 2012	E. Mengel, et al. Morbus Niemann-Pick Typ C. Monatsschrift Kinderheilkunde 1 · 2012, p. 47-54
28.	MHLTC, 2011	Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario Public Drug Programs Exceptional Access Program Zavesca (miglustat) – Niemann Pick Type C (NPC) "Reimbursement Guidelines" Version 2 – May 2011 <a href="http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/pdf/zavesca_npc_reim_guidelines.pdf">http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/pdf/zavesca_npc_reim_guidelines.pdf</a>
29.	Moher 1999	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
30.	MP, 2011	James Edmond Wraith. Lysosomal disorders. <i>Paediatrics and Child Health</i> , 2010; 21 (2): 76-79; Tłum. dr med. Małgorzata Wójcik. Konsultowała prof. dr hab. med. Jolanta Sykut-Cegielska <a href="http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=59396&amp;print=1">http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=59396&amp;print=1</a>
31.	MP, Bodzioch 2011	Marek Bodzioch, Katarzyna Łapicka-Bodzioch. Kompedium chorób neurogenetycznych. Choroba Niemann i Picka typu C. Medycyna Praktyczna Neurologia 2011/01 <a href="http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=58343&amp;print=1">http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=58343&amp;print=1</a>
32.	NHS, 2009	NHS Cumbria <a href="http://www.cumbria.nhs.uk/professionalzone/medicinesmanagement/trafficlight/raglist.xls">www.cumbria.nhs.uk/professionalzone/medicinesmanagement/trafficlight/raglist.xls</a>
33.	NPC GWG, 2012	James E. Wraith, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. Molecular Genetics and Metabolism, Volume 98, Issues 1–2, October 2009, Pages 152–165 <a href="http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719209001681">http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719209001681</a>
34.	NPC UK	Niemann-Pick Disease Group (UK). Website: <a href="http://www.niemannpick.org.uk">http://www.niemannpick.org.uk</a> .
35.	Orphanet 2012	Orphanet Report Series. Prevalence or reported number of published cases listed in alphabetical order of disease May 2012 - n°1. <a href="http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=EN">http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=EN</a>
36.	Paciorkowski 2008	Paciorkowski AR, Westwell M, Ounpuu S et al. Motion analysis of a child with Niemann-Pick disease type C treated with miglustat. Mov Disord 2008; 23(1): 124-128.
37.	Patterson 1993	Patterson MC, Di Bisceglie AM, Higgins JJ et al. The effect of cholesterol-lowering agents on hepatic and plasma cholesterol in Niemann-Pick disease type C. Neurology 1993; 43(1): 61-64.
38.	Patterson 2007	Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. <i>Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study</i> . Lancet Neurol 2007; 6; pp: 765-772.
39.	Patterson 2010	Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, Giorgino R and Wraith JE. Long-term miglustat therapy in children with niemann-pick disease type C. J Child Neurol 25: 300-305, 2010.
40.	Patterson 2012	Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F; NP-C Guidelines Working Group. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. Mol Genet Metab. 2012 Jul;106(3):330-44.

41.	PBAC, 2011	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, Product: Miglustat, capsule, 100 mg, Zavesca®, Date of PBAC Consideration: November 2011 <a href="http://www.comcarelink.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/D30165AC9FADC00CCA25799E000FBAFE/\$File/Miglustat%20Zavesca%20Actelion.pdf">http://www.comcarelink.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/D30165AC9FADC00CCA25799E000FBAFE/\$File/Miglustat%20Zavesca%20Actelion.pdf</a>
42.	Peintiger 2012	Lisa Peintinger, Hans-H. Klünemann. Morbus Niemann-Pick Typ C. Nervenheilkunde 10/2012, p. 1-6 <a href="http://www.schattauer.de/fileadmin/assets/zeitschriften/nervenheilkunde/partner-cme/1012_BL_NHK_10_2012_S001_S006.pdf">http://www.schattauer.de/fileadmin/assets/zeitschriften/nervenheilkunde/partner-cme/1012_BL_NHK_10_2012_S001_S006.pdf</a>
43.	Perez-Poyato 2012	Perez-Poyato MS, Gordo MMO and Marfa MP. Initiation and discontinuation of substrate inhibitor treatment in patients with Niemann-Pick type C disease. Gene 506: 207-210, 2012.
44.	Perez-Poyato, 2011	María S. Pérez-Poyato, Mercé Pineda. New Agents and Approaches to Treatment in Niemann-Pick Type C Disease. <i>Current Pharmaceutical Biotechnology</i> , 2011, 12, 897-901 <a href="http://www.fnp.es/descargas/articulo_2011_nuevos_agentes_enfoquess.pdf">http://www.fnp.es/descargas/articulo_2011_nuevos_agentes_enfoquess.pdf</a>
45.	Pickard 2005	Pickard AS, Wang Z, Walton SM, Lee TA. <i>Are decisions using cost-utility analyses robust to choice of SF-36/SF-12 preference-based algorithm?</i> Health and Quality of Life Outcomes 2005, 3:11.
46.	Pineda 2009	Pineda M, Wraith JE, Mengel E. <i>Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): A multicenter observational retrospective cohort study.</i> Mol Genet Metab. 2009 Nov;98(3):243
47.	Pineda 2009a	[REDACTED]
48.	Pineda 2009b	Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu WL, Rohrbach M, Bembi B, Walterfang M, Korenke GC, Marquardt T, Luzy C, Giorgino R and Patterson MC. Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. Mol Genet Metab 98: 243-249, 2009
49.	Pineda 2010	Pineda M, Perez-Poyato MS, O'Callaghan M, Vilaseca MA, Pocovi M, Domingo R, Ruiz Portal L, Verdu Perez A, Temudo T, Gaspar A, Garcia Penas JJ, Roldan S, Martin Fumero L, Blanco de la Barca O, Garcia Silva MT, Macias-Vidal J and Coll MJ. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: A case series. Mol Genet Metab 99: 358-366, 2010
50.	Poupětová 2010	Helena Poupětová, Jana Ledvinová, Linda Berná, Lenka Dvořáková, Viktor Kožich, Milan Elleder. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. J Inherit Metab Dis (2010) 33:387–396
51.	Prescrire 2011	Miglustat et maladie de Niemann-Pick type C. La revue prescrire février 2011/tome 31 N° 328, p. 98-1 – 98-4. <a href="http://www.prescrire.org/Fr/433D0FF52CF9325611227273AE6710D7/Download.aspx">www.prescrire.org/Fr/433D0FF52CF9325611227273AE6710D7/Download.aspx</a>
52.	PSUR	[REDACTED]
53.	Ramaswami 2010	Ramaswami et al "Guidelines for the Investigation and Management of Niemann-Pick Disease Type C (NPC)" 2010 <a href="http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Guidelines_for_Niemann_Pick_Disease_Type_C.pdf">http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Guidelines_for_Niemann_Pick_Disease_Type_C.pdf</a>
54.	Raport AOTM-OT-430-1/2011	Leczenie choroby Niemann-Picka typu C z zastosowaniem substancji czynnej miglustat (Zavesca®), marzec 2011
55.	Rekomendacja 2011	Rekomendacja nr 20/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 marca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie choroby Niemann-Picka typu C z zastosowaniem substancji czynnej miglustat (Zavesca®) w ramach programu zdrowotnego” jako świadczenia gwarantowanego. Agencja Oceny Technologii Medycznych <a href="http://www.aotm.gov.pl">www.aotm.gov.pl</a>
56.	Report (Actelion) 2008a	Report (Actelion) - Miglustat in Niemann-Pick type C disease - Clinical Overview; Doc. No. D-08.477. 10-9-2008.
57.	Report (Actelion) 2008b	Report (Actelion) - Natural history of neurological disease in patients with Niemann-Pick type C disease: a retrospective study (Survey II); Doc No. D-08.453. 5-9-2008.
58.	Santos 2008	Santos ML, Raskin S, Telles DS et al. Treatment of a child diagnosed with Niemann-Pick disease type C with miglustat: A case report in Brazil. J Inherit Metab Dis 2008; [Epub ahead of print].
59.	Sevin 2007	Sevin M, Lesca G, Baumann N et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C. Brain 2007; 130(Pt 1): 120-133
60.	Shmueli 2004	Shmueli A. <i>The relationship between the Visual Analog Scale and the SF-36 Scales in the general population: an update.</i> Med Decis Making 2004; 24:61-63.

61.	SMC, 2010	Scottish Medicines Consortium "Miglustat (Zavesca ®)100 mg hard capsules (No. 632/10) Statement of Advice" 04 June 2010 <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/miglustat_Zavesca_NON_SUBMISSION_FINAL_June_2010.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/miglustat_Zavesca_NON_SUBMISSION_FINAL_June_2010.pdf</a>
62.	SRK 2011	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 28/2011 z dnia 29 marca 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie choroby Niemann-Picka typu C” z zastosowaniem substancji czynnej miglustat w ramach programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego. Agencja Oceny Technologii Medycznych <a href="http://www.aotm.gov.pl">www.aotm.gov.pl</a>
63.	Stowarzyszenie NPC	Stowarzyszenie chorych na Niemann-Picka i choroby pokrewne. <a href="http://niemannapicka.pl/children.php">http://niemannapicka.pl/children.php</a>
64.	Vanier 1999	Vanier MT. Lipid changes in Niemann-Pick disease type C brain: personal experience and review of the literature. Neurochem Res 1999; 24(4): 481-489
65.	Vanier 2003	Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. Clin Genet 2003; 64(4): 269-281.
66.	Vanier 2010	Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis. 2010 Jun 3;5:16
67.	Walkley 2000	Walkley SU, Zervas M, Wiseman S. Gangliosides as modulators of dendritogenesis in normal and storage disease-affected pyramidal neurons. Cereb Cortex 2000; 10(10): 1028-1037
68.	Wraith 2010	Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, Giorgino R and Patterson MC. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: Long-term data from a clinical trial. Mol Genet Metab 99: 351-357, 2010
69.	Zarowski 2010	Zarowski M, Steinborn B, Gurda B, et al. Treatment of cataplexy in Niemann-Pick disease type C with the use of miglustat, European Journal of Paediatric Neurology 2010: 1-4.
70.	Zarowski 2011	Marcin Zarowski Barbara Steinborn, Barbara Gurda, Lenka Dvorakova, Hana Vlaskova b, Sanjeev V. Kothare. Treatment of cataplexy in Niemann-Pick disease type C with the use of miglustat. Eur J Paediatr Neurol. 2011 Jan;15(1):84-7.

#### Korespondencja

koresp\_120812\_MZ\_zlecenie\_Zavesca

koresp\_120812\_MZ\_program\_wersja\_uzgodniona\_Zavesca

koresp\_121005\_MZ\_uwagi\_wymagania\_min\_Zavesca

koresp\_121015\_MZ\_do\_firmy\_wezwanie\_do\_uzupelnien\_Zavesca

koresp\_121106\_MZ\_przekazanie\_uzupelnien\_Zavesca

koresp\_121114\_MZ\_brak\_uzupelnienia\_wymagan\_min\_Zavesca

koresp\_121012\_NFZ\_prosba\_liczba\_pacj\_E75.2\_Zavesca

koresp\_121108\_NFZ\_dane\_E75.2\_Zavesca

koresp\_110225\_NFZ\_opinia\_i\_dane\_Zavesca

koresp\_121107\_Actelion\_tajemnica\_przeds\_Zavesca

koresp\_121112\_Actelion\_wskazanie\_tajemnicy\_przeds\_Zavesca

koresp\_121114\_Actelion\_Zavesca\_prosba\_uzasadnienie\_tajemnica\_przeds

koresp\_121114\_Actelion\_uzasadnienie\_tajemnicy\_przeds

[REDACTED]

#### 14. Załączniki

Zal. 1. Zavesca\_Efektywnosc\_Kliniczna

Zal. 2. Zavesca\_Analiza\_Ekonomiczna

Zal. 3. Zavesca\_Wplyw\_na\_Budzet

Zal. 4. Zavesca\_Analiza\_Racjonalizacyjna