



Rekomendacja nr 120/2012
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 26 listopada 2012 r.
w sprawie objęcia 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”

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości,¹ **nie rekomenduje** objęcia 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”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Zavesca (miglustat). Powyższe podyktowane jest trudnymi do jednoznacznej interpretacji danymi o efektywności klinicznej miglustatu oraz bardzo wysokim kosztem terapii.

W jedynym dostępnym badaniu RCT zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w przypadku: redukcji poziomego ruchu sakadowego gałek ocznych (HSEM) oraz problemów z połykaniem. Nie uległa poprawie ostrość słuchu (niepogorszenie), wskaźnik (upośledzenia) poruszania się (SAI), zmiana ≥ 2 punkty w skali MMSE (krótka skala oceny stanu psychicznego, mini-mental status examination) oceniającej funkcje poznawcze (brak danych o i.s.). Trudno jednak jednoznacznie stwierdzić czy uwzględnione punkty końcowe przekładają się na rzeczywistą poprawę jakości życia pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C (NP-C).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia 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”.

Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto wynosi: [REDACTED]
[REDACTED] w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Wnioskowana technologia medyczna była już przedmiotem prac Agencji w 2011 r. i uzyskała negatywną opinię Rady Konsultacyjnej (Stanowisko RK Nr 28/2011 z dnia 29.03.2011 r.), która uważała za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie choroby



Niemanna-Picka typu C” z zastosowaniem substancji czynnej miglustat w ramach programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego. Niemniej Prezes Agencji zarekomendował finansowanie ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie choroby Niemanna-Picka typu C z zastosowaniem substancji czynnej miglustat (Zavesca®) w ramach programu zdrowotnego”, przez okres 3 lat, przy spełnieniu określonych w rekomendacji warunków (Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 20/2011 z dnia 29.03.2011 r.).

Problem zdrowotny

Choroba Niemanna-Picka typu C (NP-C) należy do grupy autosomalnych, recesywnie dziedziczonych, schorzeń lizosomalnych i zaliczana jest do grupy chorób rzadkich z zapadalnością 1 na 120 000 urodzeń.

Choroba Niemanna-Picka typu C jest śmiertelnym zaburzeniem neurodegeneracyjnym charakteryzującym się upośledzeniem wewnątrzkomórkowego transportu lipidów. Objawy neurologiczne uważa się za wtórne do nieprawidłowej akumulacji glikosfingolipidów w komórkach nerwowych i glejowych.

Częstość występowania NP-C może być zaniżona, ze względu na niewystarczającą dostępność specyficznych testów biochemicznych lub genetycznych, zróżnicowaną patologię i objawy kliniczne. Częstość występowania NP-C w Europie Zachodniej szacuje się na 0,0008–0,0007% żywych urodzeń. Zgodnie z informacjami zawartymi w zaktualizowanych wytycznych dotyczących diagnozowania i leczenia choroby NP-C przyjęto, iż zapadalność na NP-C wynosi 1/120 000 żywych urodzeń na świecie.

W ostatnim raporcie przygotowanym przez Orphanet "*Orphanet Report Series-May 2012*", opisującym dane na temat częstości występowania chorób rzadkich, zapadalność na chorobę Niemanna-Picka typu C została oszacowana podobnie 0,85/ 100 000 żywych urodzeń.

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, a u około jednej trzeciej pacjentów występują napady padaczkowe. Dodatkowo ok. 20% dzieci ma katapleksję wywołaną silnymi emocjami (np. śmiechem), chorobę objawiającą się nagłą utratą napięcia mięśniowego, z lub bez narkolepsji.

U dzieci chorych na NP-C zazwyczaj występują postępujące objawy upośledzenia intelektualnego, ruchowego i behawioralnego, które mogą poważnie ograniczyć ich rozwój, co w następstwie skutkuje koniecznością poruszania się na wózku inwalidzkim i niezdolnością do kontynuowania nauki w szkole. W 60% przypadków w późnym dzieciństwie i wieku młodzieńczym dochodzi do wystąpienia organomegalii lub niewielkiej resztkowej organomegalii, stopniowo postępującego upośledzenia pionowego, boczno i poziomo ruchu sakadowego gałek ocznych prowadzące do typowego nadjądrowego porażenia spojrzania, a także może dochodzić do ataksji, dysfagii, dysartrii, ruchów choreoatetotycznych, dysmetrii i dystonii.

W retrospektywnym badaniu kohortowym z udziałem 68 francuskich pacjentów z NP-C, u których diagnoza nastąpiła w wieku dorosłym, 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%). 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.

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 estryfikację lub konwersję cholesterolu z jednej formy w drugą. W celu wizualizacji akumulacji cholesterolu w komórkach jako standardową metodę wykorzystuje się barwienie filipiną.

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, połykanie 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Miglustat (N-alkilowany iminocukier, syntetyczny analog D-glukozy), substancja czynna preparatu leczniczego Zavesca, jest odwracalnym inhibitorem syntazy glukozyloceramidu, która jest glukozylotransferazą odpowiedzialną za początkowe etapy syntezy większości glikosfingolipidów. Zapobiegając działaniu enzymu, miglustat redukuje wytwarzanie glikosfingolipidów w komórkach, co spowolnia lub zapobiega rozwojowi objawów choroby Gauchera typu 1 oraz łagodzi objawy choroby Niemann-Picka typu C. Produkt Zavesca jest wskazany do stosowania w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C. Miglustat wykazuje zdolność przenikania bariery krew-mózg.

Produkt leczniczy Zavesca został dopuszczony do obrotu we wnioskowanym wskazaniu 26 stycznia 2009 r.

Wskazaniem do stosowania leku Zavesca, zgodnie z proponowanym programem lekowym: Leczenie choroby Niemann-Picka typu C (NP-C) z wykorzystaniem substancji czynnej miglustat, jest zahamowanie lub opóźnienie postępu choroby, poprawa lub stabilizacja stanu klinicznego, poprawa jakości życia.

Kwalifikacji chorych do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich, 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.

Jako kryteria włączenia do programu przyjęto:

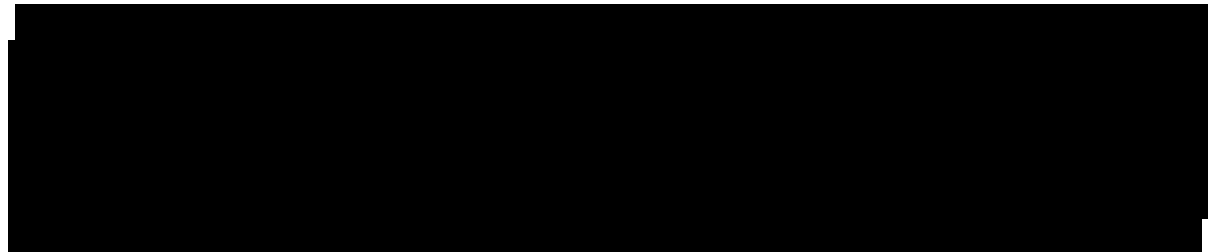
- 1) dzieci i dorosłych z potwierdzoną chorobą Niemann-Picka typu C na podstawie wyniku badania hodowli fibroblastów skóry z filipiną. Jeśli wynik badania z filipiną jest niejednoznaczny rozpoznanie musi zostać oparte na analizie molekularnej;
- 2) występowanie objawów neurologicznych choroby NP-C;
- 3) brak nadwrażliwości na miglustat lub jakąkolwiek substancję pomocniczą;
- 4) brak niewydolności wątroby;
- 5) klirens kreatyniny o wartości powyżej 30 ml/min/1,73 m².

Alternatywna technologia medyczna

Opinie ekspertów oraz międzynarodowe wytyczne wskazują na brak alternatywnych technologii medycznych. Obecnie stosowane jest leczenie objawowe i paliatywne mające na celu złagodzenie objawów.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił przegląd systematyczny, do którego włączono jedno pierwotne randomizowane, eksperymentalne badanie kliniczne typu open label (*core phase*), prospektywne OGT918-007, w którym porównywano stosowanie miglustatu z opieką standardową, tj. stosowaną farmakoterapią, terapią fizykalną, mowy i zajęciową, zaleconą w zaakceptowanych wskazaniach u każdego pacjenta przez pediatrę lub neurologa (inne leki towarzyszące w standardowych wskazaniach).



Wyniki dla populacji pacjentów od 12 roku życia, według badania OGT918-007, wskazują, że po 12 miesiącach obserwacji dla punktu końcowego - poziomy ruch sakadowy gałek ocznych (HSEM)- nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian współczynników nachylenia prostej regresji (HSEM- α) oraz przesunięcia prostej regresji (HSEM- β) przy uwzględnieniu całej badanej populacji, natomiast w subpopulacji nie stosującej benzodiazepiny zaobserwowano statystycznie istotną poprawę dla HSEM- α 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 przyjmować dopiero w fazie rozszerzonej badania, a więc przez 1 rok), zaobserwowano nieznaczną poprawę dla HSEM- α względem stanu wyjściowego, natomiast nieznaczące pogorszenie dla HSEM- β .

W fazie rozszerzonej badania po 12 mies. zaobserwowano wzrost tych wartości względem stanu wyjściowego (stabilizacja lub nieznaczące pogorszenie się choroby) u pacjentów przyjmujących miglustat od początku badania. 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 fazie rozszerzonej badania po dalszych 12 miesiącach u 78,6 do 92,9% w zależności od połykanej substancji, u pacjentów przyjmujących miglustat od początku badania.

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) na korzyść grupy przyjmującej miglustat, względem grupy poddanej opiece standardowej, nie była istotna statystycznie, natomiast w fazie rozszerzonej badania i jej kontynuacji po kolejnych 12 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 ≥ 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 12 miesiącach zaobserwowano nieznaczny (kilkuprocentowy) wzrost punktacji w skali MMSE względem stanu wyjściowego oraz jego powrót do wartości wyjściowej (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 znamiennych statystycznie różnic średnich zmian w liczbie punktów poszczególnych komponentów skali SF-36 pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

W populacji pacjentów od 4 do 11 roku życia w niekontrolowanej fazie badań po 12 miesiącach zaobserwowano średnie zmniejszenie wartości HSEM- α , nieznaczne pogorszenie się zdolności poruszania się, natomiast w fazie rozszerzonej, po kolejnym roku, zaobserwowano stabilizację HSEM oraz SAI, a także brak zmian w zdolności potykania 1/3 ciastka. U 80% chorych odnotowano stabilizację choroby.

Skuteczność praktyczna

Zgodnie z danymi retrospektywnych badań obserwacyjnych Survey I, Survey II oraz RCT OGT918-007, lek zapewnia istotny klinicznie korzystny wpływ na neurologiczną progresję choroby u pacjentów z NP-C.

U pacjentów pediatrycznych (w badaniu 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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), na podstawie ocenianych 247 pacjentów, w tym 132 z chorobą Gauchera i 40 z chorobą Niemann-Picka do działań niepożądanych występujących bardzo często zaliczono: zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu, depresję, bezsenność, osłabienie libido, drżenie, biegunkę, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha. Natomiast do działań niepożądanych występujących często: małopłytkowość, neuropatię obwodową, ataksję, niepamięć, parestezje, niedoczulicę, ból głowy, zawroty, nudności, wymioty, wzdęcia brzucha/dyskomfort, zaparcie, niestrawność, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, zmęczenie, astenię, dreszcze i złe samopoczucie, nieprawidłowe wyniki badań przewodzenia nerwowego.

[REDAKTED]

Według badania OGT918-007, w grupie pacjentów powyżej 12 roku życia 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

[REDAKTED]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prezes Agencji nie wnosi uwag do zapisów programu lekowego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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.

[REDAKTED]

[REDAKTOWANE]

W związku z odnalezionymi w analizie ekonomicznej wnioskodawcy błędami, w tym-mając na uwadze [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dodatkowo, w związku ze zmianą progu opłacalności, przedstawiono cenę progową zbytu netto opakowania produktu leczniczego Zavesca (miglustat) w odniesieniu do obowiązującego obecnie progu opłacalności wynoszącego 105 801 PLN.

[REDAKTOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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 ocenie Agencji, okoliczności z ww. artykułu nie zachodzą. Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące skuteczności klinicznej miglustatu w stabilizowaniu stanu chorego w przebiegu NP-C. Należy także zaznaczyć, iż oceniana technologia lekowa wskazana jest w chorobach rzadkich.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) refundacji miglustatu (preparat Zavesca) we wskazaniu choroby Niemann-Picka typu C w ramach programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 5-letnim horyzoncie czasowym (lata 2013-2017).

[REDAKTOWANE]

Wnioskodawca uwzględnił w analizie scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji preparatu Zavesca w leczeniu chorych z NP-C oraz scenariusz nowy, w którym przyjęto, że począwszy od roku 2013 miglustat uzyska refundację we wskazaniu NP-C, w ramach programu lekowego.

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

W ujęciu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]

[REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej zalecające stosowanie miglustatu w leczeniu pacjentów z chorobą Niemann-Picka.

Polska, Medycyna Praktyczna Neurologia, Bodzioch 2011. Zaleca się następujące postępowanie w leczeniu pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C.

1. W ramach leczenia przyczynowego, powołując się na *European Medicines Agency*, Zavesca (miglustat) zaleca się 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 ≥ 12 lat wynosi 200 mg 3 \times /d. U dzieci < 12 lat dawka zależy od powierzchni ciała w m²: $> 1,25$ - 200 mg 3 \times /d, $> 0,88$ - $1,25$ - 200 mg 2 \times /d, $> 0,73$ - $0,88$ - 100 mg 3 \times /d, $> 0,47$ - $0,73$ - 100 mg 2 \times /d i $\leq 0,47$ - 100 mg 1 \times /d. Lek jest dostępny w postaci kapsułek doustnych po 100 mg. Częstymi działaniami niepożądanymi są biegunka ($> 80\%$), drżenie ($\sim 60\%$) 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. 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.

2. 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.

Polska, Medycyna Praktyczna Pediatria, 2011. Zaleca się opcje leczenia choroby Niemann i Picka typu C2 terapią hematopoetycznymi komórkami macierzystymi (w tym przeszczepienie szpiku kostnego, przetoczenie krwi pępowinowej, przetoczenie komórek macierzystych pobranych obwodowej) oraz preparatem Zavesca®.

Panel ekspertów, Patterson 2012. Panel ekspertów rekomenduje 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, 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; lek wskazywany jest również 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 miesiącach 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 stosowane. 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.

Australian Government Department of Health and Ageing, (AGDHA), 2012. AGDHA wymienia miglustat (ZAVESCA) jako lek sierocy we wskazaniu: do leczenia choroby Niemann-Picka typu C.

The Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) – marzec 2010. ADEC rekomenduje miglustat w leczeniu NPC. 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, potykania, 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.

Australian Prescriber (AP), 2010. Miglustat jest wskazany u chorych z postępującymi objawami neurologicznymi u dorosłych i dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C. 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.

Prescrire, Francja 2011. *Prescrire* nie rekomenduje stosowania miglustatu (Zavesca) w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C. Nie ma dowodów, że miglustat zapewnia rzeczywiste korzyści dla pacjentów. Według danych o bardzo niskim poziomie dowodów, efekt leczenia jest niewielki i w najlepszym wypadku miglustat spowalnia nasilenie objawów neurologicznych. Wyniki badania z randomizacją (Patterson 2007) są niejednoznaczne. 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 rekomendowane jest leczenie objawowe 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 „nic nowego”.

Hiszpania, Perez-Poyato, 2011. W publikacji Perez-Poyato wymieniono współczesne możliwości terapii pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C. Zwrócono uwagę na fakt, że miglustat 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, fizjoterapia). Miglustat jest obiecującym lekiem spowalniającym postęp choroby, lecz nie jest w stanie jej wyleczyć.

Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM), Hiszpania 2009. AATRM wskazuje na następujące kryteria stosowania miglustatu w leczeniu NP-C: zdiagnozowana forma późnodziecięca, wieku młodzieńczego i dorosłego postać 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.

Mengel 2012, Niemcy. Terapia miglustatem jest wymieniana jako możliwość leczenia objawów neurologicznych NPC. Badania kliniczne wykazały, że 72% pacjentów chorych 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.

Peintiger 2012, Niemcy. Terapia miglustatem jest wymieniana jako jedyna obecnie opcja leczenia choroby NPC, która może prowadzić do stabilizacji lub spowolnienia postępów objawów neurologicznych. Obecnie stosuje się leczenie objawowe.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Niemcy, 2008. AWMF, w rekomendacji dotyczącej leukodystrofii u dorosłych, rekomenduje stosowanie miglustatu w leczeniu choroby Niemann-Picka, 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.

Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee of the Food and Drug Administration (EMDAC, FDA) USA, 2009, 2010. EMDAC rekomenduje stosowanie miglustatu u pacjentów dorosłych i dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C. 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 do leczenia postępujących objawów neurologicznych u dorosłych i u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C. Według EMDAC, w świetle danych dotyczących bezpieczeństwa i efektywności zaprezentowanych w aplikacji podmiotu odpowiedzialnego na rok 2010, stosunek ryzyka do korzyści dla preparatu Zavesca®, przemawia za rekomendowaniem leku w leczeniu NP-C. Zwrócono jednak uwagę na potrzebę przeprowadzenia badań skupiających się na wpływie terapii na zdolność połykania i badań post-marketingowych.

W częściowym głosowaniu, zdania dotyczące tego, czy aplikacja dostarcza istotnych dowodów na efektywność kliniczną leku, były podzielone (6 głosów za, 7 przeciw). Zwrócono uwagę, że wyniki podstawowego badania klinicznego nie mogą być potraktowane w pełni jako istotne dowody (ang. *substantial evidence*) efektywności klinicznej, jednakże wskazują na możliwe korzyści z terapii. Biorąc pod uwagę specyfikę jednostki chorobowej i jej progresję, stabilizacja choroby stanowi dowód przemawiający za efektywnością leczenia. Zgodzono się, że badanie kliniczne wykazało poprawę funkcji układu pokarmowego i funkcji neurologicznych.

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.

Ostatecznie decyzja FDA jest negatywna odnośnie stosowania ocenionej technologii w leczeniu choroby Niemann-Picka.

Egton Medical Information Systems (EMIS), Wielka Brytania 2012. EMIS rekomenduje, na podstawie wskazówek ekspertów, stosowanie miglustatu w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C 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.

Panel ekspertów, Wielka Brytania, Ramaswami 2010. Panel ekspertów z Wielkiej Brytanii rekomenduje stosowanie miglustatu w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C, obok leczenia wspomagającego: fizykoterapii, terapii zajęciowej, terapii mowy, terapii językowej. Pacjenci muszą spełniać szereg kryteriów 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).

Odnaleziono także rekomendacje nie dotyczące finansowania ze środków publicznych miglustatu: 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. W negatywnej rekomendacji nowozelandzkiego PBAC, dotyczącej stosowania miglustatu w ramach LSDP, zwrócono 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.

Haute Autorité de santé (HAS), Francja 2009. HAS rekomenduje finansowanie miglustatu 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. Uzasadnienie: 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. Jednak brak jest alternatywnych farmakologicznych metod leczenia. Terapie stosowane obecnie są objawowe i paliatywne.

Ministry of Health and Long-Term Care (MHLTC), Kanada 2011. MHLTC rekomenduje finansowanie leku Zavesca (miglustat) w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C 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

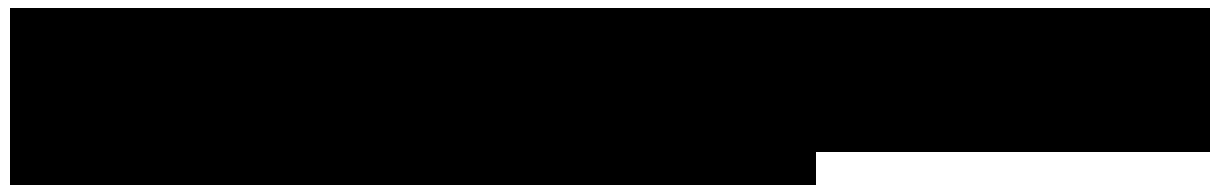
przewidziana jest wyłącznie dla pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z leczenia, leczenie powinno odbywać się w wyspecjalizowanych ośrodkach mających doświadczenie w terapii dziedzicznych chorób metabolicznych, przewiduje się refundację wyłącznie dawki 200 mg x3/d (dorośli i młodzież 12-17 roku życia, dla dzieci poniżej 12 roku życia, 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 unieruchomiony 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.

Nowa Zelandia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2011. : PBAC nie rekomenduje stosowania miglustatu w ramach Life Savings Drugs Program (LSDP) przez pacjentów pediatrycznych i dorosłych z chorobą Niemann-Picka typu C.

National Health Service (NHS), Wielka Brytania, Cumbria, 2009. Zavesca wymieniona jest na liście leków, dla których finansowanie 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 traffic lights oznaczone kolorem czerwonym).

Scottish Medicines Consortium (SMC), Wielka Brytania, 2010. SMC nie rekomenduje finansowania miglustatu w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych i dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C.

All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Wielka Brytania, Walia, 2009. AWMSG nie rekomenduje finansowania miglustatu w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych i dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C. 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 .



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja nr 120/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 listopada 2012 r. w sprawie objęcia 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” została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12499-367/LP/12) z 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.).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2012 z dnia 26 listopada 2012 w sprawie zasadności finansowania Zavesca (miglustat) we wskazaniu: leczenie postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C.
2. Raport AOTM-OT-4351-21/2012 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.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

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