



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

*Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Zavesca (miglustat) we wskazaniu: leczenie postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C.*

**Uzasadnienie**

*Przy wysokiej cenie terapii efekty kliniczne miglustatu wydają się wątpliwe. W jedynym badaniu RCT oceniano następujące punkty końcowe: poziomy ruch sakadowy gałek ocznych (HSEM) (pierwszorzędowy; poprawa istotna statystycznie – i.s.), problemy z połykaniem (poprawa i.s.), ostrość słuchu (niepogorszenie), wskaźnik (upośledzenia) poruszania się (SAI), zmiana  $\geq 2$  punkty w skali MMSE (krótka skala oceny stanu psychicznego, mini-mental status examination) oceniającej funkcje poznawcze (brak danych o i.s.). Mierniki te wydają się drugorzędowe w stosunku do jakości życia.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Zavesca (miglustat) we wskazaniu: leczenie postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leku dostępnego w ramach programu lekowego i odrębnej grupy limitowej, bezpłatnie dla chorego: Zavesca (miglustat) kaps. twarde, 100 mg, 84 kaps. (4 blistry x 21 kaps.), kod EAN: 5909990334162.

**Problem zdrowotny**

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

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Zavesca zawiera substancję czynną miglustat, która 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 im, oraz łagodzić objawy choroby NP-C.

**Alternatywne technologie medyczne**



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

### **Skuteczność kliniczna**

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 (vs. opieka standardowa), otwartej fazy wstępnej, 12-miesięcznej fazy rozszerzonej, prospektywnej, niekontrolowanej i kontynuacji fazy rozszerzonej do 66 mies. obserwacji; dla pacjentów 4-11 lat: 12-miesięcznej otwartej, niekontrolowanej fazy wstępnej, 12-miesięcznej otwartej, prospektywnej fazy rozszerzonej, kontynuacji fazy rozszerzonej.

#### Wyniki dla populacji pacjentów powyżej 12 roku życia:

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- $\alpha$ ) ani 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 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 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 po kolejnych 24 mies. zaobserwowano nieznaczący wzrost wartości wskaźnika 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 (krótka skala oceny stanu psychicznego, mini-mental status examination) oceniającej funkcje poznawcze, brak danych odnośnie do istotności statystycznej. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w średniej zmianie wartości MMSE, natomiast w fazie rozszerzonej badania po 12 miesiącach zaobserwowano nieznaczący (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 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:

W otwartej niekontrolowanej fazie badania po 12 miesiącach zaobserwowano średnie zmniejszenie wartości HSEM- $\alpha$ , nieznaczne pogorszenie SAI, natomiast w fazie rozszerzonej po kolejnym roku zaobserwowano stabilizację HSEM oraz SAI, a także brak zmian w zdolności połknięcia 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.

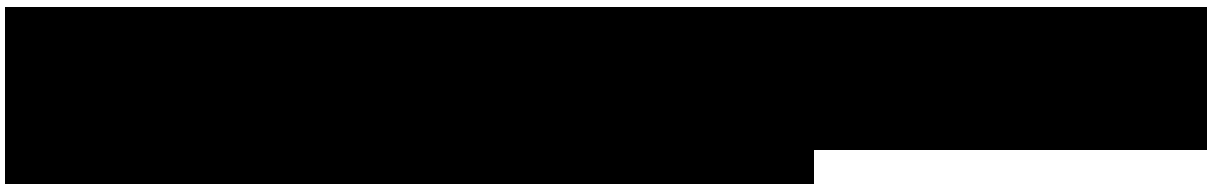
#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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

#### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**



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



### 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 wynik 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 NP-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: 1 pozytywną (Francja, HAS), 2 pozytywne z ograniczeniami (Kanada, MHLTC; Wielka Brytania, Cumbria), oraz 3 negatywne (Nowa Zelandia, Szkocja, Walia). Rekomendacje pozytywne dotyczyły stosowania miglustatu u pacjentów z NP-C. 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 NP-C ze względu na brak złożenia przez podmiot odpowiedzialny aplikacji dotyczącej tego wskazania. Lek nie został dopuszczony do obrotu przez FDA.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
[Redacted]

[Redacted]

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych Nr: 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, 15 listopada 2012.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Przedstawiono stanowisko eksperckie na posiedzeniu w dniu 26.11.2012 r.