



Opinia nr 57/2019

z dnia 17 lipca 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Zavesca (miglustat) we wskazaniu: choroba Niemann-Picka typu C (ICD-10: E75.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Zavesca (miglustat), kapsułki à 100 mg, we wskazaniu: choroba Niemann-Picka typu C (ICD-10: E75.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Jednocześnie podkreślenia wymaga, że produkt leczniczy Zavesca we wskazaniu choroba Niemann-Picka typu C był już przedmiotem oceny Agencji i otrzymał negatywne rekomendacje/opinie dotyczące finansowania ze środków publicznych. Z uwagi na brak nowych dowodów dla ocenianej technologii Prezes podtrzymuje stanowisko wyrażone w poprzednich dokumentach.

Analizę kliniczną oparto na 1 badaniu randomizowanym OGT918-007, 11 badaniach obserwacyjnych/ rejestrach pacjentów (Giugliani 2016, Sedel 2016, Brand 2015, Fecarotta 2015, Abel 2015, Imrie 2015, Patterson 2015, Ginocchio 2013, Heron 2012, Pineda 2010, Pineda 2009b) oraz przeglądzie systematycznym (Santos Lozano 2015).

W badaniu OGT918-007, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo miglustatu w dawce 200 mg, stwierdzono po 24 miesiącach obserwacji stabilizację sakkadowego ruchu gałek ocznych, stabilizację poruszania się, stabilizację choroby u 80% chorych. Odnalezione badania obserwacyjne i opisy przypadków potwierdzają wyniki przedstawione w badaniu OGT918-007.

Jednakże należy mieć na uwadze, że w dostępnych badaniach w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych nie oceniano przeżycia całkowitego, czy też jakości życia



była oceniana wyłącznie jako drugorzędowy punkt końcowy, ale w populacji nieobjętej zleceniem Ministra Zdrowia (tj. u pacjentów powyżej 12 r.ż.), lecz nawet w tej grupie nie wykazano różnic istotnych statystycznie między terapią miglustatem a opieką standardową. Generalnie oceniane punkty końcowe stanowiły surogaty o nieudowodnionym związku z klinicznie istotnymi punktami końcowymi.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Zavesca najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: biegunka, wzdęcia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała i drgawki, a także zaburzenia metabolizmu i odżywiania (zmniejszenie apetytu) oraz zaburzenia układu nerwowego (drżenie).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują miglustat jako jedyną aktualnie dostępną i rekomendowaną opcję leczenia pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C. Aczkolwiek nawet te dokumenty wskazują na pewne ograniczenia związane z terapią. Najnowsze wytyczne (Geberhiwot 2018) nie zalecają stosowania miglustatu u chorych z zaawansowaną chorobą neurologiczną lub inną zagrażającą życiu. Wytyczne kanadyjskie (Melancon 2015) wskazują, że nie należy oczekiwać odzyskanie prawidłowych funkcji neurologicznych w wyniku terapii miglustatem, natomiast u niektórych pacjentów niebędących w zaawansowanej fazie choroby może ona unormować pewne zaburzenia.

Wskazać należy, że tryb ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) nie wydaje się być właściwy w przypadku stosowania miglustatu w chorobie Niemann-Picka typu C (NPC). Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Zavesca skuteczność leczenia objawów neurologicznych produktem Zavesca u pacjentów z NPC powinna być badana regularnie (np. co 6 miesięcy), zaś kontynuacja leczenia powinna być ponownie zatwierdzona po upływie co najmniej 1 roku leczenia produktem Zavesca. Tym samym 3-miesięczny okres terapii miglustatem w ramach RDTL może być zbyt krótki do wykazania wpływu terapii na występujące objawy neurologiczne i potwierdzenia zasadności finansowania terapii ze środków publicznych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zavesca (miglustat), kapsułki à 100 mg, we wskazaniu: choroba Niemann-Picka typu C (ICD-10: E75.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Choroba Niemann-Picka to zaburzenie wewnątrzkomórkowego transportu cholesterolu i innych związków lipidowych na poziomie późnych endosomów i lizosomów, prowadzące do gromadzenia się lipidów w komórkach, głównie niezestryfikowanego cholesterolu w tkankach obwodowych z następowym powiększeniem śledziony i wątroby oraz gangliozydów GM2 i GM3 w ośrodkowym układzie nerwowym z następowym pogorszeniem czynności poznawczych, porażeniem ruchów gałek ocznych do góry i w dół, ataksją, napadami padaczkowymi i/lub dystonią.

Wyróżnia się 4 typy choroby Niemann-Picka w zależności od zajętych organów i wieku, w którym pojawiają się symptomy: typ A (NPA), B (NPB), C (NPC) i D (NPD).

Obraz kliniczny choroby we wczesnym okresie życia jest niespecyficzny i może być nierozpoznany przez niedoświadczonego klinicystę. Czasami, badanie ultradźwiękiem w późnym okresie ciąży

wykazało wodobrzusze płodu - w ten sposób zdiagnozowane noworodki często miały ciężką postać zapalenia wątroby z żółtaczką i utrzymującym się wodobrzuszem. Naciek komórek piankowatych może towarzyszyć noworodkowemu zapaleniu wątroby lub pojawiać się jako pierwotny objaw NPC. Wiele noworodków na tym etapie umiera, a te które przeżyją mogą być hipotoniczne i opóźnione w rozwoju psychoruchowym lub też mieć całkowite ustąpienie objawów i tylko przejawiać zaburzenia neurologiczne wiele lat później. Wątroba i śledziona są powiększone u dzieci z objawowym zapaleniem wątroby, przy czym dzieci, które przeżyją często „dorastają do swoich organów” i organomegalia może być później niewykrywalna. W rzeczywistości, wiele osób z NPC nie ma organomegalii, ale jej brak nie wyklucza diagnozy NPC. Inna grupa dzieci może mieć niewielkie (lub brak) zaburzenia funkcji wątroby lub oddechowych i pierwotnie wykazywać hipotonię oraz opóźniony rozwój. Dzieci z tej grupy zwykle nie mają pionowego porażenia nadjądrowego (VSGP) w momencie wystąpienia choroby, ale takie objawy mogą wystąpić po różnym okresie, wraz z pojawieniem się innych oznak postępującej encefalopatii.

Typowy obraz kliniczny NPC występuje we wczesnym lub późnym dzieciństwie i objawia się zaburzeniami zręczności i chodu, które prowadzą do ataksji. Wielu obserwujących rodziców jest świadomych pionowego zaburzenia wzroku, które jest wczesnym objawem choroby. VSGP na początku objawia się jako zwiększone opóźnienie w rozpoczęciu wertykalnych ruchów sakkadowych, po czym prędkość ruchów sakkadowych stopniowo spowalnia aż do całkowitego ustania. W późnym etapie choroby, horyzontalne ruchy sakkadowe są również osłabione. Objawom fizycznym towarzyszy upośledzenie funkcji poznawczych, często początkowo mylone ze zwykłymi trudnościami w nauce. W przypadku niektórych dzieci podejrzewa się pierwotne zaburzenia behawioralne przypominające dyspraksję (nazywana również syndromem niezdarnego dziecka, jest upośledzeniem koordynacji ruchowej). W miarę postępu choroby staje się jasne, że stan psychiczny dziecka ulega pogorszeniu. Oprócz wymienionych powyżej objawów, u wielu dzieci może rozwinąć się dystonia (mimowolne ruchy powodujące wyginanie i skręcanie różnych części ciała, co prowadzi do przyjmowania nienaturalnej postawy), która początkowo obejmuje jedną kończynę i stopniowo przechodzi na pozostałe kończyny i mięśnie osiowe. Mowa stopniowo pogarsza się z okresami dyzartrii i dysfonii. Dysfagia postępuje równolegle z dysartrią i karmienie doustne staje się ostatecznie niemożliwe. Około 1/3 chorych na NPC ma napady padaczkowe częściowe i/lub uogólnione. Padaczka w niektórych przypadkach może być oporna na leczenie farmakologiczne. Napady zwykle ulegają poprawie jeśli okres przeżycia dziecka jest wydłużony, poprawa ta najprawdopodobniej odzwierciedla ciągłą utratę neuronów. Około 20% dzieci z NPC cierpi na ataki katapleksji, nagłą utratę napięcia mięśniowego wywołany przez silny bodziec emocjonalny (humorystyczny). Szczególnie upośledzające mogą być wielokrotne ataki w ciągu doby, podczas których występuje ryzyko urazu. Łagodna demielinizacyjna neuropatia obwodowa stanowi rzadki objaw noworodkowej postaci NPC. Polisomnograficzne i biochemiczne badania u pacjentów z NPC wykazały zaburzenia snu i zmniejszenie stężenia hipokretyny płynu mózgowo-rdzeniowego. Zgon w wyniku zachłystowego zapalenia płuc zwykle występuje pod koniec drugiej lub trzeciej dekady życia.

Objawy neurologiczne u młodzieży i dorosłych mogą być podobne do objawów u noworodków i dzieci, przy czym charakteryzują się znacznie wolniejszym tempem progresji. W literaturze opisano jeden przypadek osoby, która przeżyła do siódmej dekady życia będąc zdiagnozowana 25 lat wcześniej. Starsi pacjenci mogą również wykazywać widoczne zaburzenia psychiczne, czasami z objawami depresji. Objawy psychiczne mogą przysłonić objawy neurologiczne, aczkolwiek te drugie mogą być zwykle wykryte dokładnymi badaniami. Opisano również przypadek osoby dorosłej z chorobą dwubiegunową oraz przypadki dwóch osób z późno rozwiniętą demencją związaną z atrofią płata czołowego bez objawów ze strony narządów trzewnych, co jest powszechne w chorobie NPC wieku dorosłego.

Choroba NP typu C jest rzadkim schorzeniem, dotyczącym rocznie w Europie Zachodniej średnio 1 na 120 tys. żywo urodzonych dzieci, dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. W Polsce rodzi się

rocznie 1–5 dzieci obciążonych NP typu C. Należy podkreślić, że dane te są jedynie szacunkowe i oparte na rozpoznawalności, tak więc rzeczywista częstość występowania choroby może być wyższa. NP typu C jest chorobą o niepomyślnym rokowaniu. Większość pacjentów umiera przed ukończeniem 20 roku życia (wielu przed 10 rokiem życia).

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie polskiego Stowarzyszenia chorych na Niemann-Picka i Choroby Pokrewne (SCN PiCP) „Życ Nadzieją” typ C tej choroby obejmuje około 500 zdiagnozowanych przypadków na całym świecie. Uważa się natomiast, że liczba osób chorych na NPC jest znacznie wyższa, jednak trudności diagnostyczne nie pozwalają na dokładną jej ocenę. Lista osób zarejestrowanych w Stowarzyszeniu Chorych na Niemann-Picka typ C II liczy 32 dzieci.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują miglustat jako jedyną aktualnie dostępną i rekomendowaną opcją leczenia pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, miglustat jest jedynym produktem stosowany we wskazaniu wskazaniu choroba Niemann-Picka typu C.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne oraz opinie ekspertów klinicznych, w przypadku ocenianego wskazania, brak jest technologii alternatywnej.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Zavesca zawiera substancję czynną miglustat.

Miglustat zapobiega działaniu enzymu o nazwie syntaza glukozyloceramidu. Enzym ten bierze udział w pierwszym etapie produkcji glikosfingolipidów. Zapobiegając działaniu enzymu, miglustat może ograniczyć wytwarzanie glikosfingolipidów w komórkach.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zavesca jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu łagodnej i umiarkowanej choroby Gauchera typu I u pacjentów dorosłych;
- w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C.

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym ocenianego leku – choroba Niemann-Picka typu C.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach analizy klinicznej oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo miglustatu przedstawiono podsumowanie badania klinicznego OGT918-007, porównującego miglustat w dawce 200 mg trzy razy na dobę w porównaniu z opieką standardową (opisanego w 3 publikacjach: Patterson 2007, Patterson 2010 i Wraith 2010). Jakość badania została oceniona na 3/5 wg skali Jadad.

Badanie OGT918-007 składało się z kilku faz:

- pacjenci ≥ 12 roku życia:
 - 12-miesięcznej randomizowanej, kontrolowanej, otwartej fazy. Włączono 29 pacjentów, w tym 20 stosowało miglustat oraz 9 terapię standardową (Patterson 2007);
 - 12-miesięcznej fazy rozszerzonej, prospektywnej, niekontrolowanej, do której włączono 27 pacjentów (Wraith 2010);

- 24-miesięcznej dalszej fazy rozszerzonej, trwającej do 48 miesięcy od rozpoczęcia badania, obejmującej 16 pacjentów (Wraith 2010);
- pacjenci 4-11 lat:
 - 12-miesięcznej otwartej, niekontrolowanej fazy, do której włączono 12 pacjentów (Patterson 2007, Patterson 2010);
 - 12-miesięcznej otwartej, prospektywnej fazy rozszerzonej, obejmującej 10 pacjentów (Patterson 2010);
 - kontynuacji fazy rozszerzonej (Patterson 2010).

W niniejszej opinii przedstawiono wyniki jedynie dla subpopulacji pacjentów poniżej 12 roku życia, ze względu na fakt, iż zgodnie ze zleceniem, wnioskowany lek ma być stosowany u pacjentów poniżej 12 r. ż.

Dodatkowo przedstawiono podsumowanie:

- badań obserwacyjnych i danych z rejestrów pacjentów:
 - Giugliani 2016 – retrospektywne badanie grupy pacjentów chorujących na NPC, w którym oceniano wpływ na przeżycie terapii z zastosowaniem miglustatu. Do badania włączono 51 pacjentów, wśród których 27 zdiagnozowano przed ukończeniem 6 roku życia, 4 pomiędzy 6 a 11, 7 pomiędzy 12 a 18, w przypadku 13 pacjentów diagnozę postawiono po 18 roku życia. Leczenie wprowadzono u 31 chorych, średni czas leczenia wynosił 3,09 lat.
 - Sedel 2016 – badanie obserwacyjne, w którym oceniano skuteczność miglustatu w dawce 200 mg podawanego trzy razy dziennie. W badaniu brało udział 16 pacjentów, których średni okres leczenia wynosił 30,6 miesięcy, 4 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku efektów leczenia;
 - Brand 2015 – raport podsumowujący dane wszystkich pacjentów włączonych do rejestru Intensive Safety Surveillance Scheme utworzonego w celu monitorowania bezpieczeństwa oraz właściwego stosowania miglustatu w leczeniu choroby Gaucher’a typu 1. Pacjentów włączano w latach 2003-2012. W sumie do rejestru włączono 407 pacjentów. Około 50% pacjentów miało chorobę Gaucher’a typu 1, a całą resztę stanowili głównie pacjenci z chorobą NPC (dla tego wskazania lek był zarejestrowany dopiero w 2009 roku);
 - Fecarotta 2015 – wieloośrodkowe badanie, do którego włączono 25 pacjentów z NPC w wieku od 7 miesięcy do 44 lat, stosujących miglustat przez okres 48-96 miesięcy;
 - Abel 2015 – badanie analizujące zmiany w parametrach określających ruchy sakkadowe gałek ocznych (min. HSEM- α). Analizowano wyniki 9 pacjentów, wśród których 8 było leczonych miglustatem przez 33-61 miesiące oraz 1 nieleczony pacjent;
 - Imrie 2015 – obserwacyjne badanie kohortowe obejmujące wszystkich znanych pacjentów z potwierdzoną diagnozą NPC. Do badania włączono łącznie 146 pacjentów, w tym 51 pacjentów (35%) otrzymywało miglustat. Średni czas trwania terapii do momentu ostatniej obserwacji wynosił 2,6 lat;
 - Patterson 2015 – badanie przedstawiające długoterminowe dane dotyczące progresji NPC i monitorowania bezpieczeństwa u pacjentów z rejestru NPC. Do analizy włączono pacjentów, którzy nieprzerwalnie stosowali miglustat przez dłużej niż 1 rok. Łącznie włączono 283 pacjentów, w tym 92 pacjentów otrzymywało

nieprzerwanie terapię miglustatem. Średni czas leczenia miglustatem podczas okresu obserwacji (od włączenia od ostatniej obserwacji) wynosił 2 lata;

- Ginocchio 2013 – jednośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone na 10 pacjentach z rozpoznaniem choroby NPC, oceniające długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność terapii miglustatem. Średni wiek w momencie diagnozy wynosił $10,8 \pm 5,4$ lat (mediana 11,4), ze średnią opóźnienia diagnozy wynoszącą $3,0 \pm 1,8$ lat. Średni wiek w momencie rozpoczęcia terapii miglustatem to $13,9 \pm 8$ lat (mediana 15,1 lat). Średni czas leczenia wynosił 48 ± 21 miesięcy (mediana 53 miesiące);
- Heron 2012 – prospektywne, otwarte badanie kohortowe analizujące progresję choroby oraz odpowiedź na leczenie miglustatem u pediatrycznych pacjentów z chorobą NPC. Do badania włączono 20 dzieci. Mediana wieku diagnozy NPC wynosiła 1,5 roku, natomiast mediana wieku rozpoczęcia leczenia miglustatem 6 lat. Mediana czasu leczenia miglustatem wynosiła w grupie pacjentów z wczesniomowlącą postacią choroby 1,3 lata, podczas gdy z późno-niemowlącą oraz młodzieńczą postacią choroby 1 rok.
- Pineda 2010 - badanie oceniało skuteczność i tolerancję miglustatu u 16 objawowych pacjentów z NPC, w porównaniu z jednym, nieleczonym pacjentem, bez neurologicznych objawów choroby;
- Pineda 2009b (Survey I) – publikacja dotycząca międzynarodowego, wielośrodkowego, retrospektywnego, kohortowego badania klinicznego, do którego włączono 66 pacjentów z chorobą NPC, którzy otrzymywali wcześniej lub w trakcie badania miglustat (również poza badaniami klinicznymi).
- przeglądu systematycznego Santos Lozano 2015 oceniającego wpływ leczenia na objawy w chorobie NPC, porównujące efektywność różnych metod leczenia.

Skuteczność kliniczna

Analiza wyników badania OGT918-007 dla populacji pacjentów poniżej 12 r. ż. wykazała:

- po 12 miesiącach obserwacji (faza otwarta, brak grupy kontrolnej):
 - poprawę sakkadowego ruchu gałek ocznych w zakresie parametru HSEM- α oraz pogorszenie w zakresie parametru HSEM- β ;
 - nieznaczne pogorszenie się zdolności poruszania się;
- po 24 miesiącach obserwacji (faza rozszerzona):
 - stabilizację sakkadowego ruchu gałek ocznych;
 - brak zmian w zdolności połykania 1/3 ciastka;
 - stabilizację poruszania się;
 - stabilizację wskaźnika (upośledzenia) poruszania się (SAI, ang. *standard ambulation index*);
 - stabilizację choroby u 80% chorych.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności w oparciu o badania obserwacyjne i dane z rejestrów

Badanie Santos Lozano 2015 wykazało, że miglustat może hamować progresję objawów neurologicznych, przy czym większe korzyści odnoszą pacjenci z późnym rozwojem pierwszych objawów choroby. Hydroksypropylo- β -cyklodekstryna (HBP-CD) może również łagodzić te objawy jednak porównanie obu leków nie jest możliwe ze względu na brak wystarczającej ilości danych.

Przyjmowanie leków obniżających poziom cholesterolu (stosowanie jednocześnie lowastatyny, cholestyraminy i witaminy B3) skutecznie zmniejsza cholesterolemie.

Wyniki retrospektywnego badania Giugliani 2016 wykazały, że okres od diagnozy do zgonu lub końca badania w przypadku pacjentów leczonych miglustatem był dwa razy dłuższy niż w przypadku pacjentów nie leczonych tym lekiem (10,12 vs 5,11 lat), a średni czas do wystąpienia zgonu był dłuższy w przypadku pacjentów leczonych miglustatem.

W wyniku badania Fecarotta 2015 odnotowano, że miglustat może poprawiać lub stabilizować objawy neurologiczne, przynajmniej przez pewien okres czasu, a stopień ciężkości objawów na początku leczenia może wpływać na tempo progresji choroby. Wskazano jednak, że szczególnie dotyczy to pacjentów, u których pierwsze objawy choroby wystąpiły w okresie młodzieńczym lub w dorosłości.

Zgodnie z wynikami badania Patterson 2015, na 86 pacjentów nieprzerwanie otrzymujących miglustat 59 pacjentów (69%) sklasyfikowano jako pacjentów „z poprawą/stabilni”, a stosunek pacjentów z poprawą do pacjentów stabilnych wzrastał wraz z wiekiem wystąpienia pierwszych objawów neurologicznych.

Autorzy badania Ginocchio 2013 wskazują, że terapia miglustatem powinna być rozpoczęta jak najszybciej po pojawieniu się objawów neurologicznych.

Według autorów badania Abel 2015, analizującego zmiany w parametrach określających ruchy sakkadowe gałek ocznych, parametry te mogą stanowić wskaźnik stopnia neurodegeneracji oraz skuteczności leków na NPC.

Dane z retrospektywnych badań obserwacyjnych Survey I i Survey II (retrospektywne badanie, którego celem było potwierdzenie wyników uzyskanych podczas badania Survey I; badaniem objęto 57 pacjentów, w tym 35 pediatrycznych oraz 22 dorosłych/młodocianych) wykazały, że więcej pacjentów pozostaje w stanie stabilnym po leczeniu miglustatem oraz że lek zapewnia istotny klinicznie korzystny wpływ na neurologiczną progresję choroby u pacjentów z NPC.

W wyniku badania Heron 2012, przeprowadzonego w populacji pediatrycznej, odnotowano, że leczenie miglustatem może przyczynić się do poprawy lub stabilizacji objawów. Lepsze efekty terapeutyczne osiągalni pacjenci, u których leczenie miglustatem rozpoczęto w krótkim czasie od pojawienia się pierwszych objawów neurologicznych choroby.

Bezpieczeństwo

W badaniu OGT918-007 dla populacji pacjentów poniżej 12 r. ż. najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były :

- po 12 miesiącach obserwacji (faza otwarta, brak grupy kontrolnej; Petterson 2007):
 - biegunka – u 8 z 12 pacjentów (66,7%);
 - zmęczenie – u 5 z 12 pacjentów (41,7%);
- po 24 miesiącach obserwacji (faza rozszerzona; Petterson 2010):
 - biegunka;
 - drżenie;
 - ból głowy.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Zavesca:

- do najczęściej występujących działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych należały: biegunka, wzdęcia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała i drgawki;

- najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym zgłaszanym w badaniach klinicznych była neuropatia obwodowa.

Zgodnie z ChPL Zavesca specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania ocenianej technologii odnosiły się do m.in.:

- u niektórych pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C leczonych produktem Zavesca zaobserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi niezwiązane z występowaniem krwawień. Liczba płytek krwi u 40-50% pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym była mniejsza na początku badania niż dolna granica normy. U takich pacjentów zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi;
- u niektórych dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C we wczesnej fazie leczenia miglustatem zaobserwowano mniejsze tempo wzrostu, które może towarzyszyć lub następować po zmniejszonym przyroście masy ciała. Należy monitorować wzrost dzieci i młodzieży leczonych produktem Zavesca. W przypadku kontynuowania leczenia należy ponownie poddać indywidualnej ocenie stosunek korzyści do ryzyka.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency* - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* - FDA) nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Zavesca (miglustat) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazań:

- w leczeniu łagodnej i umiarkowanej choroby Gauchera typu I u pacjentów dorosłych;
- w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C.

Wskazanie rejestracyjne obejmuje wskazanie wnioskowane.

W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Należy jednak wskazać, że zgodnie z ChPL Zavesca doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Zavesca u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C w wieku poniżej 4 lat jest ograniczone, zaś zlecenie MZ nie wskazuje dolnej granicy wieku.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem oceny skuteczności i bezpieczeństwa jest niska wiarygodność dostępnych dowodów naukowych. Do analizy klinicznej włączono tylko jedno badanie RCT, które obejmowało bardzo nieliczną grupę pacjentów, co w znacznym stopniu zwiększa niepewność wnioskowania. Z uwagi na rzadki charakter choroby uzyskanie prób klinicznych o większej liczebności uczestników może być utrudnione.

Należy zwrócić także uwagę na brak długookresowych danych wysokiej jakości odnośnie stosowania ocenianego leku. Większość pacjentów z NPC otrzymywało miglustat przez okres krótszy niż 5 lat. Przedstawione podsumowanie z badań obserwacyjnych i danych z rejestrów pacjentów nie umożliwia przeprowadzenia jednoznacznego, spójnego i wiarygodnego wnioskowania odnośnie skuteczności klinicznej miglustatu.

Ponadto w żadnym z odnalezionych doniesień nie analizowano wpływu ocenianej technologii na przeżycie czy na jakość życia, które to punkty końcowe byłyby analizowane jako pierwszorzędowe. Przeżycie nie zostało w ogóle uwzględnione w analizie w badaniu OGT918-007, zaś jakość życia tylko

w przypadku grupy pacjentów powyżej 12 r.ż., a więc nie w populacji określonej zleceniem MZ (przy czym nawet w tej grupie nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pod względem jakości życia). W badaniach oceniano surogatowe punkty końcowe, których korelacja z istotnymi klinicznie punktami końcowymi (np. przeżycie) nie została dotychczas udowodniona. Ponadto wartość kliniczna dla pacjenta zmian odnotowanych w ocenianych surogatowych punktach końcowych (sakkadowy ruch gałek ocznych, służący - w dużym uproszczeniu - zapewnieniu ostrości widzenia) może być niewielka biorąc pod uwagę całościowy obraz choroby i rokowanie.

Na podstawie powyższego można stwierdzić, że wnioskowanie dotyczące skuteczności klinicznej ocenianej technologii jest obciążone znaczną niepewnością.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano aktywnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej możliwych do zastosowania.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z przedstawionym wnioskiem koszt trzymiesięcznej terapii wynosi [REDAKTOWANE] (2 opakowania leku), [REDAKTOWANE] za opakowanie.

Ograniczenia

Uwzględniając powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że dawkowanie leku zależy od powierzchni ciała pacjenta. Powyższe ograniczenie może jednak nie mieć znaczącego wpływu na faktyczne zużycie leku, ze względu na fakt, że wnioskowane wskazanie występuje w populacji pediatrycznej.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Na podstawie analizy weryfikacyjnej dot. produktu Zavesca (AWA nr AOTM-OT-4351-21/2012) populację pacjentów z rozpoznaniem choroby Niemann-Picka typu C i wskazaniami do leczenia miglustatem oszacowano na 35 pacjentów. Ponadto w ocenie wpływu na budżet płatnika publicznego uwzględniono tylko koszt produktu Zavesca oraz średnią dzienną dawkę preparatu Zavesca wynoszącą [REDAKTOWANE].

Zgodnie z przyjętymi założeniami, w przeliczeniu na 35 pacjentów, koszt rocznej terapii produktem leczniczym Zavesca (miglustat) wynosi około [REDAKTOWANE] PLN (przy średniej dobowej dawce [REDAKTOWANE] mg), natomiast roczny koszt dla pacjenta z wniosku o RDTL wynosi około [REDAKTOWANE] PLN (przy dobowej dawce 200 mg).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego w analizowanym wskazaniu:

- Melancon 2015 (Kanada);
- Geberhiwot 2018 (Międzynarodowe).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują miglustat jako jedyną aktualnie dostępną i rekomendowaną opcję leczenia pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C. Wytyczne zalecają rozpoczęcie terapii miglustatem w przypadku wystąpienia objawów neurologicznych. Międzynarodowe wytyczne (Geberhiwot 2018) nie zalecają stosowania miglustatu u chorych z zaawansowaną chorobą neurologiczną lub inną zagrażającą życiu. Według autorów wytycznych kanadyjskich (Melancon 2015), nie należy oczekiwać, że terapia miglustatem spowoduje odzyskanie prawidłowych funkcji neurologicznych, może natomiast u niektórych pacjentów niebędących w zaawansowanej fazie choroby, unormować pewne zaburzenia. Dodatkowo zwraca się uwagę na

skutki uboczne stosowania tego leku, w tym biegunkę, wzdęcia, drgawki, utratę wagi oraz prawdopodobną neuropatię obwodową, jednocześnie zaznaczając, że efekty uboczne związane z układem pokarmowym mogą być kontrolowane poprzez modyfikację diety.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.06.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2051.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zavesca (miglustat), kapsułki à 100 mg, we wskazaniu: choroba Niemann-Picka typu C (ICD-10: E75.2), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 215/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leku Zavesca (miglustat), kapsułki à 100 mg, we wskazaniu: choroba Niemann-Picka typu C (ICD-10: E75.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, oraz raportu nr OT.422.49.2019 „Zavesca (miglustat), kapsułki à 100 mg, we wskazaniu: choroba Niemann-Picka typu C (ICD-10: E75.2). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych”. Data ukończenia: 11 lipca 2019 r.