



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Zavesca (miglustat)
we wskazaniu:
choroba Niemann-Picka typu C (ICD-10: E75.2)
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.49.2019

Data ukończenia: 11.07.2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag International NV zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag International NV

Wykaz wybranych skrótów

AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMI	Indeks masy ciała (ang. Body Mass Index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HSEM	zmiana w stosunku do wartości wyjściowej prędkości poziomego ruchu sakadowego gałek ocznych (ang. horizontal saccadic eye movement)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).
MHLTC	Ministry of Health and Long Term Care
MMSE	skala oceny stanu psychicznego (ang. mini-mental status examination)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NORD	National Organization for Rare Disorders
NPA/ NP-A	Choroba Niemann- Picka typu A
NPB/ NP-B	Choroba Niemann- Picka typu B
NPC/ NP-C	Choroba Niemann- Picka typu C
NPD/ NP-D	Choroba Niemann- Picka typu D
OGT918-007	Akronim badania głównego
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
SAI	wskaźnik (upośledzenia) poruszania się (ang. standard ambulation index)
SF-36	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. SF-36 – 36-item Short Form Health Survey)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SCNPiCP	Stowarzyszenia chorych na Niemann-Picka i Choroby Pokrewne
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2018 poz. 281 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii.....	11
3.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją.....	12
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	12
6.1. Opis metodyki.....	12
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	13
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	13
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	13
6.3. Wyniki skuteczności	14
7. Bezpieczeństwo stosowania	15
7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	15
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	16
9. Konkurencyjność cenowa	17
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	18
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	19
12. Opinie ekspertów.....	22
13. Piśmiennictwo	23
14. Załączniki.....	24

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (19.06.2019 r.) i znak pisma zlecającego:

PLD.46434.2051.2019.AK; 19.06.2019

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Zavesca (miglustat), kapsułki à 100 mg,
 - Wnioskowane wskazanie:
 - choroba Niemann-Picka typu C (ICD-10: E75.2)
-

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość wnioskowanej terapii:

██
██

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena 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. W załączniku do zlecenia MZ zawarto dodatkowe informacje dotyczące pacjenta: wiek 2 lata i 7 miesięcy, u którego stosowano wyłącznie rehabilitację (brak leczenia farmakologicznego).

Problem zdrowotny

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).

Choroba NP typu C jest zaburzeniem 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.

Skuteczność kliniczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie randomizowane OGT918-007 (Patterson 2007, Patterson 2010 i Wraith 2010), 11 badań obserwacyjnych/ rejestrów pacjentów (Giugliani 2016, Sedel 2016, Brand 2015, Fecarotta 2015, Abel 2015, Imrie 2015, Patterson 2015, Ginocchio 2013, Heron 2012, Pineda 2010, Pineda 2009b) oraz przegląd systematyczny (Santos Lozano 2015).

Wnioskowanie odnośnie efektywności klinicznej miglustatu jest silnie ograniczone ze względu na niską wiarygodność dostępnych danych klinicznych. Wnioskowanie opiera się, przede wszystkim, na tylko jednym badaniu RCT, które obejmowało bardzo nieliczną grupę pacjentów, co w znacznym stopniu zwiększa niepewność wnioskowania. Dodatkowo warto zauważyć, że w żadnym z odnalezionych doniesień nie analizowano wpływu ocenianej technologii na przeżycie czy na jakość życia, które to punkty końcowe byłyby analizowane jako pierwszorzędowe. Na podstawie pozostałych odnalezionych dowodów, głównie opisy przypadków, nie jest możliwe przeprowadzenie jednoznacznego, spójnego i wiarygodnego wnioskowania odnośnie skuteczności klinicznej miglustatu. Oprócz tego należy zwrócić uwagę na brak długookresowych danych wysokiej jakości odnośnie stosowania ocenianego leku. Dostępne są również wyniki badań obserwacyjnych, które potwierdzają wyniki przedstawione w badaniu głównym, jednak należy stwierdzić, że konieczne są dalsze badania obserwacyjne porównujące odpowiedź kliniczną pacjentów leczonych miglustatem z pacjentami nieotrzymującymi tego leku, a także ocena długoterminowej skuteczności podawania miglustatu u pacjentów z wczesno-niemowlęcą postacią choroby, u których leczenie rozpoczęto w momencie pojawienia się objawów neurologicznych choroby. Na podstawie powyższego można stwierdzić, że wnioskowanie dotyczące skuteczności klinicznej ocenianej technologii jest obarczone znaczną niepewnością.

Bezpieczeństwo

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.

Na podstawie ChPL Imbruvica

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych produktu leczniczego Zavesca były: biegunka, wzdęcia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała i drgawki. Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym podczas leczenia produktem leczniczym Zavesca w badaniach klinicznych była neuropatia obwodowa.

Wpływ na wydatki NFZ

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

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Na podstawie rekomendacji klinicznych opisanych w niniejszym opracowaniu, można wnioskować, iż miglustat to jedyna aktualnie dostępna i rekomendowana opcja leczenia pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C. Brak alternatywnych metod leczenia Niemann-Picka typu C został potwierdzony w opinii Konsultanta Krajowego dziedziny pediatrii metabolicznej.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 19 czerwca 2019 r., znak: PLD.46434.2051.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 19.06.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), przygotowanie 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.

W załączniku do zlecenia MZ zawarto dodatkowe informacje dotyczące pacjenta: wiek 2 lata i 7 miesięcy, u którego stosowano wyłącznie rehabilitację (brak leczenia farmakologicznego).

Komentarz AOTMiT:

Produkt leczniczy Zavesca był wcześniej przedmiotem oceny Agencji w 2012 roku we wskazaniu: leczenie postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C (AWA Nr: AOTM-OT-4351-21/2012), natomiast w 2016 roku we wskazaniu leczenie dorosłych i dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C (Raport nr.: OT.434.32.2016). Rada i Prezes uznali za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Zavesca (miglustat) w powyższych wskazaniach (Stanowisko Rady nr. 130/2012 z dnia 26 listopada 2012 i Rekomendacja nr 120/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 listopada 2012 oraz Opinia Rady Przejrzystości 314/2016 z dnia 24 października 2016).

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

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.

Źródło: [Bodzioch 2011]

Klasyfikacja

W 1961 roku wyodrębniono 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). W 1966 roku wykazano, że tkanki pacjentów z NPA charakteryzowały się niedoborem kwasu sfingomielinazy. Niedobór ten zauważono również w przypadku NPB, ale nie u pacjentów cierpiących na typ C i D, które, jak się później okazało, spowodowane są defektem w międzykomórkowym transporcie cholesterolu. W związku z powyższym, 4 typy choroby można podzielić na 2 kategorie główne: (I) NPA i NPB oraz (II) NPC i NPD.

Źródło: [Santos-Lozano 2015]

Klasyfikacja wg ICD-10

E00-E90: Zaburzenia wydzielania wewnętrznego, stanu odżywienia i przemiany metabolicznej

- E75: zaburzenia przemian sfingolipidów i inne zaburzenia spichrzania lipidów
 - E75.2: inne sfingolipidozy
 - E75.214: Niemann Picka

Epidemiologia

Choroba NP typu C jest rzadkim schorzeniem, dotykającym rocznie w Europie Zachodniej średnio 1 na 120 tys. żywo urodzonych dzieci; dziedziczy 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).

Źródło: [Bandorowicz-Pikuła 2011]

Według informacji zamieszczonych na międzynarodowym portalu Orphanet rozpowszechnienie choroby Niemann-Picka typu C wynosi 1-9 / 100 tys.

Źródło: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=646&lng=EN;]

Rozpowszechnienie NP-C w Europie Zachodniej szacuje się na 1: 150 tys., we Francji – ok 1:100-120 tys. Częstość występowania NP-C dla populacji we wczesnym okresie życia jest prawdopodobnie niedoszacowana ze względu na niespecyficzne objawy. Można założyć, że ogólne rozpowszechnienie jest wyższe niż szacowana częstość występowania z uwagi na relatywnie długie przeżycie u osób z późną postacią choroby, przy czym brak jest pełnych danych na ten temat.

Źródło: [Patterson 2013 [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296/;](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296/)]

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie polskiego Stowarzyszenia chorych na Niemann-Picka i Choroby Pokrewne (SCNPiCP) „Żyć 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 w chwili ukończenia prac nad niniejszym opracowaniem liczyła 32 dzieci.

Źródło: [<http://www.niemannapicka.pl;>]

Przebieg choroby i obraz kliniczny

Noworodki i wczesna postać choroby

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.

Dzieci

Typowy obraz kliniczny NPC występuje we wczesnym lub późnym dzieciństwie i objawia się zaburzeniami zręczności i chodu, które prowadzą do ataksji. Wiele obserwujących rodziców jest świadoma pionowego zaburzenia wzroku, które jest wczesnym objawem choroby. VSGP na początku objawia się jako zwiększone opóźnienie w rozpoczęciu wertrykalnych 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. W miarę postępu choroby staje się jasne, że stan psychiczny dziecka ulega pogorszeniu. Oprócz wymienionych powyżej objawów, u wielu dzieci może rozwinąć się dystonia, 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 zachyłstowego zapalenia płuc zwykle występuje pod koniec drugiej lub trzeciej dekady życia.

Młodość i dorośli

Objawy neurologiczne u młodzieży i dorosłych mogą być podobne do tych opisanych powyżej, 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.

Źródło: [Patterson 2013 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296/>]

Rokowanie

Zgodnie z wynikami badania, w którym wykorzystano dane z kwestionariusza wysłanego do rodzin osób cierpiących na NPC1 mieszkających w USA, przeżywalność dzieci z chorobą Niemann-Picka wynosi mniej niż 20 lat. Badanie prowadzono przez 1 rok i otrzymano 87 wypełnionych formularzy. Średni wiek diagnozy NPC1 to 10,4 lata, z 1/2 pacjentów diagnozowanych przed 6,9 rokiem życia. Średni wiek zgonu to 16,2 lata, z 1/2 pacjentów umierających przed osiągnięciem 12,5 roku życia.

Źródło: [Garver 2007]

Na stronie Stowarzyszenia Chorych na Niemann-Picka i Choroby Pokrewne zamieszczona jest następująca informacja odnośnie rokowania w przypadku NPC:

„NPC jest chorobą w 100% śmiertelną. Olbrzymia większość dzieci umiera przed skończeniem 20 roku życia (wiele umiera przed 10). Późne ujawnienie się choroby może prowadzić do przedłużenia życia, lecz zdarza się bardzo rzadko, żeby osoba chora na NPC dożyła 40 roku życia.

Choroba Niemann-Picka dotyka wszystkich populacji, a przypadki zachorowań odnotowywano w Ameryce Północnej i Południowej, Europie, Afryce, Azji i Australii. Niezależnie od tego, wyższą zachorowalność stwierdza się u następujących populacji:

- Ashkenazi Jewish (NPA and NPB)
- Francusko-Kanadyjskiej w Nowej Szkocji (typ D – obecnie uważany za wariant NPC)
- Obszar Maghreb (Tunezja, Maroko oraz Algieria) Afryki Północnej (NPB)
- Hiszpańsko-Amerykańskiej w południowym Nowym Medyku i Colorado (NPC)”

Źródło: AWA OT.434.32.2016 Zavesca (miglustat)

3.1.1. *Charakterystyka wnioskowanej technologii*

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Zavesca (miglustat) kapsułki à 100 mg												
Kod ATC	Kod ATC: A16AX06 Grupa farmakoterapeutyczna: Różne produkty lecznicze wpływające na układ pokarmowy i metabolizm.												
Substancja czynna	Miglustat												
Wnioskowane wskazanie	Choroba Niemann-Picka typu C (ICD-10: E75.2) Uwagi: wiek pacjenta 2 lata i 7 miesięcy, stosowano wyłącznie rehabilitację, brak leczenia farmakologicznego.												
Dawkowanie	<p><u>Dawkowanie w chorobie Niemann-Picka typu C (dzieci i młodzież)</u></p> <p>Dawkowanie u pacjentów w wieku poniżej 12 lat należy ustalić w zależności od powierzchni ciała, jak przedstawiono poniżej:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Powierzchnia ciała (m²)</th> <th>Zalecana dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 1,25</td> <td>200 mg trzy razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>> 0,88 – 1,25</td> <td>200 mg dwa razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>> 0,73 – 0,88</td> <td>100 mg trzy razy na dobę</td> </tr> <tr> <td>> 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>Zalecana dawka w leczeniu młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) z chorobą Niemann-Picka typu C wynosi 200 mg trzy razy na dobę.</p>	Powierzchnia ciała (m ²)	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 ²)	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												
Droga podania	Doustnie												
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące												
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Miglustat, substancja czynna wchodząca w skład preparatu Zavesca, zapobiega działaniu enzymu o nazwie syntaza glikozyloceramidu. Enzym ten bierze udział w pierwszym etapie produkcji glikosfingolipidów. Zapobiegając działaniu enzymu, miglustat może ograniczyć wytwarzanie glikosfingolipidów w komórkach.												

Źródło: ChPL Zavesca (dostęp 05.07.2019 r.), Zlecenie MZ.

Komentarz AOTMiT: W Charakterystyce Produktu Leczniczego Zavesca zamieszczono informację, że doświadczenie związane ze stosowaniem produktu leczniczego Zavesca u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C w wieku poniżej 4 lat jest ograniczone.

3.1.2. *Status rejestracyjny wnioskowanej technologii*

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 listopada 2002 r., pozwolenie nr EU/1/02/238/001. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2012 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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. Produkt Zavesca jest wskazany do stosowania w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C.
Status leku sierocego	Tak, 16.02.2006 r
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Zavesca (dostęp 05.07.2019 r.)

Komentarz AOTMiT: Wskazanie z wniosku jest tożsame z zapisami rejestracyjnymi dla produktu Zavesca. We wniosku RDTL brak informacji o postępie objawów neurologicznych, jednak jest informacja o stosowaniu rehabilitacji u pacjenta.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych, otrzymano opinię od Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej dr hab. n med. Jolanty Sykut-Cegielskiej. Opinia eksperta została przedstawiona w rozdziale 12 „Opinie ekspertów”.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii lekowej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukanie wymienionych baz informacji medycznej przeprowadzono 04.07.2019 r. Na potrzeby niniejszego opracowania korzystano ze strategii wyszukiwania zastosowanej we wcześniejszych opracowaniach Agencji, tj. AOTM-OT-4351-21/2012 oraz OT.434.32.2016. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. *Załączniki*.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do przeglądu. Wyszukiwano publikacji spełniających kryteria i nieopisanych w opracowaniu AOTM-OT-4351-21/2012 oraz OT.434.32.2016.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	pacjenci pediatryczni z chorobą Niemann-Picka typu C	Pacjenci dorośli
Interwencja	Dzieci i młodzież <12 r. ż. dawka dostosowana w zależności od powierzchni ciała	Nieadekwatna interwencja
Komparator	opieka standardowa stosowana w przypadku choroby Niemann-Picka typu C	-
Punkty końcowe	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
Typ badań	randomizowane badania kliniczne, bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną miglustatu i terapii standardowej stosowanej w leczeniu objawów choroby Niemann-Picka typu C, dodatkowo prospektywne badania obserwacyjne	Serie przypadków; publikacje prezentowane w formie abstraktów oraz posterów konferencyjnych
Inne		-

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie odnaleziono nowych dowodów naukowych odnoszących się do zastosowania produktu Zavesca (miglustat) u pacjentów pediatrycznych z chorobą Niemann-Picka typu C i spełniających kryteria włączenia do przeglądu (tabela 3).

Przedstawiono podsumowanie badania klinicznego OGT918-007 (opisanego w 3 publikacjach: Patterson 2007, Patterson 2010 i Wraith 2010) na podstawie analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4351-21/2012.

W badaniu OGT918-007, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo miglustatu w dawce 200 mg trzy razy na dobę w porównaniu z opieką standardową. Badanie składa 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).

Dodatkowo przedstawiono podsumowanie z badań obserwacyjnych i danych z rejestrów pacjentów (Giugliani 2016, Sedel 2016, Brand 2015, Fecarotta 2015, Abel 2015, Imrie 2015, Patterson 2015, Ginocchio 2013, Heron 2012, Pineda 2010, Pineda 2009b) oraz przeglądu systematycznych (Santos Lozano 2015) na podstawie raportu OT.434.32.2016.

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Ograniczenia (źródło: raport AOTM-OT-4351-21/2012):

- 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.
- Pewne zastrzeżenia budzi wybór sakkadowego ruchu gałek ocznych (SEM) jako pierwszorzędowego 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 NPC. Zagadnienie to omawia przegląd Walterfang 2012. Publikacja dotyczy odoskrzelowego zapalenia płuc i zachłystowego zapalenia płuc jako przyczyny zgonów, spowodowanymi wystąpieniem zaburzenia połykania w m. in. NPC oraz potencjalnego powiązania między zaburzeniami połykania, zachłystowym zapaleniem płuc, a śmiertelnością, w celu oceny ewentualnego wpływu miglustatu na długość życia pacjenta.

Ograniczenia (źródło: raport OT.434.32.2016):

- W badaniu OGT918-007 nie analizowano wpływu porównywanych interwencji na przeżycie oraz zgonów, analizowano natomiast wpływ na jakość życia, jednak nie jako pierwszorzędowy punkt końcowy.
- W badaniu OGT918-007 nie wykazano znamienych statystycznie różnic pod względem jakości życia (średnich zmian w liczbie punktów poszczególnych komponentów skali SF-36) pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi – wyniki tylko dla subpopulacji pacjentów powyżej 12 roku życia.

- Większość pacjentów z NP-C leczonych miglustatem wykazuje stabilizację cech neurologicznych, lecz tylko u niewielkiej liczby stwierdza się poprawę w zakresie objawów neurologicznych takich jak, chodzenie, zdolność manualna i połykanie. Terapia miglustatem może prowadzić do odzyskania prawidłowych funkcji neurologicznych, a u niektórych pacjentów niebędących w zaawansowanej fazie choroby może unormować pewne zaburzenia. Efekty dłuższej terapii tym lekiem (> 5 lat) nie są znane (Melancon 2015).
- Potrzebne są dalsze badania, które ocenią wpływ terapii miglustatem na progresję objawów neurologicznych (Imrie 2015). Dane na temat skuteczności miglustatu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w szczególności w odniesieniu do populacji pacjentów nieleczonych tym lekiem, są ograniczone.

6.3. Wyniki skuteczności

Skuteczność kliniczna miglustatu w subpopulacji pacjentów pediatrycznych przedstawiono w oparciu o podsumowanie zawarte w raporcie 434.32.2016.

Wnioskowanie odnośnie efektywności klinicznej miglustatu jest silnie ograniczone ze względu na niską wiarygodność dostępnych danych klinicznych. Wnioskowanie opiera się, przede wszystkim, na tylko jednym badaniu RCT, które obejmowało bardzo nieliczną grupę pacjentów, co w znacznym stopniu zwiększa niepewność wnioskowania. Dodatkowo warto zauważyć, że w żadnym z odnalezionych doniesień nie analizowano wpływu ocenianej technologii na przeżycie czy na jakość życia, które to punkty końcowe byłyby analizowane jako pierwszorzędowe. Na podstawie pozostałych odnalezionych dowodów, głównie opisy przypadków, nie jest możliwe przeprowadzenie jednoznacznego, spójnego i wiarygodnego wnioskowania odnośnie skuteczności klinicznej miglustatu. Oprócz tego należy zwrócić uwagę na brak długookresowych danych wysokiej jakości odnośnie stosowania ocenianego leku. Dostępne są również wyniki badań obserwacyjnych, które potwierdzają wyniki przedstawione w badaniu głównym, jednak należy stwierdzić, że konieczne są dalsze badania obserwacyjne porównujące odpowiedź kliniczną pacjentów leczonych miglustatem z pacjentami nieotrzymującymi tego leku, a także ocena długoterminowej skuteczności podawania miglustatu u pacjentów z wczesno-niemowlęcą postacią choroby, u których leczenie rozpoczęto w momencie pojawienia się objawów neurologicznych choroby. Na podstawie powyższego można stwierdzić, że wnioskowanie dotyczące skuteczności klinicznej ocenianej technologii jest obciążone znaczną niepewnością.

Wyniki dla badania OGT918-007 przedstawiono w podziale na dwie subpopulacje (pacjenci powyżej i poniżej 12 roku życia) w niniejszym opracowaniu wyniki przedstawiono jedynie dla subpopulacji pacjentów poniżej 12 roku życia, ze względu na informację o wieku pacjenta we wniosku RDTL.

Badanie OGT918-007

Wyniki dla populacji pacjentów poniżej 12 roku życia:

- Po 12 miesiącach obserwacji (faza otwarta, brak grupy kontrolnej) :
 - poprawa sakkadowego ruchu gałek ocznych w zakresie parametru HSEM- α oraz pogorszenie w zakresie parametru HSEM- β ,
 - nieznaczne pogorszenie się zdolności poruszania się,
 - najczęstsze działania niepożądane: biegunka, zmęczenie
- Po 24 miesiącach obserwacji (faza rozszerzona):
 - stabilizacja sakkadowego ruchu gałek ocznych,
 - brak zmian w zdolności połykania 1/3 ciastka,
 - stabilizacja poruszania się,
 - stabilizacja SAI,
 - stabilizacja choroby u 80% chorych,
 - najczęstsze działania niepożądane: biegunka, drżenie i ból głowy.

Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa w oparciu o badania obserwacyjne i dane z rejestrów

W aktualnym przeglądzie systematycznym Santos Lozano 2015 oceniającym wpływ leczenia na objawy NPC wnioskuje się, że miglustat może hamować progresję objawów neurologicznych, przy czym większe korzyści odnoszą pacjenci z późnym rozwojem pierwszych objawów choroby. Oczekuje się, że miglustat może opóźnić progresję objawów neurologicznych u pacjentów z NPC, z większą korzyścią dla pacjentów z późną postacią choroby.

W retrospektywnym badaniu na grupie 51 pacjentów z NPC wykazano, 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); średni czas do wystąpienia zgonu był dłuższy w przypadku pacjentów leczonych miglustatem (Giugliani 2016). Na podstawie wyników wielośrodkowego badania, obejmującego 25 pacjentów z NP-C (Fecarotta 2015) wnioskowano, 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. Wskazuje się 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. Profil bezpieczeństwa wynikający z aktualnych badań obserwacyjnych jest zgodny z udokumentowanym wcześniej profilem miglustatu (Brand 2015, Patterson 2015). Zdaniem autorów badania Ginocchio 2013 terapia miglustatem powinna być rozpoczęta jak najszybciej po pojawieniu się objawów neurologicznych. Według autorów badania Abel 2015, parametry określające ruchy sakkadowe gałek ocznych mogą stanowić wskaźnik stopnia neurodegeneracji oraz skuteczności leków na NP-C. 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. Konieczne są jednak dalsze badania obserwacyjne porównujące odpowiedź kliniczną pacjentów leczonych miglustatem z pacjentami nieotrzymującymi tego leku, a także ocena długoterminowej skuteczności podawania miglustatu u pacjentów z wczesno-niemowłą postacią choroby, u których leczenie rozpoczęto w momencie pojawienia się objawów neurologicznych choroby.

7. Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo miglustatu w subpopulacji pacjentów pediatrycznych przedstawiono w oparciu o podsumowanie wyników badania OGT918-007 zawarte w raporcie 434.32.2016.

Wyniki badania OGT918-007 przedstawiono w podziale na dwie subpopulacje (pacjenci powyżej i poniżej 12 roku życia) w niniejszym opracowaniu wyniki przedstawiono jedynie dla subpopulacji pacjentów poniżej 12 roku życia, ze względu na informację o wieku pacjenta we wniosku RDTL.

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.

7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zavesca na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych produktu leczniczego Zavesca były: biegunka, wzdęcia, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała i drgawki. Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym podczas leczenia produktem leczniczym Zavesca w badaniach klinicznych była neuropatia obwodowa.

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu, występujące u >1% pacjentów, są wymienione w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością występowania (bardzo często: $\geq 1/10$, często: $\geq 1/100$, $< 1/10$, niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$, rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$, bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$).

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego - zaburzenia metabolizmu i odżywiania – małopłytkowość (często)
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania - zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu (bardzo często)
- Zaburzenia psychiczne - depresja, bezsenność, osłabienie libido (często)
- Zaburzenia układu nerwowego;
 - ✓ drżenie (bardzo często);
 - ✓ neuropatia obwodowa, ataksja, niepamięć, parestezje, niedoczulica, ból głowy, zawroty głowy (często).
- Zaburzenia żołądka i jelit;
- biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, bóle brzucha (bardzo często)
- nudności, wymioty, wzdęcia brzucha/dyskomfort, zaparcie, niestrawność (często)
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: skurcze mięśni, osłabienie mięśni (często)
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie, astenia, dreszcze i złe samopoczucie (często)
- Badania diagnostyczne: nieprawidłowe wyniki badań przewodzenia nerwowego (często).

Opis wybranych działań niepożądanych

U 55% pacjentów zgłaszano zmniejszenie masy ciała. Najczęściej było ono obserwowane pomiędzy 6. i 12. miesiącem.

Produkt Zavesca badano we wskazaniach, w których niektóre zdarzenia zgłaszano jako działania niepożądane, takie jak neurologiczne i neuropsychologiczne objawy przedmiotowe/podmiotowe, zaburzenia czynności poznawczych i małopłytkowość, mogą być również spowodowane chorobą podstawową.

Wybrane specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt Zavesca jest wskazany do stosowania w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji.

Wskazanie, którego dotyczy wnioski zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Zavesca. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniu (w tym we wnioskowanym wskazaniu), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

9. Konkurencyjność cenowa

Stwierdzono brak alternatywnego leczenia dla wnioskowanej populacji (patrz rozdz. 11. niniejszego opracowania). Koszty związane ze stosowaniem ocenianej technologii przedstawiono w rozdz. 10. niniejszego opracowania.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Roczne koszty płatnika związane z refundacją produktu Zavesca dla jednego pacjenta oszacowano w oparciu o dawkowanie i cenę netto z wniosku o RDTL.

W celu oszacowania populacji docelowej i wydatków płatnika wykorzystano model analizy wpływu na budżet dołączony do wniosku refundacyjnego dla produktu Zavesca ocenianego w analizie weryfikacyjnej w 2012 roku (AWA nr.: AOTM-OT-4351-21/2012).

Na potrzeby obliczeń kosztów refundacji produktu Zavesca dla 35 pacjentów dokonano następujących założeń:

- uwzględniono tylko koszt produktu Zavesca, aktualizując go o dane z wniosku o RDTL;
- liczbę pacjentów z chorobą NPC w 2019 roku, uzyskano poprzez ekstrapolację liczby pacjentów z chorobą NPC w latach 2012-2017 przedstawioną w analizie wpływu na budżet ocenianej w 2012 roku oraz pozostawiając ilość nowych pacjentów z NPC w modelu na poziomie ■ pacjentów na rok, uzyskano w ten sposób wartość 50 pacjentów, co było zgodne z liczbą podaną w opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej;
- dane dotyczące ilości pacjentów kwalifikujących się do leczenia produktem Zavesca w 2019 roku, uzyskano przyjmując udział produktu Zavesca na poziomie maksymalnej wartości z roku 2017 tj. ■;
- średnią dzienną dawkę preparatu Zavesca ustalono na ■ mg (w oparciu o BIA oceniany w AWA nr.: AOTM-OT-4351-21/2012);

Tabela 4. Koszt dla produktu Zavesca

Dane kosztowe [PLN]	Zavesca (miglustat)
Koszt netto 1 opakowania produktu Zavesca*	■
Koszt netto 2 opakowań produktu Zavesca/ całkowity koszt wnioskowanej terapii*	■
Roczny koszt netto/ brutto terapii produktem Zavesca dla pacjenta z wniosku RDTL**	■
Roczny koszt brutto terapii produktem Zavesca dla 35 pacjentów [^]	■

*Na podstawie informacji załączonych do zlecenia MZ; Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2019 r. wymienia jedynie opakowanie produktu Zavesca zawierające 84 kapsułki; Dzienna dobową dawkę produktu Zavesca dla pacjenta z wniosku RDTL (powierzchnia ciała w przedziale 0,88 m² – 1,25 m²) wynosi dwie kapsułki po 100 mg dziennie, w związku z czym dwa opakowania produktu Zavesca wystarczą na 84 dni (2,75 miesiąca);

**Dzienny koszt terapii netto dla pacjenta z wniosku o RDTL (powierzchnia ciała w przedziale 0,47 m² – 0,73 m²) wynosi około ■ PLN co daje roczny koszt netto w wysokości ■ PLN;

[^]Koszt oszacowany z wykorzystaniem modelu BIA ocenianego w analizie weryfikacyjnej 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”), zaktualizowanego o cenę produktu Zavesca z wniosku o RDTL i ekstrapolacji danych populacyjnych z roku 2017 do roku 2019;

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

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację rekomendacji klinicznych, w oparciu o wcześniejsze raporty Agencji, tj. AOTM-OT-4351-21/2012 oraz OT.434.32.2016.

Na podstawie rekomendacji klinicznych przedstawionych w poprzednich raportach AOTMiT, a także opisanych w niniejszym opracowaniu, można wnioskować, iż miglustat to jedyna aktualnie dostępna i rekomendowana opcja leczenia pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C. Odnalezione 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. Szczegółowy opis znajduje się poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok, kraj/region	Rekomendowane interwencje
<p>Melancon 2015 Kanada</p>	<p><u>Leczenie objawowe</u></p> <p>Nie ma lekarstwa na NPC. Leczenie jest głównie podtrzymujące, ukierunkowane na postępowanie z objawami, w tym na kontroli napadów padaczkowych, zapewnieniu wsparcia żywieniowego, zapobieganiu i leczeniu zachyłowego zapalenia płuc, leczeniu objawów psychiatrycznych oraz leczeniu podtrzymującym w przypadku choroby wątroby (także ciężkiej). Nie ma kontrolowanych badań klinicznych oceniających stosowania terapii podtrzymujących, chociaż wspólne doświadczenie autorów wytycznych wskazuje, że środki w ramach terapii podtrzymującej mogą poprawić jakość i komfort życia pacjenta z NPC. Pacjenci z napadami padaczkowymi, w tym napadami mioklonicznymi, ogólnie przynajmniej częściowo odpowiadają na leczenie lekami przeciwpileptycznymi, zanim nastąpi zaawansowany etap choroby. Katapleksja może być zwykle kontrolowana za pomocą klomipraminy, imipraminy, protryptyliny, lub modafinilem czy lekami przeciwcholinergicznymi. Wykazano, że leki przeciwcholinergiczne mogą prowadzić do poprawy dystonii i drgawek u niektórych pacjentów. Fizjoterapia jest użyteczna w postępowaniu ze spastycznością i zapobieganiu przykurczom, a melatonina może być pomocna w przeciwdziałaniu bezsenności. Pacjenci z wolnym przebiegiem choroby mogą odnieść korzyść ze spersonalizowanych programów edukacyjnych. Właściwe postępowanie z infekcjami i żywieniem (gastrostomia) jest niezbędne w zaawansowanej fazie choroby.</p> <p><u>Postępowanie modyfikujące przebieg choroby</u></p> <p>Terapia polegająca na obniżaniu poziomu cholesterolu przy zastosowaniu różnych kombinacji cholestyraminy, lowastatyny, kwasu nikotynowego i dimetylosulfotlenku okazała się nieskuteczna w zakresie poprawy objawów neurologicznych u pacjentów z NPC, z wyjątkiem obniżenia cholesterolu wątrobowego i surowiczego. Transplantacja wątroby może być użyteczna przy postępowaniu z hepatopatią, ale nie jest skuteczna w zakresie objawów neurologicznych oraz ostatecznie nie zmienia kierunku choroby. Transplantacja szpiku kostnego może być korzystna w przypadku choroby płuc, ale wykazano to tylko w jednym opisie przypadku.</p> <p>W randomizowanych badaniach klinicznych i opisach przypadków wykazano, że miglustat ma działanie modyfikujące przebieg choroby. Chociaż lek bezpośrednio nie oddziałuje ze szlakami cholesterolu, to jest formą terapii redukującej substrat, która działa poprzez inhbicję pierwszego etapu biosyntezy glikosfingolipidów. Poprzez redukcję akumulacji glikosfingolipidów miglustat ma usprawniać ogólne funkcje endosomalne, w tym szlaki komórkowe związane z cholesterolem. Inhbicja biosyntezy glikosfingolipidów w mózgu wydaje się zapobiegać akumulacji, co uznaje się za przyczynę uszkodzenia mózgu – dominującej cechy NPC. Opublikowane dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa miglustatu w chorobie NPC są ograniczone do jednego badania RCT z jego dwoma badaniami fazy przedłużonej oraz szeregiem badań obserwacyjnych. Większość pacjentów leczono ambulatoryjnie, przy czym, na początku badania, wykazywali pogorszenie zdolności kognitywnych, ataksję i porażenie spojrzania. Po 12 miesiącach młodzież/dorośli i pacjenci pediatryczni leczeni miglustatem wykazywali poprawę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. średniej prędkości HSEM (<i>horizontal saccadic eye movement</i>), a także utrzymania lub poprawy zdolności połykania, ostrości słuchu, umiejętności chodzenia i zdolności kognitywnych w porównaniu do pacjentów leczonych w ramach opieki standardowej. Nie zauważono jednak poprawy w zakresie tych parametrów wśród grupy pacjentów poniżej 12. roku życia. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi, które odnotowano częściej w grupie badanej niż kontrolnej, to biegunka, wzdęcia, utrata wagi i ból brzucha; nie wykazano wpływu na wzrost. W przedłużonej fazie badania typu <i>open-label</i>, przebieg choroby u młodzieży/dorosłych (określony na podstawie prędkości HSEM, zdolności chodzenia, połykania i zdolności kognitywnych) ustabilizował się u 68% pacjentów leczonych przez co najmniej 12 miesięcy. W przypadku kohorty pediatrycznej, postęp choroby do 24 miesiąca ustabilizował się u 80% pacjentów. Obserwacje z opisów przypadków uwzględniają poprawę równowagi, częstości napadów padaczkowych i funkcji kognitywnych, chodzenia i połykania oraz ustąpienie katapleksji. Odpowiedź negatywna polegała na pogorszeniu drgawek mioklonicznych, które ustąpiło po dostosowaniu dawki. Poprawę w połykaniu i funkcjach kognitywnych były raportowane w pierwszych 2-6 miesiącach u pięciu dzieci leczonych miglustatem (średnia mediana leczenia</p>

	<p>wynosiła 4 lata), przy czym odnotowano również pogorszenie chodzenia po dwóch latach leczenia (na wynki leczenia mógl wpłynąć fakt przerwania terapii na okres 6 miesięcy).</p> <p><u>Czas do rozpoczęcia terapii</u></p> <p>Terapia podtrzymująca dla pacjentów i ich rodzin może być rozpoczęta od razu po postawieniu diagnozy. Postępowanie z chorobą NPC jest wielokierunkowe i powinno obejmować opiekę lekarską pierwszego kontaktu, służby socjalne, fizjoterapię, ergoterapię, logopedię, lekarzy doświadczonych w prowadzeniu pacjentów z NPC (genetycy medyczni, lekarze metaboliczni, neurologi), a także, w miarę potrzeb, inne służby medyczne. NPC to choroba heterogeniczna i nie ma sprecyzowanego wieku pacjenta, w którym można rozpocząć terapię miglustatem. Większość doświadczenia w terapii NPC z zastosowaniem miglustatu oparta jest na przypadkach klasycznych objawów i osobach dorosłych. Ogólnie, większość pacjentów z NPC leczonych miglustatem wykazuje stabilizację cech neurologicznych, lecz tylko u niewielkiej liczby (12-15%) stwierdza się poprawę w zakresie objawów neurologicznych takich jak, chodzenie, zdolność manualna i polykanie. Obecnie nie ma biomarkerów, na podstawie których można wiarygodnie przewidzieć przebieg choroby. Klinicyści zazwyczaj biorą pod uwagę rozwój objawów upośledzających, takich jak pogorszenie zdolności kognitywnych lub trudności z chodzeniem bądź polykanie, które są zazwyczaj oznaką nieodwracalnych uszkodzeń mózgu – pierwsza diagnoza neurologiczna NPC. Optymalne wyniki są bardziej prawdopodobne do osiągnięcia jeśli leczenie jest wprowadzone przed pierwszymi objawami neurologicznymi. Należy jednak podkreślić, iż obecnie nie ma badań klinicznych potwierdzających skuteczność leku w zapobieganiu pierwszym oznakom choroby. Dlatego też, nie można przedstawić rekomendacji klinicznych opartych na dowodach popierających leczenie przed wystąpieniem objawów neurologicznych. Jeśli zostanie podjęta decyzja o podjęciu leczenia miglustatem przed wystąpieniem objawów neurologicznych, wskazana jest szczegółowa rozmowa z rodziną pacjenta w celu poinformowania o braku dowodów klinicznych dla takiego podejścia terapeutycznego. Jeśli pacjent nie umrze z powodu choroby trzewnej to ekspresja objawów neurologicznych jest bliska 100%. Można formułować pewne uogólnienia, ale istnieje wiele wyjątków. Ogólnie, im wcześniejsze pojawienie się objawów neurologicznych tym szybciej postępuje choroba. Wśród rodzin objawy neurologiczne często występują w podobnym wieku co u osoby spokrewnionej chorującej na NPC, chociaż występują wyjątki od tej reguły. Dane na temat korelacji między genotypem a fenotypem są ograniczone i próby prognozowania dla pojedynczych pacjentów ogólnie nie są przydatne. Przy podejmowaniu decyzji odnośnie momentu rozpoczęcia terapii wszystkie powyższe czynniki powinny być wzięte pod uwagę. Wcześniejsze zastosowanie terapii, np. przed 10 r.ż., może być właściwe w niektórych przypadkach, zwłaszcza jeśli wskazuje na to rodzinna historia choroby. Nie należy oczekiwać, że terapia miglustatem spowoduje odzyskanie prawidłowych funkcji neurologicznych lecz może ustabilizować pogarszanie się niektórych cech u niektórych pacjentów, którzy nie są w zaawansowanej fazie choroby. To oznacza, że prawdopodobny jest scenariusz pacjenta, którego stan może ulec pogorszeniu, lub u którego rozwinię się poważna, zagrażająca życiu choroba współistniejąca, czyli sytuacja kliniczna, dla której nie ma dowodów na kontynuowanie terapii miglustatem. Terapia podtrzymująca dla pacjentów powinna być zawsze rozważana, niezależnie od stosowania miglustatu. Większość pacjentów z NPC raportowanych na całym świecie otrzymywało miglustat przez mniej niż 5 lat – efekty dłuższej terapii tym lekiem nie są znane. Jako, że miglustat blokuje syntezę wielu glikosfingolipidów, które są niezbędne do powstawania mieliny, wyrażono teoretyczne obawy odnośnie stosowania miglustatu u bardzo młodych osób. Badania kliniczne u pacjentów w wieku 4-12 lat nie wykazały działań niepożądanych związanych z rozwojem, ale niewiele jest danych na temat pacjentów poniżej 4 r.ż. Raportowano znaczące skutki uboczne stosowania tego leku, w tym biegunka, wzdęcia, drgawki, utrata wagi oraz prawdopodobnie neuropatia obwodowa. Chociaż efekty uboczne związane z układem pokarmowym mogą być kontrolowane poprzez zmiany w diecie, to mogą negatywnie wpłynąć na jakość życia pacjentów, w szczególności tych którzy nie mieli jeszcze objawów neurologicznych. Obecnie nie ma dowodów na poparcie stosowania miglustatu u pacjentów z okołoporodową lub ciężką noworodkową postacią choroby (np. obrzęk uogólniony płodu) lub z zaawansowaną chorobą neurologiczną lub chorobą trzewną bez objawów neurologicznych.</p> <p><u>Bezpieczeństwo terapii miglustatem</u></p> <p>Efekty uboczne związane z układem pokarmowym są prawdopodobnie związane z inhibicją disacharydaz w jelitach. Te efekty uboczne mogą być często skutecznie zredukowane za pomocą diety nisko węglowodanowej oraz, w razie potrzeby, leków przeciwbiegunkowych. Z naszego doświadczenia wynika, że inicjowanie działań dietetycznych przed rozpoczęciem terapii miglustatem zapobiega większości problemów żołądkowo-jelitowych, w tym utracie wagi.</p> <p><u>Terapie inne niż miglustat</u></p> <p>Inne zaproponowane terapie w postępowaniu z NPC, dla których nie wykazano odpowiedniej odpowiedzi klinicznej u ludzi lub, dla których brak jest opublikowanych badań klinicznych, to: leki obniżające poziom cholesterolu, cyklodekstryna, allopregnanolon, i antysensowne oligonukleotydy. Co ciekawe, pomimo że patofizjologia NPC jest głównie związana z akumulacją nieestryf kowanego cholesterolu zarówno w tkankach neuronalnych, jak i nieneuronalnych, to leki redukujące syntezę i akumulację cholesterolu nie wpływają na przebieg choroby.</p> <p><u>Porównanie z innymi wytycznymi</u></p> <p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania z NPC powstały w 2009 r. w Paryżu w wyniku prac <i>European Working Group</i> (uaktualnione w 2011 r.). <i>United Kingdom National Commissioning Group</i> również przygotowała wytyczne (2009 r.), które jeszcze nie zostały opublikowane. Wytyczne <i>European Working Group</i> są podobne do niniejszych wytycznych, przy czym wytyczne kanadyjskie i brytyjskie rekomendują leczenie przed wystąpieniem objawów w niektórych przypadkach, a <i>European Working Group</i> nie zaleca terapii miglustatem przed wystąpieniem objawów. Wytyczne brytyjskie są podobne do niniejszych co do rekomendacji leczenia dla wszystkich pacjentów z NPC, niezależnie od obecności objawów neurologicznych, i co do tego, że terapia powinna być przerwana jeśli u pacjenta pojawiają się zagrażające życiu komplikacje lub postępujące pogorszenie zdolności kognitywnych; różnią się natomiast w niewielkim stopniu w kwestii rekomendowanych w okresie obserwacji ocen stanu zdrowia (oparte na lokalnej dostępności).</p>
<p>Patterson 2017 (Międzynarodowe)</p>	<p>Aktualizacja wytycznych z 2012 roku, które opisano w AWA_12_OT_4351_21_Zavesca.</p> <p><u>Leczenie</u></p> <p>Należy rozważyć leczenie miglustatem w przypadku widocznych objawów neurologicznych, tak jak w poprzednich rekomendacjach. Inne leki są w trakcie badań.</p>

Geberhiwot 2018 (Międzynarodowe)	Aktualnie, miglustat jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu pacjentów z NP-C.
	<p>NPC jest chorobą nieuleczalną. Optymalne zajęcie się chorym wymaga multidyscyplinarnego podejścia, opartego na ścisłej współpracy specjalistów w specjalistycznych ośrodkach.</p> <p>Podstawą terapii jest zarządzanie objawami z zastosowaniem środka (ów) modyfikującego chorobę, jeśli jest on dostępny.</p> <p>Leczenie objawowe powinno być nastawione na ocenę cech takich jak: wzrost, mobilność, polykanie i żywienie, mowa, spastyczność, zaburzenia pracy jelit, słuch, spastyczność, samopoczucie.</p> <p>Spastyczność i skurcze należy leczyć na wczesnym etapie, początkowo za pomocą środków nefarmakologicznych. Jeśli są one nieskuteczne, można rozważyć środki farmakologiczne, w tym baklofen, tizanidynę, benzodiazepiny, dantrolen sodu i wstrzyknięcia toksyny botulinowej (1B). W przypadku katapleksji skuteczność wykazały protryptylina, inne leki trójpierścieniowe lub modafanil. Paczka powinna być leczona przez neurologa świadomego tej choroby (należy rozważyć możliwość zaostrzenia za pomocą leków przeciwpadaczkowych, takich jak karbamazepina i wigabatryna) (1B). Osoby z NPC są narażone na zwiększone ryzyko nadmiernego ślinienia się / ślinienia się i powinny być leczone ustalonymi środkami, w tym drenażem posturalnym +/- środkami farmakologicznymi, takimi jak bromowodorek hioscyny przezskórnie; Glikopironium doustnie lub przez gastrostomię i małe dawki doustnie podawanej atropiny lub zastrzyków ślinianki przyusznej / podżuchwowej z zastosowaniem toksyny botulinowej (1B).</p> <p><u>Leczenie modyfikujące przebieg choroby</u></p> <p>Miglustat jest jedynym lekiem modyfikującym przebieg choroby zarejestrowanym w Unii Europejskiej, wskazanym w leczeniu objawów neurologicznych pacjentów z NPC. U niektórych pacjentów wykazano, że miglustat zatrzymuje lub osłabia przebieg choroby</p> <p>Wszyscy pacjenci z potwierdzoną diagnozą NPC powinni być rozważani do terapii miglustatem (2C; <i>opinia ekspertów: całkowicie się zgadzam 13%, w większości się zgadzam 38%, częściowo się zgadzam 13%, w większości się nie zgadzam 25%, całkowicie się nie zgadzam 13%</i>).</p> <p>Chorzy z NPC, u których nie występują objawy lub mają tylko powiększoną śledzionę/wątrobę nie powinni otrzymywać miglustatu (2C; <i>opinia ekspertów: całkowicie się zgadzam 27%, w większości się zgadzam 40%, częściowo się zgadzam 27%, w większości się nie zgadzam 7%, całkowicie się nie zgadzam 0%</i>).</p> <p>Leczenie miglustatem nie powinno być rozpoczynane u pacjentów z NPC z zaawansowaną chorobą neurologiczną/demencją (2C; <i>opinia ekspertów: całkowicie się zgadzam 47%, w większości się zgadzam 33%, częściowo się zgadzam 20%, w większości się nie zgadzam 0%, całkowicie się nie zgadzam 0%</i>).</p> <p>Terapia miglustatem nie powinna być rozpoczynana u pacjentów z NPC z inną chorobą zagrażającą życiu z oczekiwaną długością mniejszą niż 1 rok (2C; <i>opinia ekspertów: całkowicie się zgadzam 73%, w większości się zgadzam 20%, częściowo się zgadzam 7%, w większości się nie zgadzam 0%, całkowicie się nie zgadzam 0%</i>).</p> <p><u>Terapie eksperymentalne</u></p> <p>Trwają badania kliniczne dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności dokanałowych lub dożylnych preparatów 2-hydroksypropylo-β-cyklodekstryny i doustnego Arimoklolu. Leki obniżające poziom cholesterolu nie okazały się skuteczne w zmianie przebiegu choroby. Inne potencjalne leki są we wczesnej fazie badań klinicznych.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>A dowody wysokiej jakości: dalsze badania raczej nie zmienią stanowiska co do oszacowanego efektu. Spójne dowody z RCT bez znaczących ograniczeń lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych.</i></p> <p><i>B dowody umiarkowanej jakości: dalsze badania mogą zmienić stanowisko co do oszacowanego efektu. Dowody z RCT ze znaczącymi ograniczeniami lub bardzo mocne dowody z badań obserwacyjnych.</i></p> <p><i>C dowody niskiej jakości: dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność co do oszacowanego efektu i prawdopodobnie zmienią jego ocenę. Dowody z co najmniej jednego badania obserwacyjnego, serii przypadków, badania RCT z poważnymi ograniczeniami, dowodów pośrednich lub konsensusu ekspertów.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>1 silna: rekomendacja ma zastosowanie do większości pacjentów w większości okoliczności.</i></p> <p><i>2 słaba: najlepszy sposób postępowania może się różnić w zależności od okoliczności, pacjenta lub warunków społecznych. Inne alternatywy mogą być równie rozsądne.</i></p>

12. Opinie ekspertów

Wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych, otrzymano opinię od Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej dr hab. n med. Jolanty Sykut-Cegielskiej.

„Preparat Zavesca hamuje enzym odpowiedzialny za pierwszy etap syntezy większości glikosfingolipidów. Użycie miglustatu stanowi leczenie polegające na redukcji substratu (z ang. Substrate Reduction Therapy, SRT). Choroba Niemann-Picka typu C należy do lizosomalnych chorób spichrzeniowych, występuje z częstością ok. 1:100 tys. urodzeń, ale podkreśla się trudności w jej rozpoznaniu. Bowiem jej przebieg jest postępujący, ale obraz kliniczny heterogenny. Może ujawniać się już u niemowląt jako szybko postępujący letalny schorzenie wątroby, albo później (również u dorosłych) jako przewlekła choroba neurodegeneracyjna, nie rzadko neuropsychiatryczna.

Miglustat jest obecnie jedynym znanym i zarejestrowanym w EMA produktem stosowanym we wskazaniu choroba Niemann-Picka typu C. Jego bezpieczeństwo i skuteczność wykazano dotychczas w różnych badaniach klinicznych na kohortach pacjentów w różnym wieku oraz w badaniach randomizowanych (Patterson i wsp.), prowadzonych na modelach zwierzęcych choroby, jak i u ludzi. Wyniki tych badań wskazują, że miglustat w większości przypadków albo hamuje postęp choroby albo spowalnia jej przebieg. Kwalifikacja do zastosowania leczenia miglustatem u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C w mojej opinii powinna być indywidualna, ale z pewnością terapia powinna być dostępna czyli finansowana ze środków publicznych we wszystkich tych przypadkach pacjentów, u których taka terapia złagodzi lub usunie objawy kliniczne choroby, bardzo utrudniające im codzienne życie np. napady katapleksji. Najnowsze rekomendacje terapeutyczne o charakterze konsensusu są zawarte w pracy Geberhiwota i wsp. Z 2018 roku opublikowanej w Orphanet Journal of Rare Diseases. (...)

Podsumowując, miglustat jako obecnie jedyna dla pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C opcja terapeutyczna o dowiedzionej skuteczności (z zachowaniem rekomendowanych aktualnie kryteriów włączenia), ponieważ może zahamować postęp choroby w zakresie postępujących objawów neurologicznych i zdecydowanie poprawić jakość życia pacjentów, w mojej opinii powinien być finansowany ze środków publicznych; w tym w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”.

13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Abel 2015	Abel, Larry A., et al. Longitudinal assessment of reflexive and volitional saccades in Niemann-Pick Type C disease during treatment with miglustat. <i>Orphanet journal of rare diseases</i> 10.1 (2015): 1.
Brand 2015	Brand, Monika, et al. "Results from a 9-year Intensive Safety Surveillance Scheme (IS3) in miglustat (Zavesca®)-treated patients." <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> 24.3 (2015): 329-333.
Fecarotta 2015	Fecarotta, Simona, et al. "Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann-Pick disease type C." <i>Orphanet journal of rare diseases</i> 10.1 (2015): 1.
Ginocchio 2013	Ginocchio V.M et. al. "Efficacy of Miglustat in Niemann-Pick C disease: A single centre experience" <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 110 (2013) 329-335
Giugliani 2016	Giugliani, Luciana, et al. "Disease duration and survival in Brazilian Niemann-Pick disease type C patients: Preliminary data on potential impact of miglustat." <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 117.2 (2016): S50-S51.
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. <i>Orphanet J Rare Dis</i> 7: 2012.
Imrie 2015	Imrie, Jackie, et al. "Observational cohort study of the natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK: a 5-year update from the UK clinical database." <i>BMC neurology</i> 15.1 (2015): 1.
Patterson 2007	Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. <i>Lancet Neurol</i> 2007; 6; pp: 765-772.
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. <i>J Child Neurol</i> 25: 300-305, 2010.
Patterson 2015	Patterson, Marc C., et al. "Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C: an observational cohort study." <i>Orphanet journal of rare diseases</i> 10.1 (2015): 1.
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. <i>Mol Genet Metab</i> 98: 243-249, 2009
Pineda 2010	Pineda M. et. al. "Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: a case series" <i>Mol Genet Metab</i> . 2010 Apr;99(4):358-66. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.11.007
Santos Lozano 2015	Santos-Lozano, Alejandro, et al. "Niemann-Pick disease treatment: a systematic review of clinical trials." <i>Annals of translational medicine</i> 3.22 (2015).
Sedel 2016	Sedel, Frédéric, et al. "Normalisation of brain spectroscopy findings in Niemann-Pick disease type C patients treated with miglustat." <i>Journal of neurology</i> 263.5 (2016): 927-936.
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. <i>Mol Genet Metab</i> 99: 351-357, 2010
Rekomendacje kliniczne	
Geberhiwot 2018	Geberhiwot et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> (2018) 13:50
Melancon 2015	Melancon S. et. al. „Niemann-Pick type C (NPC): Canadian Management Guidelines”
Patterson 2017	Marc C. Patterson et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C. <i>Neurol Clin Pract</i> 2017;7:499-511
Stanowisko Rady 130/2012	Stanowisko Rady 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
Rekomendacja 120/2012	Rekomendacja nr 120/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 listopada 2012 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”
Opinia Rady Przejrzystości 314/2016	Opinia Rady Przejrzystości 314/2016 z dnia 24 października 2016 w sprawie skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ora niepewności oszacowań leku Zavesca (miglustat) we wskazaniu: leczenie dorosłych i dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C
Pozostałe publikacje	
ChPL Zavesca	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zavesca (dostęp 05.07.2019)
AWA 4351-21/2012	AWA 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
Raport 434.32.2016	Raport nr.: OT.434.32.2016; Zavesca (miglustat) we wskazaniu: Leczenie dorosłych i dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C. Opracowanie ws zasadności stosowania i/lub finansowania terapii danym produktem leczniczym

14. Załączniki

1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.07.2019)

#24	(((((miglustat) OR "miglustat" [Supplementary Concept]) OR zavesca) OR „1 butylmoranoline”) OR „1 butyl moranoline”) OR „n-butyl deoxynojirimycin”) OR „n-(n-butyl)deoxy-nojirimycin”) OR „n-(n-butyl)deoxynojirimycin”) OR „n-butyldeoxynojirimycin”) OR „1 butyl 2 hydroxymethyl 3, 4, 5 piperidinetriol”) OR „1 butyl 2 (hydroxymethyl) piperidine 3, 4, 5 triol”) OR „sc 48334”) OR sc-48334) OR sc48334) OR „ogt 918”) OR ogt918)) AND (((Niemann-Pick Diseases[MeSH Terms]) OR Niemann Pick Diseases) OR Niemann-Pick Disease)	154
#23	((Niemann-Pick Diseases[MeSH Terms]) OR Niemann Pick Diseases) OR Niemann-Pick Disease	3408
#22	Niemann-Pick Disease	3408
#21	Niemann Pick Diseases	2855
#19	Niemann-Pick Diseases[MeSH Terms]	2383
#18	(((((miglustat) OR "miglustat" [Supplementary Concept]) OR zavesca) OR „1 butylmoranoline”) OR „1 butyl moranoline”) OR „n-butyl deoxynojirimycin”) OR „n-(n-butyl)deoxy-nojirimycin”) OR „n-(n-butyl)deoxynojirimycin”) OR „n-butyldeoxynojirimycin”) OR „1 butyl 2 hydroxymethyl 3, 4, 5 piperidinetriol”) OR „1 butyl 2 (hydroxymethyl) piperidine 3, 4, 5 triol”) OR „sc 48334”) OR sc-48334) OR sc48334) OR „ogt 918”) OR ogt918)	501
#16	ogt918	0
#15	„ogt 918”	10
#14	sc48334	0
#13	sc-48334	418
#12	„sc 48334”	3
#11	„1 butyl 2 (hydroxymethyl) piperidine 3, 4, 5 triol”	0
#10	„1 butyl 2 hydroxymethyl 3, 4, 5 piperidinetriol”	0
#9	„n-butyldeoxynojirimycin”	118
#8	„n-(n-butyl)deoxynojirimycin”	2
#7	„n-(n-butyl)deoxy-nojirimycin”	418
#6	„n-butyl deoxynojirimycin”	36
#5	„1 butyl moranoline”	68
#4	„1 butylmoranoline”	1
#3	zavesca	422
#2	"miglustat" [Supplementary Concept]	304
#1	miglustat	418

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 03.07.2019)

#1	miglustat/	1292
#2	miglustat	541
#3	1 butyl 2 hydroxymethyl 3, 4, 5 piperidinetriol	0
#4	n-butyl deoxynojirimycin	138
#5	ogt 918	47
#6	ogt918	0
#7	sc 48334	13
#8	sc48334	0
#9	zavesca	363
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	1348
#11	Niemann-Pick Diseases	58
#12	Niemann Pick Diseases	58
#13	Niemann-Pick Disease	3934
#14	#11 or #12 or #13	3943
#15	#10 and #14	405

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 05.03.2019)

#1	miglustat	45
#2	zavesca	10
#3	1 butylmoranoline	0
#4	1 butyl moranoline	0
#5	n-butyl deoxynojirimycin	2
#6	n-(n-butyl)deoxy-nojirimycin	369773
#7	n-(n-butyl)deoxynojirimycin	369857
#8	1 butyl 2 hydroxymethyl 3, 4, 5 piperidinetriol	0
#9	1 butyl 2 (hydroxymethyl) piperidine 3, 4, 5 triol	0
#10	sc 48334	3
#11	sc-48334	2
#12	sc48334	0
#13	ogt 918	8
#14	ogt918	1
#15	#1 or #2 or #5 or #6 or #7 or #10 or #11 or #13 or #14	369884

#16	MeSH [Niemann-Pick Diseases]	7
#17	Niemann Pick Diseases	23
#18	Niemann-Pick Disease	45
#19	#16 or #17 or #18	47
#20	#15 and #19	22

2. Diagram selekcji badań

