



## Rekomendacja nr 20/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
z dnia 29 marca 2011 r.

**w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie choroby Niemann-Picka typu C z zastosowaniem substancji czynnej miglustat (Zavesca®) w ramach programu zdrowotnego” jako świadczenia gwarantowanego.**

Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie choroby Niemann-Picka typu C z zastosowaniem substancji czynnej miglustat (Zavesca®) w ramach programu zdrowotnego”, przez okres 3 lat, przy spełnieniu określonych w rekomendacji warunków.

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji rekomenduje i opowiada się za okresowym, trzyletnim finansowaniem ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie choroby Niemann-Picka typu C z zastosowaniem substancji czynnej miglustat (Zavesca®) w ramach programu zdrowotnego”, pod warunkiem obniżenia ceny leku lub partycypacji podmiotu odpowiedzialnego w kosztach leczenia (poprzez zawarcie i realizację stosownych porozumień).

Ponadto powinien być prowadzony ścisły rejestr leczonych pacjentów, który umożliwi ocenę skuteczności leczenia i bezpieczeństwa terapii. Realizacja powyższych warunków umożliwi pacjentom dostęp do jedyne go leczenia (poza leczeniem paliatywnym) przy akceptowalnym poziomie kosztów, jak również przyczyni się do poznania faktycznej przydatności stosowania substancji czynnej miglustat (Zavesca®) u osób dotkniętych chorobą Niemann-Picka typu C. Realizacja programu, monitorowanie bezpieczeństwa oraz wyników leczenia powinny odbywać się przy ścisłym udziale Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultraradkich.

### Problem zdrowotny

Choroba Niemann-Picka typu C, według klasyfikacji ICD-10, należy do grupy E75.2 – inne s핑olipidozy (grupa E75 obejmuje zaburzenia przemian s핑olipidów i inne zaburzenia spichrzania lipidów). Grupa E75.2 obejmuje również: chorobę Fabry’ego (-Andersona), chorobę Gauchera, chorobę Krabbe’go, Zespół Farbera, metachromatyczną leukodystrofię, niedobór sulfatazy, z wyłączeniem adrenoleukodystrofii.<sup>2</sup>

Choroba Niemann-Picka typu C należy do grupy autosomalnych, recesywnie dziedziczonych, schorzeń lizosomalnych. Są to choroby rzadkie (zapadalność to 1 na 120000-150000 żywych urodzeń), plejotropowe, charakteryzujące się odmienną etiologią i odmiennymi objawami klinicznymi. Obecnie znane są trzy główne grupy: Typ A i B są „klasycznymi” lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi spowodowanymi brakiem enzymu,



prowadzącym do wewnątrzkomórkowej akumulacji substratu – sfingomielin, natomiast choroba Niemann-Picka typu C jest związana z nieprawidłowym transportem i magazynowaniem lipidów w komórce, bez specyficznego uszkodzenia enzymów katabolicznych.<sup>2</sup>

Choroba Niemann-Picka typu C charakteryzuje się szeregiem komplikacji neurologicznych, które postępują wraz z progresją choroby. Upośledzenie funkcji poznawczych występuje u 80% pacjentów począwszy od późnego dzieciństwa, a około jedna trzecia pacjentów ma napady padaczkowe. Dodatkowo ok. 20% dzieci ma katapleksję wywołaną silnymi emocjami (np. śmiechem) - chorobę objawiającą się nagłą utratą napięcia mięśniowego, z/ lub bez narkolepsji.<sup>2</sup>

Przeżycie pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C różni się, a wiek pacjentów w momencie rozpoznania lub wystąpienia objawów wydaje się mieć na nie wpływ. W przypadkach zdiagnozowanych w stadium noworodka oraz w okresie niemowlęcym, progresja choroby zwykle jest szybka, a zgon może nastąpić przed 5 rokiem życia. U pacjentów zdiagnozowanych w późnym dzieciństwie lub wieku młodzieńczym, okres przeżycia jest dłuższy, niektóre osoby przeżywają do ok. 30 roku życia. U pacjentów zdiagnozowanych w wieku dorosłym choroba zwykle postępuje względnie wolno (w porównaniu z fenotypami noworodkowymi), jednak oczekiwana długość życia tych pacjentów jest również ograniczona i większość umiera w późnych latach czterdziestych swojego życia.<sup>2</sup>

Choroba Niemann-Picka typu C jest wstępnie diagnozowana poprzez uzyskanie próbek biopsji skóry, hodowanie fibroblastów w laboratorium i sprawdzanie ich zdolności do transportu i magazynowania cholesterolu, co można zmierzyć przez estryfikację lub konwersję cholesterolu z jednej formy w drugą.<sup>2</sup>

Jak dotąd leczenie choroby Niemann-Picka typu C było głównie paliatywne, tj. tylko objawowe, z powodu braku efektywnej terapii, która mogłaby ustabilizować chorobę lub co najmniej spowolnić jej progresję. W praktyce klinicznej wszystkie dostępne sposoby podejścia do leczenia różnią się w zależności od potrzeb poszczególnych pacjentów, obserwowanych objawów i manifestacji klinicznej choroby. Standardowe leczenie farmakologiczne składa się z opieki paliatywnej, której celem jest złagodzenie objawów choroby. Zazwyczaj na farmakoterapię składają się leki przeciwdrgawkowe, leki stosowane w katapleksji i dystonii, leki na zaburzenia psychotyczne i stosowane w terapii bólu. Ponadto, poprawę psychicznego funkcjonowania pacjentów, symptomatologii i jakości życia można osiągnąć dzięki opiece wspomagającej zapewnionej przez szereg specjalistów, takich jak fizjoterapeuci, dietetycy, terapeuci mowy i psycholodzy edukacyjni.<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Brak efektywnych metod leczenia choroby Niemann-Picka typu C powoduje, że terapia pacjentów ograniczona jest głównie do opieki paliatywnej, mającej na celu złagodzenie objawów choroby (m.in. epilepsji, niewydolności oddechowej, dystonii, katapleksji, problemów ze snem, spastyczności czy zaburzeń psychicznych). Dodatkowo wspomagająco stosuje się: zajęcia fizjoterapeutyczne, logopedyczne, terapie psychologiczne oraz diety.<sup>3</sup>

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Ocenianym świadczeniem zdrowotnym jest leczenie choroby Niemann-Picka typu C przy wykorzystaniu substancji czynnej miglustat w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, realizowanego zgodnie z opisanym poniżej projektem.<sup>3</sup>

Oceniany program terapeutyczny polega na leczeniu pacjentów dotkniętych chorobą Niemann-Picka typu C, z wykorzystaniem substancji leczniczej miglustat (Zavesca®). Celem programu zdrowotnego jest zahamowanie lub opóźnienie postępu choroby, poprawa lub stabilizacja stanu klinicznego, poprawa zdolności poznawczych, poprawa jakości życia, poprawa w zakresie poruszania się, poprawa ostrości słuchu, poprawa w zakresie połykania oraz poprawa w zakresie pionowych sakadowych ruchów gałek ocznych.

Leczeniem w ramach programu, mają być objęci zarówno dorośli jak i dzieci z potwierdzoną chorobą Niemann-Picka typu C, zdiagnozowaną na podstawie wyników badania hodowli fibroblastów skóry z Filipiną. W przypadku niejednoznacznej diagnozy, ma być ona weryfikowana na podstawie analizy molekularnej. Pacjenci objęci programem muszą być zdolni do połykania kapsułki zawierającej substancję leczniczą. Kolejnym warunkiem udziału pacjenta w programie jest brak obecności cech niewydolności wątroby. Włączanie do programu pacjentów z postacią wczesno- i późno niemowlęcą choroby Niemann-Picka miałyby mieć miejsce po indywidualnym rozważeniu każdego przypadku.<sup>3</sup>

Zalecane dawkowanie miglustatu, w ramach realizacji programu zdrowotnego, dla pacjentów dorosłych i młodzieży to 200 mg trzy razy dziennie. W przypadku pacjentów w wieku poniżej 12 roku życia, dawkowanie ma być dobrane zależnie od powierzchni ciała pacjenta. U pacjentów, których powierzchnia ciała jest mniejsza lub równa  $0,47\text{m}^2$ , zaleca się dawkę 100 mg raz dziennie. U pacjentów, których powierzchnia ciała jest z zakresu  $0,47\text{m}^2$  do  $0,73\text{m}^2$ , zaleca się dawkę 100 mg dwa razy dziennie. U pacjentów, których powierzchnia ciała jest z zakresu od  $0,73\text{m}^2$  do  $0,88\text{m}^2$ , zaleca się dawkę 100 mg trzy razy dziennie. U pacjentów, których powierzchnia ciała jest z zakresu od  $0,88\text{m}^2$  do  $1,25\text{m}^2$ , zaleca się dawkę 200 mg dwa razy dziennie. U pacjentów, których powierzchnia ciała jest większa, niż  $1,25\text{m}^2$ , zaleca się dawkę 200 mg trzy razy dziennie.<sup>3</sup>

U pacjentów, u których występuje biegunka, jako działanie uboczne stosowania miglustatu, może być konieczne tymczasowe zmniejszenie dawki.<sup>3</sup>

Zaleca się ostrożne stosowanie omawianej interwencji u chorych z zaburzeniami funkcji nerek. U pacjentów ze skorygowanym klirensiem kreatyniny o wartościach 50-70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz 30-50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, dawka powinna wynosić odpowiednio 200 mg dwa razy dziennie i 100 mg dwa razy dziennie (wartości odniesione do powierzchni ciała u osób poniżej 12. roku życia). Stosowanie u pacjentów z poważnym upośledzeniem funkcji nerek (klirens kreatyniny  $<30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) jest niewskazane. U leczonych osób dorosłych, oraz młodszych prowadzących aktywność płciową, należy stosować skuteczną antykoncepcję do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.<sup>3</sup>

Monitorowanie programu ma składać się z monitorowania leczenia (celem kwalifikacji do samego programu oraz oceny stanu zdrowia pacjenta w trakcie leczenia) oraz przekazywania do Narodowego Funduszu Zdrowia odpowiednich informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych. Rodzaje badań oraz przekazywanych informacji są zdefiniowane w odpowiednich załącznikach do projektu programu zdrowotnego.<sup>3</sup>

Projekt programu przewiduje wyłączenie z leczenia, w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości na miglustat, wystąpienia objawów niepożądanych oraz w przypadku karmienia piersią ściąży.<sup>3</sup>

Wykluczenie z programu jest przewidziane w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, rezygnacji pacjenta lub rezygnacji rodziców pacjenta pediatrycznego.<sup>3</sup>

Leczenie powinno być wprowadzone w specjalistycznym ośrodku, w którym zatrudnieni są lekarze specjaliści z dziedziny neurologii dziecięcej, neurologii, pediatrii lub chorób metabolicznych.<sup>3</sup>

Substancja czynna miglustat to N-alkilowany iminocouier, syntetyczny analog D-glukozy. Jest to odwracalny inhibitor enzymu syntazy glukozyloceramidu, która jest odpowiedzialna za początkowe etapy syntezy większości glikosfingolipidów. Miglustat ma zdolność do przenikania bariery krew-mózg, dzięki czemu może być wykorzystany do leczenia zaburzeń centralnego układu nerwowego u pacjentów dotkniętych chorobą Niemann-Picka typu C. Wskazany jest do stosowania doustnego, również w leczeniu pacjentów dotkniętych chorobą Gauchera typu I.<sup>2</sup>

Miglustat jest dostępny na rynku pod nazwą handlową Zavesca®. Preparat Zavesca został oznaczony jako sierocy produkt medyczny (Orphan Medicinal Product). Dostępna postać leku to kapsułki twarde, zawierające 100 mg substancji czynnej.<sup>4</sup>

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia: leczenie choroby Niemann-Picka typu C w ramach programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego. Stosowanie ocenianej technologii medycznej nie jest na dzień dzisiejszy finansowane ze środków publicznych.<sup>3</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Efektywność kliniczna została oceniona na podstawie danych, przedstawionych w raporcie ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, sporządzonego przez analityków Agencji (Raport Nr: AOTM-OT-430-1/2011). Celem wykonania raportu było przedstawienie informacji na temat efektywności klinicznej substancji leczniczej miglustat (Zavesca®) w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia, w terapii choroby Niemann-Picka typu C.

W toku analizy klinicznej, zaprezentowanej w ww. raporcie oparto się na wszystkich dostępnych dowodach naukowych, czyli wynikach dwóch badań klinicznych, jednego badania kohortowego oraz pięciu publikacji dotyczących pojedynczych przypadków lub serii przypadków.

Zebrane dowody naukowe nie są wysokiej jakości. Odnośnie badań klinicznych, dotyczą one niewielkich liczebnie grup pacjentów. Nie mogą być w pełni potraktowane jako istotne dowody (substantial evidence) efektywności klinicznej, chociaż wskazują na możliwość odniesienia korzyści ze stosowania terapii. Należy mieć na względzie fakt, że przeprowadzenie większej ilości badań, lub poddanie badaniu dużej liczby pacjentów może powodować pewne trudności. Jedną z metod poznania efektywności klinicznej leku sierocego, może być stworzenie programu zdrowotnego, w ramach którego odnotowane będą również realne koszty i konsekwencje, związane z realizacją świadczenia zdrowotnego.<sup>3</sup>

Farmakokinetyka, skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo miglustatu w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C były przedmiotem jednego badania klinicznego (OGT918-007), składającego się z kilku faz. Zostały one opisane w trzech publikacjach (Patterson 2007, Patterson 2010, Wraith 2010) oraz w jednym doniesieniu konferencyjnym (Paterson 2010).<sup>3</sup>

Skuteczność leku została oceniona na podstawie analizy per protocol. Jest to dopuszczalne postępowanie, zwłaszcza w przypadku choroby ultraradkiej o ciężkim przebiegu, której leczenie odbywa się w ramach programu zdrowotnego.<sup>3</sup>

Oceniono skuteczność leczenia w grupie pacjentów w wieku 12 i więcej lat, w trzech fazach badania. Pierwsza, trwała 12 miesięcy, była randomizowana, kontrolowana i otwarta. W ramieniu stosującym miglustat było 20 pacjentów, zaś w ramieniu stosującym terapię

standardową było 9 pacjentów (Patterson 2007). Druga, trwała 12 miesięcy, była rozszerzona, prospektywna i niekontrolowana. Liczba pacjentów wynosiła 27 (Wraith 2010).

Trzecia faza trwała 24 miesiące (do 48 miesięcy od rozpoczęcia badania). Liczba pacjentów wynosiła 16 (Patterson 2009 - doniesienie konferencyjne). Oceniono skuteczność leczenia w grupie pacjentów w wieku od 4 do 11 lat, w kolejnych fazach badania: 12-miesięcznej otwartej, niekontrolowanej fazie, obejmującej 12 pacjentów (Patterson 2007, Patterson 2010), 12-miesięcznej otwartej, prospektywnej fazie rozszerzonej: N= 10 (Patterson 2010) oraz kontynuacji fazy rozszerzonej.<sup>3</sup>

Badanie to obarczone jest również innymi ograniczeniami, poza nieliczną grupą badaną. Publikacja Patterson 2007 (oraz informacje dostarczone przez podmiot odpowiedzialny) przedstawia głównie wyniki pacjentów od 12 roku życia. W przypadku pacjentów pediatrycznych przedstawiono jedynie wyniki dla zmniejszenia współczynnika nachylenia prostej regresji. Ponadto jest wiadome, że podczas wizyty początkowej ponad 80% pacjentów pediatrycznych nie miało problemów z połykaniem substancji (zdolność przełykania była ocenianym punktem końcowym). Z tego względu poprawa nie była oczekiwana.<sup>3</sup>

Zastrzeżenia budzi też wybór sakadowego ruchu gałek ocznych (SEM) jako pierwszorzędnego punktu końcowego.<sup>3</sup>

Z Informacji z publikacji Patterson 2007 wynika, że u pacjentów od 12 roku życia w subpopulacji nie stosującej benzodiazepiny, zaobserwowano statystycznie istotną poprawę dla punktu końcowego poziomy ruch sakadowy gałek ocznych – zmniejszenie współczynnika nachylenia prostej regresji (HSEM- $\alpha$ ) w grupie przyjmującej miglustat względem grupy poddanej opiece standardowej.<sup>3</sup>

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian współczynników nachylenia prostej regresji (HSEM- $\alpha$ ) oraz przesunięcia prostej regresji (HSEM- $\beta$ ) przy uwzględnieniu całej badanej populacji (bez wyłączenia pacjentów stosujących benzodiazepinę).<sup>3</sup>

U pacjentów od 12 roku życia, w grupie przyjmującej miglustat w porównaniu do grupy poddanej opiece standardowej, zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których nie występowały problemy z połykaniem 1/3 ciastka po 12 miesiącach badania.<sup>3</sup>

U pacjentów od 12 roku życia w grupie przyjmującej miglustat w czasie wizyty początkowej ostrość słuchu była prawidłowa u 15 z 20 osób w przypadku ucha prawego i u 16 z 20 osób w przypadku ucha lewego.<sup>3</sup> Wartości te wzrosły odpowiednio do 16 i 17 osób w czasie wizyty końcowej. W grupie otrzymującej opiekę standardową początkowo prawidłową ostrość słuchu miało wszystkich 9 pacjentów, natomiast w trakcie wizyty końcowej - 7 pacjentów.<sup>3</sup>

U pacjentów od 12 roku życia różnica w zmianie wartości wskaźnika (upośledzenia) poruszania się (SAI) zaobserwowana na korzyść grupy przyjmującej miglustat względem grupy poddanej opiece standardowej nie była istotna statystycznie.<sup>3</sup>

U pacjentów od 12 roku życia w grupie przyjmującej miglustat zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów ze zmianą  $\geq 2$  punkty w skali MMSE (Mini-Mental Status Examination) oceniającej funkcje poznawcze, brak danych odnośnie istotności statystycznej. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w średniej zmianie wartości MMSE.<sup>3</sup>

Publikacja Wraith 2010 podaje, że u pacjentów od 12 roku życia po roku terapii miglustatem dla punktu końcowego poziomy ruch sakadowy gałek ocznych zaobserwowano nieznaczną poprawę dla jednego z dwóch ocenianych parametrów, tj. zmniejszenie współczynnika nachylenia prostej regresji (HSEM- $\alpha$ ) względem stanu wyjściowego, natomiast nieznaczące

pogorszenie w przypadku drugiego ocenianego parametru, tj. wzrost współczynnika przesunięcia prostej regresji (HSEM- $\beta$ ). Po 2 latach terapii zaobserwowano wzrost tych wartości względem stanu wyjściowego: HSEM- $\alpha$  średnio o 7,6% (co według autorów badania zostało określone jako stabilizacja choroby), HSEM- $\beta$  średnio o 27,4% (co według autorów badania oznacza nieznaczne pogorszenie choroby). Nie określano istotności statystycznej zaobserwowanych zmian, natomiast zwrócono uwagę na nakładanie się przedziałów ufności dla średnich wartości w poszczególnych punktach czasu.<sup>3</sup>

U pacjentów od 12 roku życia po roku terapii miglustatem poprawę lub stabilizację umiejętności połykania względem stanu wyjściowego zaobserwowano u 85,7% pacjentów, niezależnie od połykanej substancji. Po 2 latach terapii poprawa lub stabilizacja umiejętności połykania występowała u 78,6 do 92,9% w zależności od połykanej substancji. U pacjentów od 12 roku życia po roku i po 2 latach terapii miglustatem zaobserwowano nieznaczny wzrost wartości wskaźnika upośledzenia sprawności poruszania się (SAI) względem stanu wyjściowego.<sup>3</sup>

Nie określano istotności statystycznej zaobserwowanych zmian. U pacjentów od 12 roku życia po roku terapii miglustatem, przy ocenie funkcji poznawczych zaobserwowano nieznaczny (kilkuprocentowy) wzrost punktacji w skali MMSE względem stanu wyjściowego, a po 2 latach terapii - jego powrót do wartości wyjściowej (co według autorów badania zostało określone jako stabilizacja choroby). Nie określano istotności statystycznej zaobserwowanych zmian. Według autorów publikacji Patterson 2010, u pacjentów poniżej 12 roku życia przyjmujących miglustat po 24 miesiącach terapii zaobserwowano stabilizację sakadowego ruchu gałek ocznych i poruszania się.<sup>3</sup>

Ponadto u 8 z 10 pacjentów nie zaobserwowano zmian w zdolności połykania 1/3 ciastka. U 1 pacjenta nastąpiło pogorszenie, a u jednego – poprawa. U 8 z 10 pacjentów odnotowano stabilizację choroby.<sup>3</sup>

Informacji na temat skuteczności preparatu Zavesca® dostarczają też wyniki retrospektywnego badania kohortowego. Badanie obejmowało 66 osób, w tym 36 pacjentów pediatrycznych (Pineda 2009) oraz retrospektywnego badania kohortowego, obejmującego 57 pacjentów nieleczonych, w tym 35 pacjentów pediatrycznych (Wraith 2009).<sup>3</sup>

W badaniu oceniano skuteczność i tolerancję miglustatu u 16 objawowych pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C, w porównaniu z jednym, nieleczonym pacjentem, bez neurologicznych objawów choroby. Wszyscy pacjenci byli klasyfikowani w zależności od wieku wystąpienia pierwszych neurologicznych objawów choroby. Oceny stanu choroby dokonano za pomocą skali stopnia niepełnosprawności i funkcji poznawczych, pozytonowej tomografii emisyjnej i markerów biochemicznych. Ocena za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej i skali niepełnosprawności wykazała, że objawy neurologiczne ustabilizowały się w ciągu leczenia u pacjentów z mniej zaawansowanymi objawami choroby Niemann-Picka typu C na początku badania. U pacjentów z wyższym stopniem zaawansowania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia, wykazano pogorszenie wyników w odniesieniu do stopnia niepełnosprawności. W odniesieniu do funkcji poznawczych wyniki pozostały względnie stabilne u pacjentów z pierwszymi objawami młodzieńczymi choroby, natomiast u pacjentów z wyższym stopniem zaawansowania choroby na początku badania uległy pogorszeniu. Miglustat był ogólnie dobrze tolerowany, częste działania niepożądane obejmowały biegunkę i wzdęcia.<sup>3</sup>

Pozostałe dowody naukowe, to opisy pojedynczych przypadków i serii przypadków. Informacje te nie mają dużej wagi, jednak ze względu na niewielką liczbę istniejących dowodów naukowych zostaną one poniżej opisane.

Publikacja Chichen 2007 opisuje pacjenta w wieku 14 lat po 6 miesiącach terapii miglustatem. Zaobserwowano poprawę połykania i poruszania się. U drugiego pacjenta – 9-letniego, zaobserwowano poprawę funkcji poznawczych utrzymującą się w 12 miesiącu obserwacji.<sup>3</sup>

W publikacji Galanaud 2008 opisano 3 przypadki dorosłych pacjentów, u których zaobserwowano nieznaczłą kliniczną poprawę lub stabilizację choroby po 24 miesiącach terapii miglustatem.<sup>3</sup>

Paciorkowski, w swojej publikacji z 2008 r. opisuje natomiast 3-letniego pacjenta, u którego po roku terapii miglustatem zaobserwowano postęp demencji i zaburzeń ruchowych pacjent utracił zdolność chodzenia między 9 a 12 miesiącem badania. Nie zaobserwowano zmian w splenomegalii, w badaniach neurologiczno-oftalmologicznych, wynikach badań laboratoryjnych. Odnotowano następujące działania niepożądane: biegunka (problem rozwiązano po kilku tygodniach), gorączka, przejściowa leukopenia, trombocytopenia.<sup>3</sup>

U 10-letniej pacjentki po roku terapii miglustatem zaobserwowano poprawę następujących parametrów: mowa, opadanie powiek, oftalmoplegia, ataksja, hipotonia (Santos 2008).<sup>3</sup>

U 9-letniego pacjenta z NP-C z katalepsią po 6 miesiącach terapii miglustatem zaobserwowano całkowite ustąpienie ataków katalepsji, remisja utrzymywała się w momencie 16-miesięcznego follow-up. Nie zaobserwowano progresji objawów neurologicznych ani splenomegalii. Zaobserwowano pewną poprawę funkcji poznawczych, oraz poprawę pod względem problemów społecznych, emocjonalnych, z koncentracją, ze wzrokiem i chodzeniem. Nie zaobserwowano znaczących działań niepożądanych (Zarowski 2011).<sup>3</sup>

W długoterminowym badaniu obserwacyjnym, obejmującym 4 pacjentów pediatrycznych (w wieku 12; 9,5; 9,5 i 1 rok), przyjmujących miglustat przez 36 do 48 miesięcy, u 3 pacjentów, którzy wyjściowo wykazywali dysfagię, zaobserwowano poprawę zdolności połykania, natomiast u pacjenta z prawidłową zdolnością połykania nie zaobserwowano pogorszenia (Fecarotta 2011).<sup>3</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, działania niepożądane oceniano na podstawie badania obejmującego 206 pacjentów, w tym 90 z chorobą Gauchera i 40 z chorobą Niemann-Picka. Bardzo często (u więcej niż 1 na 10 pacjentów) odnotowywano następujące działania niepożądane: obniżenie masy ciała, drżenie, biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, ból brzucha. Często (u 1 na 10 pacjentów, do 1 na 100 pacjentów) odnotowywano następujące działania niepożądane: trombocytopenia, anoreksja, zmniejszenie apetytu, nieprawidłowa prędkość przewodnictwa nerwowego, nieprawidłowe potencjały somatosensoryczne, bezsenność, osłabienie libido, neuropatia obwodowa, ból głowy, parestezja, zawroty głowy, nieprawidłowa koordynacja, hipestezja, nudności, wymioty, wzdęcia, zaparcie, niestrawność, zmęczenie, astenia, skurcze mięśni.<sup>3</sup>

Wyniki badania klinicznego OGT918-007, dotyczące bezpieczeństwa, opisano w publikacji Wraith 2010. Są to wyniki dla 12-miesięcznej, rozszerzonej fazy (prospektywnej i niekontrolowanej). U pacjentów od 12 roku życia najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, utrata wagi, wzdęcia, drżenia. Działaniami niepożądanymi

najczęściej uznawanymi za związane z leczeniem były: biegunka, wzdęcia, ból brzucha i utrata wagi. Dalszych informacji na temat tego badania dostarcza publikacja Peterson 2010. U pacjentów pediatrycznych przyjmujących miglustat do 52 tygodni najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, drżenie i ból głowy.<sup>3</sup>

Według publikacji Pineda 2010 obejmującej serię przypadków pacjentów pediatrycznych (N=17) miglustat był dobrze tolerowany, nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były biegunka i wzdęcia. Nie zaobserwowano klinicznie istotnej utraty masy ciała.<sup>3</sup>

Jedno doniesienie konferencyjne (Wraith 2008) dostarcza informacji na temat 50 pacjentów, którzy przyjmowali miglustat w okresie od marca 2003 do 1 czerwca 2007, monitorowanych w ramach wymaganego przez EMA kompleksowego planu obserwacji (nieinterwencyjne badanie porejestacyjne). Działania niepożądane zgłoszono u 66% pacjentów, większość z nich była związana z postępem choroby. Biegunkę zaobserwowano u 12% pacjentów, obniżenie masy ciała powyżej 10% zaobserwowano u 10% pacjentów. Trzech pacjentów zmarło w wyniku postępu choroby. Trzech pacjentów przerwało terapię (jeden ze względu na śmierć siostry bliźniaczki, drugi ze względu na biegunkę, trzeci z powodu niezdolności do połknięcia kapsułki).<sup>3</sup>

### **Efektywność kosztowa**

Celem analizy ekonomicznej była próba zbilansowania kosztów i konsekwencji oraz wyznaczenia współczynników użyteczności i efektywności kosztów, odnośnie realizacji programu zdrowotnego, polegającego na leczeniu choroby Niemann-Picka typu C z wykorzystaniem preparatu Zavesca® (miglustat). Zakłada się, iż realizacja programu zdrowotnego byłaby finansowana ze środków publicznych.<sup>3</sup>

W rozpatrywanym przypadku, odchodzi się od realizacji analizy ekonomicznej i proponuje się skupić na liczebności populacji i możliwym wpływie na budżet płatnika przy ewentualnych negocjacjach cenowych oraz podjęciu dalszych decyzji na temat ocenianego programu.<sup>3</sup>

W rozpatrywanym problemie decyzyjnym, jakim jest refundacja stosowania leku sierociego Zavesca® w jednym ze wskazań rejestracyjnych (leczenie choroby Niemann-Picka typu C), wątpliwym jest, by realizacja analizy kosztów użyteczności i kosztów efektywności dostarczyła informacji przydatnych dla decydenta.

Brak jest dowodów naukowych, które bezsprzecznie wskazałyby na użyteczność stanu zdrowia, osiągniętego z wykorzystaniem produktu leczniczego, którego dotyczy analiza. Zakładając, że uzyskano by szacunkowe, przybliżone współczynniki kosztów użyteczności oraz kosztów efektywności, próg opłacalności (trzykrotność PKB *per capita*/1 QALY) zostałby z dużym prawdopodobieństwem przekroczony.

Z drugiej strony, należy pamiętać że stosowanie produktu leczniczego Zavesca® (miglustat) jest jedyną obecnie znaną metodą leczenia, poza paliatywnym leczeniem objawowym, które ma szansę przynieść poprawę stanu zdrowia pacjenta. Pozbawianie tych chorych leczenia, co do którego istnieją pewne dowody naukowe, iż może ono przynieść poprawę stanu zdrowia, z pewnością byłoby decyzją trudną do podjęcia, ze względów etycznych.

### **Wpływ na budżet płatnika**

Analizę wpływu na budżet płatnika, w odniesieniu do decyzji o realizacji ocenianego programu zdrowotnego, zrealizowano wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.<sup>3</sup>



Według danych przedstawionych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, na rok 2011 szacuje się liczebność populacji dotkniętej chorobą Niemann – Picka typu C na 54 osoby. Odpowiednio na rok 2012- 56 osób, na rok 2013- 59 osób, na rok 2014- 62 osoby i na 2015 rok- 65 osób.<sup>3</sup>

Według szacunków Narodowego Funduszu Zdrowia, na łączny koszt realizacji programu zdrowotnego składa się koszt zakupu substancji czynnej oraz koszt diagnostyki i innych czynności związanych z jego realizacją.<sup>3</sup>

W przypadku realizacji programu od połowy 2011 roku, koszt diagnostyki i innych czynności związanych z programem wyniósłby około 366 tys. PLN, natomiast w kolejnych latach: 2012 rok- koszt około 481 tys. PLN, 2013 rok- koszt około 507 tys. PLN, rok 2014- koszt około 533 tys. PLN, rok 2015- koszt około 559 tys. PLN.<sup>3</sup>

Zakładając koszt 1mg substancji czynnej ■■■ PLN, w przypadku realizacji programu od połowy 2011 roku, koszt substancji czynnej wyniósłby około ■■■ PLN, natomiast w kolejnych latach: 2012 rok- koszt około ■■■ PLN, 2013 rok- koszt około ■■■ PLN, rok 2014- koszt około ■■■ mln PLN, rok 2015- koszt około ■■■ PLN.<sup>3</sup>

Zakładając koszt 1mg substancji czynnej ■■■ PLN, w przypadku realizacji programu od połowy 2011 roku, koszt substancji czynnej wyniósłby około ■■■ PLN, natomiast w kolejnych latach: 2012 rok- koszt około ■■■ PLN, 2013 rok- koszt około ■■■ PLN, rok 2014- koszt około ■■■ PLN, rok 2015- koszt około ■■■ mln PLN.<sup>3</sup>

Według danych zaprezentowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, średni całkowity, roczny koszt udziału jednego pacjenta w programie zdrowotnym, w przypadku wynegocjowania ceny 1 mg substancji czynnej w wysokości ■■■ zł, może wynieść około ■■■ PLN. Natomiast w przypadku wynegocjowania ceny 1 mg substancji czynnej w wysokości ■■■ zł roczny koszt udziału jednego pacjenta w programie zdrowotnym może wynieść około ■■■ PLN.

Według informacji przekazanych przez podmiot odpowiedzialny, liczebność populacji na chwilę obecną wynosi ■■■ i może wzrosnąć do ■■■ roku. Natomiast w opinii jednego z członków Rady Konsultacyjnej, może ona na dzień dzisiejszy obejmować 28 osób, tj. pacjentów zrzeszonych w Stowarzyszeniu Chorych na Niemann-Picka, bądź około 20-25 chorych, zgodnie z szacunkami ■■■- osoby z największym doświadczeniem w kraju w leczeniu chorób lizosomalnych.<sup>3</sup>

### **Wskazanie poziomu akceptowalnego kosztu określonej technologii z uwzględnieniem wytycznych oceny technologii medycznych oraz poziomu zamożności w Polsce (3xPKB/QALY)**

Ze względów na specyfikę rozpatrywanego problemu decyzyjnego, co zostało powyżej uzasadnione, nie można zaproponować akceptowalnego kosztu udziału jednego pacjenta w programie zdrowotnym, bądź rocznego kosztu zakupu produktu leczniczego, mając na punkt odniesienia próg opłacalności (trzykrotność PKB *per capita*/ 1 QALY).

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono rekomendacje kliniczne oraz finansowe, dotyczące leczenia choroby Niemann-Picka typu C, które zostaną omówione poniżej. Ponadto odnaleziono jeden dokument dotyczący międzynarodowych zaleceń, oraz trzy odnoszące się do lokalnych **rekomendacji** klinicznych.

Rekomendacje światowe, opracowane przez NP-C Guidelines Working Group w 2009 roku, zalecają niezwłoczne rozpoczęcie terapii miglustatem u pacjentów z potwierdzoną diagnozą

NP-C (biochemicznie lub molekularno-genetycznie, zarówno przy systemowych lub innych klinicznych oznakach i symptomach choroby, jak i przy ich braku), u których występują jakiegokolwiek objawy neurologiczne. U pacjentów bez objawów neurologicznych, ale z rodzinną historią choroby, u których znany jest przebieg choroby, leczenie powinno być rozpoczęte przed lub w trakcie szacunkowego czasu wystąpienia symptomów neurologicznych. U pacjentów, u których NP-C miało początek we wczesnym niemowlęctwie, dostrzegalne korzyści kliniczne mogą być zaobserwowane dopiero po 6 miesiącach do roku od rozpoczęcia terapii miglustatem, u pacjentów z chorobą ujawnioną w późniejszym wieku – po 2-3 latach. Zaleca się regularne monitorowanie przebiegu choroby i odpowiedzi na leczenie (co 6-12 miesięcy), m.in. przy pomocy NP-C functional disability rating scale, określającej zdolność poruszania się, mówienia, połykania. W rekomendacji zwrócono uwagę na niezaspokojoną potrzebę wiarygodnych markerów do monitorowania NP-C. W tej chwili brak potwierdzonych markerów do monitorowania neurologicznego postępu choroby, choć wydaje się, że zastosowanie mogą mieć techniki obrazowe. Terapia miglustatem powinna być kontynuowana tak długo, jak długo pacjent czerpie z niej dostrzegalne kliniczne korzyści przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Decyzja o zmianie lub przerwaniu leczenia powinna być rozpatrywana indywidualnie, w porozumieniu z pacjentem i jego rodziną. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego mogą być leczone objawowo (np. loperamid), modyfikacjami diety (dieta niskowęglowodanowa) lub czasowym zmniejszeniem dawki.<sup>3</sup>

Rekomendacje niemieckie, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) pochodzą z 2008 r. AWMF w rekomendacji dotyczącej leukodystrofii u dorosłych, rekomenduje stosowanie miglustatu w leczeniu choroby Niemann-Picka, jednak tylko w kompetentnych i doświadczonych ośrodkach i przy analizie wpływu leczenia na poszczególne parametry. AWMF powołując się na wyniki badania Patterson 2007, w którym zaobserwowano pozytywny wpływ miglustatu na prędkość ruchu sakadowego gałek ocznych, zastrzega, że niejasne jest, w jaki sposób terapia miglustatem wpływa na ogólne rokowania pacjentów.<sup>3</sup>

Rekomendacje australijskie, opracowane w marcu 2010 r. przez The Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) zalecają stosowanie miglustatu w leczeniu NP.-C. NP.-C jest progresywną chorobą neurologiczną wiodącą we wszystkich przypadkach do niesprawności i przedwczesnej śmierci. Mimo, że badanie kliniczne dostarczyło ograniczonych dowodów odnośnie efektywności klinicznej miglustatu (niewielka poprawa poruszania się, połykania, słyszenia i ruchów oczu), należy zauważyć, że przeprowadzenie randomizowanej próby klinicznej może być trudne ze względu na rzadkość choroby i otrzymanie bardziej konstruktywnych wyników może być utrudnione. Na modelach zwierzęcych wykazano m.in., że miglustat opóźnia wystąpienie zaburzeń neurologicznych. Poza tym posiada zdolność przenikania przez barierę krew-mózg. Biorąc pod uwagę niski poziom działań niepożądanych, należy uznać, że terapia miglustatem ma korzystny stosunek ryzyka do korzyści, pomimo że dosyć skromny.<sup>3</sup>

Rekomendacje ze Stanów Zjednoczonych Ameryki, opracowane w styczniu 2010 przez Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee of the Food and Drug Administration przemawiają za rekomendowaniem leku w leczeniu NP-C. Zwrócono jednak uwagę na potrzebę przeprowadzenia badań skupiających się na wpływie terapii na zdolność połykania i badań post-marketingowych. W cząstkowym głosowaniu zdania dotyczące tego, czy aplikacja dostarcza istotnych dowodów na efektywność kliniczną były podzielone (6 głosów za, 7 przeciw). Zwrócono uwagę, że wyniki podstawowego badania klinicznego nie mogą być w pełni potraktowane jako istotne dowody (substantial evidence) efektywności

klinicznej, jednakże wskazują na możliwe korzyści z terapii. Biorąc pod uwagę specyfikę jednostki chorobowej i jej nieuniknioną progresję, stabilizacja choroby stanowi dowód przemawiający za efektywnością leczenia. Zgodzono się, że badanie kliniczne wykazało poprawę funkcji układu pokarmowego i funkcji neurologicznych. Według EMDAC sakadowy ruch gałek ocznych (SEM) nie powinien być pierwszorzędowym punktem końcowym, EMDAC sugeruje skoncentrowanie się w większym stopniu na ocenie objawów ze strony układu pokarmowego oraz ocenie neurologicznej. Rekomendowane punkty końcowe to: potykanie, dysmetria, dystonia, neurologiczne punkty końcowe ilościowe, tj. liczba ataków, częstość i charakter ataksji, katepsji, zdolności poznawcze i językowe. EMDAC rekomenduje również ocenę możliwych efektów kardiologicznych, stężenia leku w surowicy i w razie potrzeby stężenia leku lub jego metabolitów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Sugeruje także znaczenie oceny jakości życia. Według EMDAC istnieje potrzeba podjęcia wysiłków w celu dokonania oceny ilościowej efektów terapii.<sup>3</sup>

Odnaleziono dwa dokumenty dotyczące rekomendacji odnośnie finansowania leczenia choroby Niemann-Picka typu C.

Rekomendacje francuskie, wydane w 2009 r. przez Haute Autorité de santé (HAS) odnośnie finansowania miglustatu w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C są pozytywne. Wskazano jednak na potrzebę przedstawiania Komitetowi Przejrzystości przy HAS przez podmiot odpowiedzialny danych pochodzących z wymaganego przez EMA programu monitorującego pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Zavesca® - kompleksowego planu obserwacji (Post-Marketing Surveillance Plan) oraz wszelkich danych przekazywanych corocznie do EMA. Biorąc pod uwagę poziom dostępnych danych, poprawa objawów neurologicznych i korzyści dla pacjentów są trudne do oszacowania. Wydaje się, że pacjenci, u których objawy neurologiczne wystąpiły we wczesnym okresie niemowlęcym, a także pacjenci w zaawansowanym ostrym stadium choroby, nie odniosą korzyści z leczenia preparatem. Jednakże terapia może być odpowiednia dla pacjentów z mniej postępującą, umiarkowaną formą choroby. Zatem stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem miglustatu jest umiarkowany. Jednakże brak alternatywnych farmakologicznych metod leczenia. Terapie stosowane obecnie są objawowe i paliatywne.<sup>3</sup>

Szkockie Scottish Medicines Consortium (SMC), w zaleceniach z 2010 r. nie rekomenduje finansowania miglustatu w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C ze względu na brak złożenia przez podmiot odpowiedzialny aplikacji odnośnie tego wskazania.<sup>3</sup>

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 lutego 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-078-11549-4/JA/11), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej leczenie choroby Niemann-Picka typu C z zastosowaniem substancji czynnej miglustat (Zavesca®) w ramach programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego. Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31 f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 28/2011 z dnia 29 marca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie choroby Niemann-Picka typu C” z zastosowaniem substancji czynnej miglustat w ramach programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 28/2011 z dnia 29 marca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej leczenia choroby Niemann-Picka typu C z zastosowaniem substancji czynnej miglustat w ramach programu zdrowotnego, jako świadczeń gwarantowanego.
2. Materiały producenta.
3. Raport AOTM-OT-430-1/2011
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego