



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 314/2016 z dnia 24 października 2016 roku

w sprawie skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania, oraz niepewności oszacowań leku Zavesca (miglustat), we wskazaniu: leczenie dorosłych i dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C

Choroba Niemann-Picka typu C związana jest z zaburzeniami wewnątrzkomórkowego transportu cholesterolu i innych związków lipidowych prowadzącymi do gromadzenia się lipidów w tkankach obwodowych oraz gangliozydów GM2 i GM3 w ośrodkowym układzie nerwowym. W następstwie spichrzania dochodzi do powiększenia śledziony, wątroby jak również do pogarszania funkcji poznawczych, porażenia ruchów gałek ocznych, ataksji, napadów padaczkowych i dystonii. Większość pacjentów umiera przed ukończeniem 20 roku życia. Rozpowszechnienie choroby Niemann-Picka typu C wynosi około 1-9/100 tys.

Miglustat jest jedynym środkiem zarejestrowanym w leczeniu dzieci i dorosłych z chorobą Niemann-Picka. Dostępne dane kliniczne dotyczące skuteczności klinicznej miglustatu są bardzo ograniczone. W jedynym opublikowanym randomizowanym badaniu wykazano, że u pacjentów leczonych miglustatem obserwuje się poprawę w zakresie poziomego ruchu sakadowego gałek ocznych (pierwszorzędowy punkt końcowy) a także stabilizację objawów w zakresie zaburzeń połykania, ostrości słuchu, umiejętności chodzenia i funkcji poznawczych. W przedłużonej fazie badania (typu open-label), przebieg choroby u młodzieży i dorosłych pacjentów ustabilizował się w 68% przypadków na okres co najmniej 12 miesięcy. Wśród pacjentów pediatrycznych postęp choroby w 24 miesięcznym okresie ustabilizował się u 80% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie badanej były biegunka, wzdęcia, utrata wagi i ból brzucha.

Pozostałe dostępne dane kliniczne opierają się na analizach serii przypadków oraz pojedynczych przypadków. Na podstawie tych doniesień można wnioskować, że leczenie miglustatem związane jest z hamowaniem progresji objawów szczególnie u pacjentów z późnym początkiem objawów (w okresie młodzieńczym lub u dorosłych). Wydaje się także, że największą korzyść



odnoszą pacjenci, u których leczenie rozpoczęto w chwili pojawienia się pierwszych objawów neurologicznych.

Według kanadyjskich wytycznych klinicznych opublikowanych w 2014 roku miglustat rekomenduje się dla wszystkich pacjentów, niezależnie od obecności objawów neurologicznych a terapia powinna być przerwana jeśli u pacjenta pojawią się zagrażające życiu komplikacje lub postępujące pogorszenie zdolności kognitywnych. Zdaniem autorów większość pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C leczonych miglustatem wykazuje stabilizację stanu neurologicznego lecz tylko w niewielkim odsetku stwierdza się poprawę w zakresie objawów neurologicznych. Brytyjskie i europejskie wytyczne leczenia miglustatem są zbliżone do powyższych, jednakże w przypadku wytycznych europejskich nie zaleca się rozpoczynania leczenia przed wystąpieniem objawów neurologicznych.

Zdania ekspertów klinicznych poproszonych o opinię w przedmiotowej sprawie są podzielone. Z jednej strony podkreślano zdolność miglustatu do hamowania progresji objawów neurologicznych, z drugiej zaś zwracano uwagę, że wyniki jedyne badania dokumentujące skuteczność kliniczną nie wykazują w sposób przekonujący skuteczność leczenia miglustatem a ponadto brak jest danych dotyczących długoterminowych efektów terapii.

Podsumowując, wyniki analiz serii przypadków oraz badań obserwacyjnych wskazują na słaby wpływ leczenia miglustatem na niektóre objawy neurologiczne i jakość życia. W pojedynczych przypadkach może przyczyniać się także do zahamowania progresji choroby, zwłaszcza u osób z późnym początkiem objawów. Dostępne dane wskazują na akceptowalną tolerancję leczenia miglustatem. Należy jednakże podkreślić, że w chwili obecnej praktycznie brak jest dowodów na skuteczność leku pochodzących z badań klinicznych wysokiej jakości, należy jednak wziąć pod uwagę, że ze względu na bardzo małą populację dotkniętą chorobą możliwości przeprowadzenia większej liczby badań są ograniczone. Nie ma również dowodów, że stosowanie miglustatu ma wpływ na przedłużenie życia pacjentów. Wobec powyższego wnioskowanie dotyczące skuteczności klinicznej miglustatu w chorobie Niemann-Picka typu C jest obarczone wysokim ryzykiem niepewności.

Przez ostatnie 6 lat nie pojawiły się żadne nowe dowody naukowe na skuteczność tej terapii.

Przedmiot zlecenia

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PLA.4600.330.2016.PB z dnia 06.06.2016r., z uwzględnieniem opracowanie ws zasadności stosowania i/lub finansowania terapii

danym produktem leczniczym, raport nr: OT.434.32.2016, „Zavesca (miglustat) we wskazaniu: Leczenie dorosłych i dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C”. Data ukończenia: 19.10.2016 r.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby Rady Przejrzystości ws zasadności stosowania i/lub finansowania terapii danym produktem leczniczym, nr OT.434.32.2016, „Zavesca (miglustat) we wskazaniu: Leczenie dorosłych i dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C”. Data ukończenia: 19.10.2016 r.