



Stanowisko Rady Konsultacyjnej

nr 28/2011 z dnia 29 marca 2011 r.

w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie choroby Niemann-Picka typu C” z zastosowaniem substancji czynnej miglustat w ramach programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego

Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie choroby Niemann-Picka typu C” z zastosowaniem substancji czynnej miglustat w ramach programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Terapia miglustatem jest jedyną dostępną obecnie opcją leczenia przyczynowego choroby Niemann-Picka typu C i dostępne obserwacje wskazują, że przynosi ona przejściową poprawę stanu chorych. Brak jednak dowodów, że może zapewnić istotne przedłużenie życia leczonych oraz zapobiec postępowi choroby. Koszty terapii są niezwykle wysokie i biorąc pod uwagę wszystkie bardzo złożone aspekty leczenia podobnych chorób Rada, przyjęła stanowisko jak powyżej.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Leczenie choroby Niemann-Picka typu C z zastosowaniem substancji czynnej miglustat (Zavesca®)” nr AOTM-OT-430-1/2011¹.

Problem zdrowotny

Choroba Niemann-Picka znajduje się w klasyfikacji ICD-10 pod kodem E75.2 „Inne sfingolipidozy: Choroba Fabry (-Andersona), Gauchera, Krabbe, Niemann-Picka, Zespół Farbera, metachromatyczna leukodystrofia, niedobór sulfatazy”.¹

Choroba Niemann-Picka typu C (NP-C), zaliczana do chorób lizosomalnych, dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny, występuje z częstością od 1:120 000 do 1:150 000,^{5,7} wiąże się ze spichrzaniem lipidów w układzie nerwowym i narządach trzewnych. Spowodowana jest mutacjami w genach NPC1 (95% przypadków) lub NPC2.⁸

Funkcja białek NPC1, NPC2 nie jest do końca wyjaśniona, wydaje się, że odgrywają one istotną rolę w transporcie i magazynowaniu cholesterolu w komórkach; w komórkach nerwowych mózgu spichrzanymi lipidami są głównie gangliozydy.⁸

NP-C jest chorobą postępującą, charakteryzującą się objawami uszkodzenia układu nerwowego, takimi jak ataksja mózdkowa, dyzartria, dysfagia, katalepsja, upośledzenie funkcji poznawczych,



otępienie, padaczka. Bardzo charakterystyczną cechą jest pionowe nadjądrowe porażenie spojrzenia oraz zaburzenie sakkadowych ruchów gałek ocznych. Ponadto, typowym objawem jest powiększenie wątroby i śledziony. Występowanie objawów neurologicznych jest zwykle poprzedzone żółtaczką (spowodowaną cholestazą) w okresie noworodkowym.⁵

Podział przypadków NP-C uwarunkowany wiekiem zachorowania jest następujący: <2 lat – *early infantile*, 3-5 lat – *infantile*, 5-16 lat – *juvenile*, >16 – *adult*.⁶ Czas przeżycia jest zdecydowanie skrócony, część noworodków z obrzękiem płodowym przeżywa do kilku dni; niemowlęta z poważną dysfunkcją wątroby żyją 3 do 6 miesięcy. W znacznej większości przypadków czas przeżycia zależy od wieku wystąpienia objawów neurologicznych. Pacjenci z ciężkimi objawami neurologicznymi występującymi w okresie wczesnodziecięcym często umierają pomiędzy 3 i 5 r.ż., dzieci z początkiem objawów neurologicznych w 3-5 r.ż. zwykle umierają pomiędzy 7 i 12 r.ż.⁸

Wystąpienie objawów neurologicznych w wieku 5-16 lat oznacza dłuższy czas przeżycia – w znacznej części do 30 r.ż., podczas gdy w postaci choroby z początkiem w wieku dorosłym średni wiek zgonu określa się na 38 ± 10.2 lat.⁵

Test diagnostyczny polega na wykazaniu złogów niezestryfikowanego cholesterolu, za pomocą barwienia filipiną, w lizosomach hodowanych fibroblastów. W przypadku pozytywnego wyniku tego badania należy wykonać analizę DNA w celu wykrycia mutacji ww. genów.⁸

Obecna standardowa terapia¹

Leczenie choroby NP-C było dotychczas głównie paliatywne, z powodu braku efektywnej terapii, która mogłaby ustabilizować chorobę lub co najmniej spowolnić jej progresję. W praktyce klinicznej podejście do leczenia zależy od potrzeb pacjenta i obserwowanych objawów. Zazwyczaj opieka farmakologiczna zawiera leki przeciwdrgawkowe, leki stosowane w katapleksji i dystonii, terapię zaburzeń psychotycznych i bólu. Poprawę jakości życia chorych można osiągnąć dzięki wspomagającej opiece specjalistów, takich jak fizjoterapeuta, dietetyk, terapeuta mowy, psycholog edukacyjny.

Opis świadczenia

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty wpływające na układ pokarmowy i metabolizm. Kod ATC: A16AX06.²

Preparat Zavesca jest wskazany do stosowania doustnego w leczeniu²

- łagodnej i umiarkowanej choroby Gauchera typu I u pacjentów dorosłych (wyłącznie w leczeniu pacjentów, u których niewskazana jest enzymatyczna terapia zastępcza),
- postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C (tego wskazania dotyczy niniejsze stanowisko).

Miglustat jest małą cząsteczką iminocukru, a jego działanie wiąże się z hamowaniem syntazy glukozyliceramidu, co zapobiega gromadzeniu się (spichrzeniu) lipidów w komórkach nerwowych i dalszemu ich niszczeniu. Ważną cechą tego produktu leczniczego jest zdolność do przenikania przez barierę krew-mózg. Jest to jedyny dostępny obecnie lek, który może zmniejszać spichrzenie gangliozydów występujące w NP-C.

Zalecana dawka w leczeniu pacjentów dorosłych i młodzieży z chorobą Niemann-Picka typu C wynosi 200 mg trzy razy na dobę. Dawkowanie u pacjentów w wieku poniżej 12 lat powinno być ustalone w zależności od powierzchni ciała. U niektórych pacjentów, z powodu biegunki, konieczne może być tymczasowe zmniejszenie dawki. Skuteczność leczenia objawów neurologicznych powinna być regularnie badana, np. co 6 miesięcy; po upływie co najmniej 1 roku leczenia należy ponownie ocenić zasadność kontynuacji leczenia. Doświadczenie związane ze stosowaniem preparatu Zavesca u pacjentów w wieku poniżej 4 lat jest ograniczone.²

Miglustat został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej produktu leczniczego. Warunkiem dopuszczenia przez

Europejską Agencję ds. Produktów Leczniczych (EMA) jest dokonywanie przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełnianie ChPL, jeśli będzie to konieczne.²

Do zlecenia Ministra Zdrowia dołączono projekt terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ „Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C przy użyciu miglustatu w celu zahamowania lub opóźnienia postępu choroby”, jako proponowany tryb finansowania świadczenia. Świadczenie miałyby być realizowane w trybie 1) ambulatoryjnym, 2) jednodniowym lub 3) hospitalizacji przez kompetentne ośrodki, a Prezes NFZ prowadziłby rejestr pacjentów leczonych w ramach programu.¹

Efektywność kliniczna

Dane potwierdzające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność preparatu Zavesca w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C pochodzą z prospektywnego, otwartego badania klinicznego oraz badania retrospektywnego. Badanie kliniczne obejmowało 29 pacjentów dorosłych i dzieci w ciągu kontrolowanego okresu 12 miesięcy, a następnie leczenia przedłużonego o średniej długości całkowitej 3,9 roku i do 5,6 roku. Ponadto 12 dzieci włączono do niekontrolowanego badania trwającego średnio 3,1 roku i do 4,4 roku. Spośród 41 pacjentów zakwalifikowanych do badania 14 pacjentów leczono preparatem Zavesca przez okres dłuższy niż 3 lata. Badanie objęło 66 pacjentów leczonych preparatem Zavesca poza badaniem klinicznym przez średni okres 1,5 roku. Oba zestawy danych dotyczyły dzieci, młodzieży i pacjentów dorosłych w przedziale wiekowym od 1 roku do 43 lat. Zwykle stosowana dawka preparatu Zavesca u pacjentów dorosłych wynosiła 200 mg trzy razy na dobę i była przeliczana na powierzchnię ciała w przypadku dzieci.²

Ogólnie dane wykazały, że leczenie preparatem Zavesca może zmniejszyć postęp klinicznie istotnych objawów neurologicznych u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C.²

Odnaleziono informację o 4 pozytywnych rekomendacjach klinicznych, wydanych przez europejski panel ekspertów *NP-C Guidelines Working Group* (zrzeszający organizacje pacjentów oraz *European Study Group on Lysosomal Diseases*), niemiecką *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften*, *Australian Drug Evaluation Committee* i *Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee of the FDA (USA)*.^{3,4}

Bezpieczeństwo stosowania

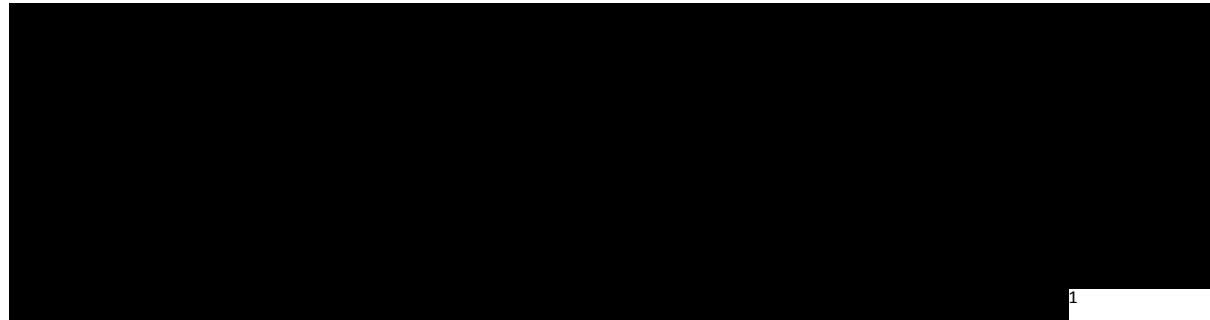
W 9 badaniach klinicznych w różnych wskazaniach 206 pacjentów leczono preparatem Zavesca w dawkach 50–200 mg 3 razy na dobę średnio przez okres 2,2 roku. Spośród tych pacjentów u 90 występowała choroba Gauchera typu I, natomiast u 40 choroba Niemann-Picka typu C. Reakcje niepożądane na ogół były nasilone w stopniu łagodnym do umiarkowanego i występowały z podobną częstością w poszczególnych wskazaniach i badanych dawkach. Najczęstsze reakcje niepożądane (>1/10) obejmowały objawy żołądkowo-jelitowe, łącznie z biegunką i innymi dolegliwościami żołądkowymi, drżenie i zmniejszenie masy ciała. Częste ($\geq 1/100 < 1/10$) reakcje niepożądane to m.in.: małopłytkowość, jadłowstręt, bezsenność, osłabienie libido, neuropatia obwodowa, ból głowy, parestezje, zawroty głowy, ataksja, niedoczulica, skurcze mięśni, zmęczenie, astenia, nieprawidłowe wyniki badań przewodzenia nerwowego. Należy jednak zauważyć, że lek badano we wskazaniach, w których pewne zdarzenia zgłaszane jako reakcje niepożądane mogą być również spowodowane chorobą podstawową.²

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna jest niezgodna z Wytycznymi oceny technologii medycznych, [REDACTED]

¹ Należy podkreślić, że wobec niemożności wykazania kosztowej efektywności leków sierocych stosowanych w chorobach ultraradkich, w ich ocenie należy stosować inne kryteria.

W dostarczonej przez wnioskodawcę analizie wpływu na budżet systemu ochrony zdrowia



NFZ przedstawił własne oszacowanie wpływu programu zdrowotnego na budżet systemu ochrony zdrowia, uznając wyniki analizy wnioskodawcy za „niedopuszczalne”. W analizie NFZ populację pacjentów przyjęto na podstawie danych Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, założono jej stały wzrost zgodnie z danymi epidemiologicznymi (nie uwzględniono skróconego przewidywanego czasu przeżycia chorych ani faktu, że nie wszyscy kwalifikują się do leczenia), uwzględniono koszty dodatkowe (wymienione wyżej). W oszacowaniu NFZ jego całkowite wydatki związane z finansowaniem ocenianego świadczenia wyniosą od 20-25 mln zł w roku pierwszym (54 leczonych, niższa-wyższa cena leku) do 48-60 mln w roku piątym (65 leczonych, niższa-wyższa cena leku).¹

Zdaniem ekspertów najbardziej prawdopodobna liczebność populacji z NP-C kwalifikującej się do leczenia miglustatem to 20-25 osób rocznie.^{1,8}

Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych: pozytywną (Francja, 2009 r., HAS: choć stosunek korzyści do ryzyka wydaje się umiarkowany, brak alternatywnych metod leczenia farmakologicznego; rekomendacja pozytywna pod warunkiem przedstawiania danych pochodzących z wymaganego przez EMA programu monitorującego pacjentów) i negatywną (Szkocja, 2010 r., SMC, z powodu braków formalnych).¹

Dodatkowe uwagi Rady

Rada Konsultacyjna sugeruje utworzenie specjalnego funduszu na leczenie chorób rzadkich i podejmowanie decyzji o jego wykorzystaniu bez udziału Agencji Oceny Technologii Medycznych, z uwzględnieniem opcji „risk sharing”.

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie choroby Niemann-Picka typu C z zastosowaniem substancji czynnej miglustat (Zavesca®)”. Raport nr: AOTM-OT-430-1/2011. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, marzec 2011.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zavesca 100 mg kapsułki twarde (zatwierdzona 20.11.2002 w chorobie Gauchera t. I; 16.02.2009 rozszerzenie wskazań na chorobę Niemann-Picka typu C).
3. Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B et al. NP-C Guidelines Working Group: Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab* 2009;98:152-165.
4. Paciorkowski AR, Westwell M, Ounpuu S, et al. Motion Analysis of a Child with Niemann-Pick Disease Type C Treated with Miglustat. *Movement Disorders* 2008;23(1): 124-128.
5. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011;5:1-18.
6. Pineda M et al. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: a case series. *Mol. Genet Metabolism* 2010;99:358- 366.
7. Wraith E, Imrie J. New therapies in the management of Niemann-Pick type C disease: clinical utility of miglustat. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009;5:877-887.
8. [Redacted] Leczenie choroby Niemann-Picka typu C z zastosowaniem substancji czynnej miglustat (Zavesca). Analiza członka Rady na posiedzenie Rady Konsultacyjnej AOTM w dniu 29.03.2011