



Instytut Arcana

ul. Płk. S. Dąbka 8; 30-732 Kraków

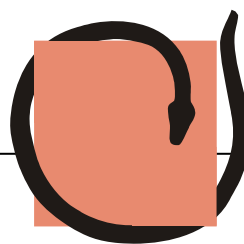
Kraków 2012



Instytut Arcana

**Analiza porównawcza efektywności
klinicznej miglustatu względem
opieki standardowej w leczeniu
dzieci i osób dorosłych z chorobą
Niemanna-Picka typu C**





Instytut Arcana

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy
Actelion Pharma Polska Sp z o.o.

Spis treści

Spis treści.....	4
1 Lista osób zaangażowanych w tworzenie raportu HTA.....	9
2 Streszczenie	11
3 Abstract.....	15
4 Indeks skrótów.....	19
5 Problem decyzyjny	21
5.1 Definiowanie problemu decyzyjnego	21
5.1.1 Populacja.....	21
5.1.2 Problem zdrowotny	24
5.1.2.1 Obecnie stosowane leczenie NP-C.....	30
5.1.2.1.1 Leczenie objawowe.....	30
5.1.2.1.2 Inne terapie NP-C	31
5.1.2.1.3 Wytyczne postępowania klinicznego.....	31
5.1.3 Interwencja.....	33
5.1.4 Decyzje refundacyjne	35
5.1.5 Interwencja alternatywna	37
5.1.5.1 Leczenie standardowe.....	37
5.1.6 Aktualny stan finansowania terapii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce	38
5.1.7 Wyniki zdrowotne	38
5.1.7.1 Analizowane surogaty	39
5.1.8 Typ badania.....	40
6 Metodyka.....	41
6.1.1 Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	41
6.1.2 Pytanie kliniczne	43
6.1.3 Kryteria włączenia/wyłączenia badań pierwotnych z analizy	43
6.1.4 Metody identyfikacji badań	45
6.1.4.1 Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	45
6.1.4.2 Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	47
6.1.4.3 Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	49
6.1.5 Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	50
6.1.6 Ocena jakości danych.....	51
6.1.6.1 Wiarygodność wewnętrzna	51
6.1.6.2 Wiarygodność zewnętrzna	53
6.1.7 Analiza ilościowa	54
6.1.7.1 Parametry efektywności klinicznej	54
6.1.7.2 Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	54
6.1.7.3 Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	55
7 Analiza porównawcza efektywności klinicznej miglustatu względem opieki standardowej w leczeniu pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C	56
7.1 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	56



7.2	Charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia/wykluczenia ..	56
7.3	Charakterystyka interwencji.....	58
7.4	Skuteczność kliniczna.....	59
7.4.1	HSEM-a.....	59
7.4.1.1	Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi.....	60
7.4.1.2	Pacjenci pediatryczni	61
7.4.2	HSEM-β	61
7.4.2.1	Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi.....	61
7.4.2.2	Pacjenci pediatryczni	62
7.4.3	Zdolność połykania	62
7.4.3.1	Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi.....	62
7.4.3.2	Pacjenci pediatryczni	63
7.4.4	Ostrość słuchu	63
7.4.4.1	Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi.....	63
7.4.4.2	Pacjenci pediatryczni	64
7.4.5	Zdolność poruszania się	64
7.4.5.1	Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi.....	64
7.4.5.2	Pacjenci pediatryczni	65
7.4.6	Funkcje poznawcze	65
7.4.6.1	Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi.....	65
7.4.6.2	Pacjenci pediatryczni	66
7.4.7	Jakość życia.....	66
7.4.7.1	Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi.....	66
7.4.7.2	Pacjenci pediatryczni	68
7.5	Bezpieczeństwo	68
7.5.1	Utrata pacjentów z badania w grupie osób powyżej 12 roku życia.....	68
7.5.1.1	Utrata pacjentów z badania ogółem	68
7.5.1.2	Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych	69
7.5.1.3	Utrata pacjentów z badania z innych powodów	70
7.5.2	Utrata pacjentów z badania w grupie pacjentów pediatrycznych	70
7.5.3	Powazne działania niepożądane u pacjentów powyżej 12 roku życia	70
7.5.4	Powazne działania niepożądane u pacjentów pediatrycznych	71
7.5.5	Działania niepożądane u pacjentów powyżej 12 roku życia.....	71
7.5.5.1	Zaburzenia układu żołądkowo - jelitowego	73
	Biegunka	73
	Wzdęcia z oddawaniem wiatrów.....	74
	Ból brzucha	75
	Wzdęcia.....	75
	Nudności	76
	Wymioty.....	76
	Dysfagia.....	77
7.5.5.2	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	78
	Zmniejszenie apetytu	78
	Obniżenie masy ciała.....	78
7.5.5.3	Zaburzenia centralnego i obwodowego układu nerwowego	79
	Neuropatia obwodowa.....	79
	Ból głowy.....	80



Drżenie.....	81
Pogorszenie drżenia	81
Bezsennaść	82
Parestezja	83
Nieprawidłowy chód.....	83
Chód spastyczny	84
Depresja	85
Zawroty głowy	85
Upadki	86
Ból kończyny	86
Opadanie powiek	87
Głuchota	88
7.5.5.4 Ogólne zaburzenia.....	88
Zapalenie nosogardzieli.....	88
Zmęczenie.....	89
Zranienia.....	90
7.5.6 Działania niepożądane u pacjentów pediatrycznych.....	91
8 efektywność kliniczna miglustatu w leczeniu pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C (faza extension)	92
8.1.1 <i>Wraith 2010</i>	92
8.1.2 <i>Patterson 2010</i>	98
9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	102
9.1.1 Cel analizy	102
9.1.2 Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy (wybór działań niepożądanych i uzasadnienie).....	102
9.2 Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Zavesca® prezentowane na stronach internetowych.....	105
9.3 Randomizowane badania kliniczne - choroba Gauchera	105
9.4 Badania obserwacyjne – choroba Gauchera typu I.....	109
9.5 Badania obserwacyjne – choroba Niemann-Picka typu C.....	116
9.6 Analiza przypadków	117
9.7 PSUR	124
9.7.1 Dane za okres od 2007 do 2008.....	124
9.7.2 Dane za okres od 2010 do 2011.....	127
10 Podsumowanie	130
Skuteczność kliniczna.....	130
HSEM- α	130
HSEM- β	130
Zdolność połykania	130
Ostrość słuchu	130
Zdolność poruszania się	130



Funkcje poznawcze	130
Jakość życia	131
Bezpieczeństwo	135
Utrata pacjentów z badania	135
Poważne działania niepożądane	137
Działania niepożądane	137
Zaburzenia układu żołądkowo - jelitowego	137
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	137
Ogólne zaburzenia.....	137
11 Wnioski.....	143
11.1 Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badanie RCT	143
11.2 Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa.....	144
12 Ograniczenia	146
13 Dyskusja	148
13.1 Wyszukiwanie	148
13.2 Wybór komparatora.....	149
13.3 Subpopulacje	149
13.4 Wiarygodność wewnętrzna.....	150
13.5 Wiarygodność zewnętrzna, odniesienie	150
13.6 Całkowity profil bezpieczeństwa	151
13.7 Dyskusja z innymi przeglądami	152
14 Efektywność praktyczna.....	153
14.1.1 <i>Pineda 2009 b</i>	153
14.1.2 <i>Pineda 2010</i>	159
14.1.3 <i>Heron 2012</i>	161
Bezpieczeństwo	162
15 Załącznik	163
15.1 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	164
15.2 Wyniki kwestionariusza <i>Child Behaviour Checklist</i>	166
15.3 Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (wersja polska) [1].....	167
15.4 Narzędzie służące do wstępnego rozpoznania choroby NP-C [2]	170
15.5 Diagram selekcji publikacji	172
15.6 Opis arkusza Jadad	173
16 Ocena wiarygodności badań.....	174
17 Charakterystyka włączonych badań	175
18 FormularzE ekstrakcji danych	178



19	Piśmiennictwo	184
19.1	Problem decyzyjny	184
19.2	Metodyka	186
19.3	Badania włączone do analizy głównej.....	186
19.4	Efektywność kliniczna miglustatu w leczeniu pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C (<i>faza extension</i>).....	186
19.5	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	186
19.6	Ograniczenia	188
19.7	Dyskusja	188
19.8	Badania dotyczące efektywności praktycznej.....	188
19.9	Opis skal.....	189
19.10	Badania wykluczone	189
20	Spis tabel	192
21	Spis wykresów	197



1 LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

[REDACTED]

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



2 STRESZCZENIE

Cel

Celem raportu jest porównanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa miglustatu względem standardowego leczenia objawowego w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C (NP-C). Jest to wyniszczająca, śmiertelna, ultra-rzadka choroba, dla której brak obecnie skutecznych opcji terapeutycznych. Miglustat jest jedynym lekiem na rynku zarejestrowanym do leczenia NPC, występuje pod nazwą handlową

Zavesca®. Należy podkreślić, iż Komisja Europejska w październiku 2012 r. podjęła decyzję o bezterminowym dopuszczeniu do obrotu produktu Zavesca® jako leku sierociego (Brussels, 9 October 2012). Ponadto, miglustat może przekraczać barierę krew-mózg, a zatem wykazuje możliwości leczenia chorób neurologicznych.

Raport wykonano na zlecenie firmy Actelion Pharma Polska Sp z o.o.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanego preparatu przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Manuscript)* oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, została określona za pomocą skali Jadad. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect® 2.6.8*.

Analizę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa miglustatu oparto na randomizowanej próbie klinicznej *Patterson 2007*. Biorąc pod uwagę, że NP-C jest bardzo rzadką chorobą, zaprezentowano w analizie efektywności klinicznej miglustatu 2 publikacje (*Wraith 2010, Patterson 2010*) analizujące fazę *extension* do próby klinicznej *Patterson 2007*. Dodatkowo, w osobnym rozdziale „Efektywność praktyczna” przedstawiono dane pochodzące z badań retrospektywnych (*Pineda 2009a, Pineda 2010, Heron 2012*).

Analiza porównawcza efektywności klinicznej miglustatu względem opieki standardowej w leczeniu pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie kliniczne (podtyp IIA) spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (*Patterson 2007*).

Było to wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo miglustatu względem terapii standardowej w leczeniu objawów neurologicznych u dorosłych pacjentów oraz dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.

Pacjenci w wieku 12 lat i starsi zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej miglustat w dawce 200 mg trzy razy na dobę, doustnie przez 12 miesięcy lub otrzymującej standardowe leczenie objawowe. Wszystkie dzieci otrzymywały miglustat

w dawce dostosowanej do powierzchni ciała.

W badaniu *Patterson 2007*, po 12 miesiącach większy odsetek pacjentów z NP-C w wieku 12 lat lub starszych leczonych miglustatem w dawce 200 mg trzy razy na dobę osiągnął stabilizację lub poprawę poziomego ruchu sakadowego gałek ocznych (HSEM-a) w porównaniu z brakiem poprawy w grupie osób otrzymujących leczenie standardowe. Różnica pomiędzy leczonymi grupami była istotna statystycznie, gdy wyłączono pacjentów przyjmujących benzodiazepiny ($p=0,028$). Po 12 miesiącach leczenia średnie obniżenie wartości HSEM-a u pacjentów pediatrycznych otrzymujących miglustat (w dawce dostosowanej do powierzchni ciała) było zbliżone do tego, jakie uzyskano u młodzieży/osób dorosłych. Poprawa zdolności polykania wystąpiła u większej



liczby pacjentów przyjmujących miglustat niż otrzymujących opiekę standardową. Istotnie statystyczną różnicę pomiędzy grupami obserwowano w przypadku połykania jednej trzeciej ciastka. Stabilną ostrość słuchu oraz wolniejsze pogorszenie zdolności poruszania się obserwowano u pacjentów w wieku 12 lat i starszych stosujących miglustat. U pacjentów aktywnie leczonych wykazano poprawę wartości MMSE o 1,2 punktu, podczas gdy w grupie leczonej standardowo zanotowano pogorszenie tej wartości średnio o 0,3 punktu. Więcej pacjentów leczonych miglustatem niż poddanych opiece standardowej uzyskało wzrost całkowitej wartości MMSE o 2 lub więcej punktów, co uznano za wynik istotny klinicznie.

Jakość życia oceniona w skali SF-36 (pacjenci \geq 12 r.ż.) nie wykazała znamienych statystycznie różnic średnich zmian w liczbie punktów poszczególnych komponentów skali SF-36 pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów młodocianych/dorosłych leczonych miglustatem były biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, ból brzucha i obniżenie masy ciała. W przeprowadzonej

analizie ilorazy szans wystąpienia wzdęć z oddawaniem wiatrów, bólu brzucha i obniżenia masy ciała były wyższe wśród pacjentów stosujących miglustat niż u pacjentów objętych opieką standardową. Obliczone metodą Peto ilorazy szans wskazują na niższą częstość występowania zawrotów głowy, upadków, bólu kończyn, opadania powiek i głuchoty w grupie osób leczonych miglustatem. Terapia miglustatem była związana z występowaniem drżenia, pogorszenia istniejącego drżenia, a także ze zwiększonym występowaniem bólów głowy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów pediatrycznych były biegunka i zmęczenie. Zaburzenia ze strony układu żołądkowo-jelitowego występowały rzadziej u dzieci niż u pacjentów dorosłych. Poważne działania niepożądane obserwowano tylko u 2 pacjentów w wieku 12 lat lub starszych i u 2 dzieci, wszyscy przyjmujący miglustat. Żadne z tych działań niepożądanych nie zostało uznane za związane z leczeniem. Nie stwierdzono zgonów podczas badania. Było mało przypadków utraty pacjentów z badania i nie obserwowano istotnych różnic między grupami pod tym względem.

Efektywność kliniczna miglustatu w leczeniu pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C (faza extension)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje z dwunasto miesięcznej fazy *extension* (Wraith 2010, Patterson 2010) badania Patterson 2007. Wszystkim pacjentom (obu płci), którzy ukończyli pierwszą 12 miesięczną fazę randomizowanego badania klinicznego zaproponowano możliwość kontynuacji leczenia bądź rozpoczęcia przyjmowania miglustatu przez następne 12 miesięcy. Osoby, które ukończyły 24 miesiące badania mogły dalej stosować miglustat aż do 66 miesięcy.

Wyniki fazy *extension* badania Patterson 2007 (ponad 24 miesiące leczenia) wskazują, iż wpływ miglustatu na stabilizację choroby, obserwowany podczas początko-

wej, randomizowanej i kontrolowanej fazy badania, pozostaje utrzymany w dłuższym okresie. W publikacji Patterson 2010 włączającej dzieci zaobserwowano stabilizację choroby aż u 80% chorych biorących udział w badaniu. Profil bezpieczeństwa i tolerancji leczenia obserwowany podczas całego badania był podobny do tego, który został stwierdzony po pierwszych 12 miesiącach trwania próby klinicznej. Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych podczas fazy *extension* zaliczono: biegunkę, wzdęcia z oddawaniem wiatrów oraz obniżenie masy ciała.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa wykazała, iż profil bezpieczeństwa terapii miglustatem u pacjentów (dzieci, młodzieży i dorosłych) z chorobą NP-C jest akceptowalny.

W randomizowanych próbach klinicznych działania niepożądane dotyczyły głównie zaburzeń układu żo-

łądkowo – jelitowego, metabolizmu i odżywiania, oraz centralnego i obwodowego układu nerwowego. Wśród tych trzech klas najczęściej odnotowywano biegunkę, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, ból brzucha, zaburzenia układu mięśniowo – szkieletowego i tkanki łącznej, drżenie oraz obniżenie masy ciała. Sytuacja w bada-



niach obserwacyjnych była podobna do stanu w badaniach RCT. *Pastores 2005* jest publikacją dotyczącą badania II fazy, bez zaślepienia (*open label*), które włączyło pacjentów z chorobą Gauchera typu 1. Badanie trwało 24 miesiące, gdzie u 40% przypadków stwierdzono występowanie parestezji, której nie odnotowano podczas żadnego z opisanych badań z randomizacją. Ze względu na fakt, że zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego są typowe dla choroby Gauchera typu 1 mogły nie być wynikiem działania miglustatu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji leczenia z badania *Patterson 2007* są zgodne z wynikami uzyskanymi u pacjentów z chorobą Gauchera typu I. Pomimo faktu, iż leczenie miglustatem jest związane z nietolerancją ze strony układu żołądkowo – jelitowego oraz utratą masy ciała, a także może powodować drżenie lub pogorszenie wcześniej występującego drżenia, stosunek zysku do ryzyka jest korzystny dla analizowanego leku. Należy zaznaczyć, iż w większości przypadkach występowanie biegunki miało charakter przejściowy.

Efektywność praktyczna

Odnaleziono 2 międzynarodowe retrospektywne badania z udziałem osób z chorobą NP-C: *Pineda 2009b*, *Pineda 2010* (Survey I; Survey II) oraz *Heron 2012*.

W retrospektywnym badaniu Survey I (dane od 66 pacjentów z NP-C) po leczeniu miglustatem u 76% pacjentów obserwowano poprawę lub stabilizację zdolności poruszania się. Podobne wyniki uzyskano dla zdolności wykonywania zadań manualnych: stan 76% pacjentów był co najmniej stabilny. Poprawę lub stabilizację artykulacji mowy stwierdzono u 77% pacjentów. Pod względem zdolności połykania 81% pacjentów pozostało co najmniej stabilnych podczas leczenia. Analiza wyniku całkowitego wykazała znaczącą redukcję rocznego wskaźnika progresji choroby po rozpoczęciu terapii miglustatem, w porównaniu z okresem od momentu diagnozy do rozpoczęcia leczenia. Po leczeniu roczny wskaźnik progresji choroby uległ obniżeniu we wszystkich grupach wiekowych: postęp choroby został spowolniony w najmłodszej grupie, ustabilizował się w grupie osób w późnym dzieciństwie, podczas gdy u osób młodocianych i dorosłych obserwowano poprawę. U 75% pacjentów z postępującą neurologiczną manifestacją choroby w momencie rozpoczęcia leczenia, po zakończeniu

terapii stwierdzono poprawę lub stabilizację, w co najmniej 3 z 4 analizowanych parametrów. Analiza 19 pacjentów z badania Survey II wykazała, że progresja wartości wyników oceny zdolności poruszania się, wykonywania zadań manualnych i artykulacji mowy, która była ciągła podczas naturalnego przebiegu choroby, została zahamowana po leczeniu miglustatem. Wartości oceny stopnia upośledzenia zdolności połykania, które postępowały najbardziej gwałtownie przed rozpoczęciem leczenia, uległy obniżeniu po zakończeniu terapii, wskazując na częściowe przywrócenie zdolności połykania.

W badaniu *Heron 2012* zaobserwowano, iż leczenie miglustatem może przyczynić się do poprawy lub stabilizacji objawów neurologicznych u dzieci z późno-niemowlęcą oraz młodzieńczą postacią choroby.

Wśród dzieci z wczesną-niemowlęcą postacią choroby zauważono, że lepsze efekty terapeutyczne osiągnęli pacjenci, u których leczenie miglustatem rozpoczęto w krótkim czasie od pojawienia się pierwszych objawów neurologicznych choroby.

Wnioski

W świetle przeprowadzonej analizy, wskazując, że leczenie miglustatem w dawce 200 mg, podawanym trzy razy dziennie u pacjentów dorosłych oraz w dawce dostosowanej do powierzchni ciała u dzieci może zapewnić poprawę lub stabilizację ważnych markerów neurologicznej dysfunkcji w NP-C. W porównaniu z opieką standardową, miglustat pozwala zredukować upośledzenie neurodegeneracyjne związane z NP-C.

Wyniki fazy *extension* oraz z badań retrospektywnych są zgodne z otrzymanymi w badaniu RCT i potwierdzają istotne, hamujące działanie miglustatu na progresję upośledzenia połykania i zdolności motorycznych, jak również upośledzenia zdolności wykonywania zadań manualnych i umiejętności językowych.

Dane dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji leczenia potwierdzają wniosek, że profil bezpieczeństwa miglustatu u pacjentów dorosłych oraz pacjentów pediatrycznych z NP-C jest porównywalny do tego otrzymanego w zarejestrowanym wskazaniu u dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu I.

Należy, także podkreślić, iż dnia 29 marca 2011 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał pozytywną rekomendację w sprawie finansowania ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie choroby Niemann-Picka typu C z zastosowaniem substancji czynnej miglustat (Zavesca®) w ramach programu zdrowotnego”.

Miglustat jest pierwszym i jedynym zatwierdzonym lečeniem w chorobie Niemann-Picka typu C, dla którego wykazano w badaniach klinicznych pozytywny efekt modyfikujący przebieg choroby. Zaprezentowane wyniki zgodnie wskazują, że stabilizację choroby można uzyskać dzięki leczeniu miglustatem u większości pacjentów z NP-C. Jest to znaczące w kontekście wyniszczającej, postępującej i w końcu śmiertelnej choroby neurodegeneracyjnej.

Refundacja miglustatu umożliwi pacjentom dostęp do terapii, skierowanej specyficznie na leczenie choroby Niemann-Picka typu C.



3 ABSTRACT

Objective

The aim of this systematic review is to compare the efficacy and safety of miglustat versus standard symptomatic care in the treatment of neurological manifestations in adult and paediatric patients with Niemann-Pick type C disease (NP-C). It is a debilitating, fatal and ultra-orphan disease, which currently lacks effective treatment options. Miglustat is the only drug on the market registered for the treatment of NPC, it is available

under the trade name Zavesca®. We would like to underline that EC made the decision in October 2012 about the renewal of Zavesca marketing authorisation with unlimited validity (Brussels, 9 October 2012). Miglustat is able to cross the blood-brain barrier, and is thus a potential therapy for neurological diseases. The report was commissioned by Actelion Pharma Polska sp. z o. o.

Methods

The assessment of clinical effectiveness of the analysed product was conducted in accordance with the systematic review principles based on the guidelines of the Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Manuscript*) and of the Agency for Health Technology Assessment (AOTM). The quality of clinical trials meeting the inclusion criteria for the analysis was determined according to the Jadad scale. Analysis and presentation of results of clinical trials were performed taking account the EBM (evidence-based medicine) rules.

Calculations were made with the use of the StatsDirect® 2.6.8 statistical package.

The analysis of efficacy and safety was based on a randomised, controlled clinical trial - *Patterson 2007*.

Considering that NP-C is a very rare disease, additional data presenting the results from the extension phase of *Patterson 2007* trial were presented (*Patterson 2010, Wraith 2010*). In a separate chapter the effectiveness of miglustat (*Pineda 2009b, Pineda 2010, Heron 2012*) had been also presented.

Analysis of the clinical efficacy and safety of miglustat compared with standard care in the treatment of patients with Niemann-Pick type C disease

In the process of systematic search only one clinical trial (subtype IIA) meeting the predefined criteria for inclusion in this analysis was identified (*Patterson2007*).

This was a multicenter, randomized, double-blind controlled clinical trial directly comparing the efficacy and safety of miglustat with the standard care for the treatment of neurological manifestations in adult patients and children with Niemann-Pick type C disorder during 12 months of treatment.

In this study patients aged 12 or older were randomly allocated in a 2:1 ratio to either miglustat 200 mg taken orally three times a day through 12 months or to standard symptomatic care. In a paediatric group of patients there was no control arm, the dose of miglustat in this group was adjusted taking into account of children's body surface area.

In the *Patterson 2007* study a greater proportion of NP-

C patients aged 12 years or older, treated with miglustat in a dose of 200 mg (t.i.d) had stabilization or improvement of Horizontal Saccadic Eye Movement (HSEM-a) compared with the lack of improvement in patients treated with standard therapy.

The difference between treatment groups was statistically significant when patients taking benzodiazepines were excluded ($p=0.028$). Paediatric patients which received miglustat (taking into account the children's body surface area) had mean decreases in HSEM at month 12 of similar magnitude to those observed in juvenile/adult patients. Improved swallowing functions were seen in more adult patients taking miglustat than receiving standard care. A statistically significant difference between groups was observed for swallowing the one-third of a cookie. Stable auditory acuity and a slower deterioration in ambulatory index were seen in



patients older than 12 years of age taking miglustat as well as paediatric patients. Actively treated patients showed an improvement in the Mini-Mental Status Examination (MMSE) score of 1.2, whereas patients in the standard care group showed a mean change worsening of 0.3 points. More patients treated with miglustat than patients receiving standard care had an increase in total MMSE score of 2 or more, which is regarded to be clinically meaningful.

Quality of life was assessed by the SF-36 questionnaire in a group of patients aged 12 or older. No statistically significant differences in mean changes in the number of points of the individual components of the SF-36 scale between the treatment arms was reported.

The most common adverse events in juvenile/adult patients treated with miglustat were diarrhoea, flatulence, abdominal pain and weight decrease. In the performed analysis, the odds of experiencing flatulence, abdominal pain and weight decrease were higher in

patients taking miglustat than in patients receiving standard care. Using the Peto method the estimated odds ratios indicate a lower incidence of dizziness, fall, pain in limb, eyelid ptosis and deafness in the group of patients taking miglustat. The miglustat treatment was associated with tremor or worsening of previous tremor, and was also likely to be associated with an increased incidence of headache. The most common adverse events in paediatric patients were diarrhoea and fatigue. Gastrointestinal problems were reported less frequently in paediatric patients than in adult patients. Serious adverse events were seen only in two patients in the group aged 12 years or older and two patients in the paediatric group, all receiving miglustat. None were considered to be related to the study medication. There were no deaths during the study. There were very few withdrawals from the study and no significant differences were seen between treatment groups.

Efficacy of miglustat in the treatment of patients with Niemann-Pick type C disease (data from *the extension phase of RCT*)

The data from extension, non-controlled, open label phase of Patterson 2007 trial were presented in two publications (Wraith 2010, Patterson 2010). After completion of randomized phase, all patients completing the randomize phase were allowed to continue or start taking miglustat treatment for the next 12 months. Those who have completed 24 months receiving miglustat could continue the therapy up to 66 months.

The results from the *extension* phase of Patterson 2007 trial clearly demonstrate that the long term therapy with miglustat stabilizes neurological manifestations of disease, despite the age and severity of disease. Overall,

two third of juvenile/adult patients were categorized as having stabilization of neurological progression of disease. Among paediatric subjects this proportion was even greater, indicating that 80% of children had stabilization with respect of neurological progression. The safety and tolerability observed during the study was similar to the one that was found after the first, randomized phase. The most common adverse events reported were: diarrhea (in both children and adults) weight decrease, flatulence, (in adults) and tremor as well as headache in children.

Additional safety assessment of miglustat therapy

Data from additional safety assessment showed that miglustat has a acceptable safety profile.

The most frequently reported adverse events across clinical trials were diarrhea, flatulence, abdominal pain, tremor, and weight decrease. Most of observed cases were transient. Similar safety profile of miglustat were reported across observational studies.

Pastores 2005 is a publication from a phase II, open label, noncomparative, monotherapy study. It lasted

24 months. Patients included in this study were adults and had mild or moderate Type 1 Gaucher's disease in which in 40% of cases were found paresthesia, which is not recorded in any of the randomized trials described. Due to the fact that disorders of musculoskeletal and connective tissue system are typical of Type 1 Gaucher disease could not be the result of miglustat.



[REDACTED]

[REDACTED]

The results of the safety and tolerability of the treatment of the *Patterson 2007* study are consistent with the results obtained in patients with Gaucher disease type I.

Despite the fact that treatment with miglustat is associated with frequently reported gastrointestinal adverse events and few neurological disorders the benefit/risk ratio is still satisfactory. It should be noted that in most cases of diarrhea were transient.

Practical effectiveness of miglustat in the treatment of patients with Niemann-Pick type C disease

Two multicenter, observational retrospective cohort studies enrolling patients with NP-C disease (*Survey I*, *Survey II*) and one case-series (*Heron 2012*) were found.

In the retrospective study - *Survey I* (data from 66 NP-C patients), following treatment with miglustat, improvement or stabilization of ambulatory function was observed in 76% of patients. Similar findings were observed for manipulation: 76% of patients were at least stable. Improvement or stabilization of language function was observed in 77% of patients. In terms of swallowing function, 81% of patients remained at least stable during therapy. A composite score analysis showed a significant reduction in the annual rate of disease progression after the start of miglustat therapy compared to the period from diagnosis to start of treatment. After treatment, the annual disease progression rate decreased in all age groups: disease progression slowed down in the youngest group, stabilized in the late childhood group, while improvement was observed in the juvenile-adult patients. 75% of patients with progressive

neurological disease at treatment start had at least 3 out of 4 parameters improved/stable after miglustat therapy.

The analysis of 19 patients from the *Survey II* showed that progression of the ambulation, manipulation and language articulation scores, which was continuous over the natural course of the disease, was halted after treatment with miglustat. The swallowing score, which was the most rapidly progressing before treatment start, decreased after treatment, indicating a partial restoration of swallowing function.

Results from the *Heron 2012* revealed that treatment with miglustat is associated with the improvement or stabilization of neurological manifestations in paediatrics with the late-infantile and juvenile onset of disease form. Patients with late-infantile/juvenile neurological disease onset had more beneficial effect of treatment than those with early-infantile onset.

Conclusions

The results of this analysis demonstrate that miglustat in a dose of 200 mg, administered three times a day in adults patients and the dose adjusted on the basis of body surface area in children can provide beneficial improvement or stabilization of neurological manifestations specific for NP-C disorder. As compared with standard care, miglustat is able to reduce the neurodegenerative deterioration associated with NP-C. The findings from the retrospective surveys are consistent with those obtained from RCT study and confirm a relevant inhibitory effect of miglustat on the progression of

swallowing and motor disability, as well as of manipulation disability and deterioration of language skills.

The safety and tolerability data corroborate the conclusion that the safety profile of miglustat in paediatric and adult patients with NP-C is comparable with that in the approved indication in adult patients with type 1 Gaucher disease.

It should be also noted that on March 29, 2011, the Agency for Health Technology Assessment in Poland issued a positive recommendation on the public financing of health care services' treatment of Niemann-Pick



type C with the use of miglustat (Zavesca®) as part of a therapeutic drug program.

Miglustat is the first and the only one treatment approved in NP-C for which there is a disease modifying benefit observed in clinical trials. The presented data consistently indicate that stabilization of the disease can be achieved with miglustat treatment in the majority of

NP-C patients. It is important in the context of a devastating, progressive and ultimately fatal neurodegenerative disorder.

As there is no treatment for NP-C disorder available, the reimbursements of Zavesca® is the only chance for stabilization of disease progression in patients with NP-C disorder.



4 INDEKS SKRÓTÓW

ANCOVA	analiza kowariancji (<i>analysis of covariance</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARR	bezwzględne zmniejszenie ryzyka (<i>absolute risk reduction</i>)
CHPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHQ	Kwestionariusz jakości życia (<i>Children's Health Questionnaire</i>)
CI	przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
DN	działania niepożądane
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (<i>evidence based medicine</i>)
EMA	<i>The European Medicines Agency</i>
ETZ	enzymatyczna terapia zastępcza (<i>enzyme replacement therapy</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HSEM	poziomy ruch sakadowy gałek ocznych (<i>horizontal saccadic eye movement</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (<i>health technology assessment</i>)
ITT	analiza zgodnie z intencją leczenia (<i>intention-to-treat</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MMSE	krótka skala oceny stanu psychicznego (<i>mini-mental status examination</i>)
N	liczba pacjentów w grupie
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NZ	nie zdefiniowano
NNH	liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (<i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (<i>number needed to treat</i>)
NP-C	choroba Niemann-Picka typu C (<i>Niemann-Pick disease type C</i>)
OR	iloraz szans (<i>odds ratio</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego (<i>Periodic Safety Update Report</i>)



pkt	punkt
pts	pacjenci
QUOROM	<i>The Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (<i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (<i>relative risk</i>)
RRR	względne zmniejszenie ryzyka (<i>relative risk reduction</i>)
SD	odchylenie standardowe (<i>standard deviation</i>)
SF-36	kwestionariusz jakości życia (<i>The Short Form (36) Health Survey</i>)
SE	błąd standardowy (<i>standard error</i>)
VSGP	Pionowy, sakadowy ruch gałek ocznych (<i>Vertical Saccadic Gaze Palsy</i>)



5 PROBLEM DECYZYJNY

5.1 Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) dla miglustatu (Zavesca®) w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u dorosłych pacjentów oraz dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C jest wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania.

Dodatkowo, przedmiotem niniejszego opracowania jest analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C, a także przegląd krajowych i zagranicznych decyzji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (preparat Zavesca®). Analiza problemu decyzyjnego oparta została o schemat PICOS.

Raport został przygotowany na zlecenie firmy *Actelion Pharma Polska Sp z o.o.*

5.1.1 Populacja

Populacja docelowa

Badaną populację stanowią dzieci oraz osoby dorosłe obu płci, ze zdiagnozowaną chorobą Niemann-Picka typu C.

Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku [15].

Ponadto, odpowiada wybranej populacji określonej w projekcie programu lekowego "Leczenie choroby Niemann-Picka typu C z wykorzystanej produktu leczniczego miglustat" [20].

Epidemiologia

Choroba NP-C dotyka tylko niewielki procent pacjentów wśród wszystkich rzadkich chorób lizosomalnych. Z powodu niezmiernie rzadkości choroby bardzo mało informacji dotyczących chorobowości i zapadalności zostało opublikowanych na świecie. Czynniki bezpośrednio związanymi z rzadkością choroby mogącymi prowadzić do niskiego odsetka rozpoznań lub opóźnienia diagnozy NP-C, są m.in.: [11]

- Brak doświadczenia w diagnozowaniu choroby;
- Ograniczona liczba doświadczonych ośrodków specjalistycznych i różne schematy skierowań;



- Niespecyficzne objawy.

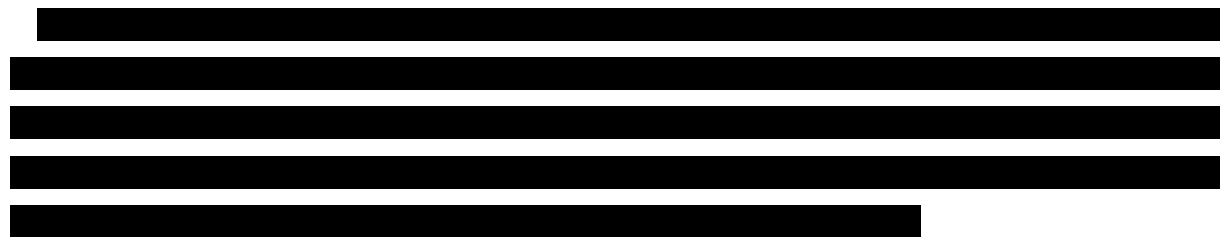
Ponadto, należy zaznaczyć, iż częstość występowania NP-C może być zaniżona ze względu na takie czynniki jak: myląca terminologia, niewystarczającą dostępność specyficznych testów biochemicznych lub genetycznych, zróżnicowana patologia i objawy kliniczne. [34]

Częstość występowania NP-C w Europie Zachodniej szacuje się na 0,0008–0,0007% żywych urodzeń [17, 21, 29].

Zgodnie z informacjami zawartymi w zaktualizowanych wytycznych nt. diagnozowania i leczenia choroby NP-C (*Patterson 2012*) przyjęto, iż zapadalność na NP-C wynosi 1/120,000 żywych urodzeń w świecie, która zazwyczaj jest sporadyczna, chociaż zidentyfikowano w pewnych obszarach wyższą od średniej zapadalność na NP-C [21]. W ostatnim raporcie przygotowanym przez Orphanet "*Orphanet Report Series-May 2012*", opisującym dane na temat częstości występowania chorób rzadkich, zapadalność na chorobę Niemann-Picka typu C została oszacowana podobnie: 0,85/100 000 żywych urodzeń [30].

W okresie od 1965-2003 roku w czeskiej populacji zapadalność na chorobę NP-C wynosiła 0,91/100.000 żywych urodzeń [31].

Dane dotyczące chorobowości NP-C są także bardzo ograniczone. W Wielkiej Brytanii oszacowano liczbę pacjentów z NP-C na mniej niż 100, bazując na fakcie, że 74 przypadki znane były w *The Niemann-Pick Disease Group* (Wielka Brytania) w 2008 roku [6] oraz biorąc pod uwagę współczynnik wykrywalności nowych przypadków na poziomie 4 do 5 pacjentów na rok w latach 1990 – 1999 [6]. Ostatnio *Imrie i wsp.* [10] zaprezentowali dane o chorobowości w Wielkiej Brytanii na poziomie 67 w lutym 2008.



Śmiertelność

Wszyscy chorzy z NP-C umierają przedwcześnie, choć tempo progresji choroby i długość życia znacznie różni się między pacjentami [21]. Przeżycie pacjentów z NP-C różni się, a wiek pacjentów w momencie rozpoznania/wystąpienia objawów wydaje się mieć nie wpływ [17]. W przypadkach zdiagnozowanych w stadium noworodka oraz okresie niemowlęcym, progresja choroby zwykle jest szybka, a zgon może nastąpić przed 5 rokiem życia. W badaniu z Wielkiej Brytanii, *Imrie i wsp.* [4] informowali, że u pacjentów zdiagnozowanych w późnym dzieciństwie lub wieku młodzieńczym – reprezentujących 60% przypadków NP-C, okres przeżycia był dłuższy, a niektóre osoby przeżyły do trzydziestu lat swojego życia. U pa-



pacjentów zdiagnozowanych w wieku dorosłym, co stanowi w przybliżeniu 10% pacjentów na świecie [13], 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. Biorąc pod uwagę całą rozpiętość wieku, można wnioskować, że wielu pacjentów z NP-C umiera w wieku młodzieńczym, ale część przeżywa do lat dwudziestych, trzydziestych i sporadycznie czterdziestych swojego życia [11].

Większość chorych umiera między 10 a 25 rokiem życia. W bardzo rzadkich przypadkach, pacjenci mogą przeżyć do szóstej lub nawet siódmej dekady życia, niektórzy z nich nie wykazują zaburzeń neurologicznych w czasie ich diagnozy. Progresja choroby u pacjentów u których objawy neurologiczne pojawiają się we wczesnym dzieciństwie następuje szybciej w porównaniu do pacjentów u których objawy neurologiczne pojawiają się w późniejszym wieku (młodość, dorośli). Pomijając małą grupę pacjentów, którzy umierają w ciągu 6 miesięcy od urodzenia z powodu niewydolności wątroby lub niewydolności oddechowej, u prawie wszystkich chorych rozwijają się zaburzenia neurologiczne, które ostatecznie prowadzą do śmierci [21].

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany średni wiek w momencie rozpoznania i zdiagnozowania pacjentów z NP-C skategoryzowany względem wieku wystąpienia zaburzeń neurologicznych [22].



Tabela 1.
Średni wiek chorych w momencie rozpoznania i zdiagnozowania NP-C skategoryzowany w zależności od wieku wystąpienia zaburzeń neurologicznych (Wraith 2009)

Kraj	Grupa wiekowa	Średni wiek rozpoznania NP-C (zakres)	Średni wiek zgonu (zakres)
Hiszpania (N=45)	<ul style="list-style-type: none"> • Wczesno-niemowlęcy; • Późno-niemowlęcy; • Młodzieńczy; • Dorośli 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,5 lat (3 msc-3 lat) • 5 lat (6 msc-7lat) • 11 lat (1,5-23 lat) • 24 lat (20-30 lat) 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 lat (3,5-5 lat) • 11 lat (7-15 lat) • 16 lat (11-21 lat) • -
Wielka Brytania (N=44)	<ul style="list-style-type: none"> • Wczesno-niemowlęcy; • Późno-niemowlęcy; • Młodzieńczy; • Dorośli 	<ul style="list-style-type: none"> • 5 msc (4-6 msc) • 10 msc (9-11 msc) • 9 lat (1 msc-2 lat) • 17 lat (14-20 lat) 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 lat (3,5-4,6 lat) • 7 lat (5,5-10 lat) • 18 lat (5-40 lat) • 33 lat(27-37 lat)
Francja (N=70)	<ul style="list-style-type: none"> • Wczesno-niemowlęcy; • Późno-niemowlęcy; • Młodzieńczy; • Dorośli 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,3 lat (1 msc-3,5 lat) • 4 lat (1 msc.-7 lat) • 8 lat (8 msc.-16 lat) • 27 lat (3 msc-58 lat) 	<ul style="list-style-type: none"> • 3,8 lat (1,6-6,5 lat) • 10 lat (6,5-14 lat) • 19 lat (13-34 lat) • 44 lat (28-40 lat)
Stany Zjednoczone (N=87)	Ogółem	10,4 lat	16,2 lat (11,1 lat)

5.1.2 Problem zdrowotny

Definicja

Choroba Niemanna-Picka typu C (NP-C) należy do grupy autosomalnych, recesywnie dziedziczonych, schorzeń lizosomalnych, określanych jako choroby Niemanna-Picka. Są to choroby rzadkie (zapadalność na NP-C to 1 na 120,000 urodzeń), plejotropowe, charakteryzujące się odmienną etiologią i 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 [11, 21], natomiast NP-C jest związana z nieprawidłowym transportem i magazynowaniem lipidów w komórce, bez specyficznego uszkodzenia enzymów katabolicznych.



Etiologia (genetyczne i molekularne podstawy choroby, neuropatologia)

Dwa geny uznaje się za związane z tą chorobą – *NPC1* i *NPC2*. Dokładne role białek NPC1 i NPC2 kodowanych przez te geny są niejasne, ale na podstawie faktu, że uszkodzenie genów dla tych białek skutkuje bardzo podobnym fenotypem klinicznym, uważa się, iż funkcjonują one na dwóch ściśle związanych etapach tego samego wewnątrzkomórkowego szlaku postlizosomalnego/późnoendosomalnego transportu cholesterolu i innych cząsteczek [7, 14]. Gen *NPC1* koduje duży związek z błoną transporter zlokalizowany w późnych endosomach, który działa w endosomalnym/lizosomalnym szlaku odzyskiwania cholesterolu. Gen *NPC2* koduje małe rozpuszczalne białko lizosomalne, mające zdolność wiązania cholesterolu [17].

U ponad 95% pacjentów z chorobą NP-C, oraz osób wcześniej klasyfikowanych jako mających typ D choroby, występuje mutacja w genie *NPC1*, zlokalizowanym na chromosomie 18q11 [17]. Pozostali chorzy mają mutację w genie *NPC2* (zmapowanym na chromosomie 14q24.3).

Mutacje genetyczne powodują nieprawidłowe fałdowanie oraz upośledzenie funkcji białek NPC1 i NPC2 [11]. Z powodu nieprawidłowego transportu lipidów, glikosfingolipidy (GSL) gromadzą się w różnych częściach organizmu, w szczególności w centralnym układzie nerwowym. Nagromadzenie toksycznych ilości niezestryfikowanego cholesterolu, sfingomielin, fosfolipidów i glikolipidów powoduje strukturalne i funkcjonalne uszkodzenie tkanek i komórek, co prowadzi do plejotropowej natury tej choroby [18].

Różne części mózgu mogą być dotknięte różnymi patologiami, z których odkładanie się (spichrzanie) substancji w komórkach układu nerwowego jest szczególnie wyraźną patologią mózgu [19]. Innymi istotnymi cechami neuropatologii choroby są zwiększona objętość cytoplazmy neuronów korowych, dystrofia neuroaksonalna we wzgórzu i istocie czarnej, nadmierne rozdęcie jąder podstawnych i komórek wzgórza [19]. Badania wykazały, że sploty neurowłókienkowe (NFT) w mózgu są często obecne u pacjentów z NP-C z przedłużonym przebiegiem klinicznym choroby [5, 16]. Sploty NFT są utworzone ze sparowanych helikalnych filamentów i przypominają sploty zidentyfikowane w chorobie Alzheimera.

Obraz kliniczny i historia naturalna choroby

NP-C charakteryzuje się szeregiem komplikacji neurologicznych, które pogarszają się wraz z postępem choroby. Upośledzenie funkcji poznawczych występuje u 80% pacjentów począwszy od późnego dzieciństwa [17], a około jedna trzecia pacjentów ma napady padaczkowe [11]. Dodatkowo o ok. 20% dzieci ma katapleksję wywołaną silnymi emocjami (np. śmiechem), chorobę objawiającą się nagłą utratą napięcia mięśniowego, z lub bez narkolepsji [3].



W tabeli poniżej przedstawiono opis obrazu klinicznego NP-C u pacjentów w różnych grupach wiekowych [11].

Tabela 2.
Wiek występowania objawów klinicznych u chorych na NP-C

Wiek występowania	Objawy kliniczne/obraz kliniczny	Uwagi
Okres okołoporodowy	<ul style="list-style-type: none"> Przepuklina płodowa Żółtaczką noworodków - łagodna, samoograniczająca się Żółtaczką noworodków – szybko prowadząca do śmierci Hepatosplenomegalia VSGP usually absent 	Żółtaczką jest najczęstszym obrazem klinicznym w tej grupie wiekowej. Doniesienia świadczą, że NP-C jest drugą najczęstszą genetyczną przyczyną chorób wątroby w Wielkiej Brytanii [4, 6].
Wczesne dzieciństwo	<ul style="list-style-type: none"> Hipotonia mięśniowa Opóźnienie rozwoju ruchowego Hepatosplenomegalia VSGP zazwyczaj nieobecne 	Objawy neurologiczne występują generalnie już we wczesnych latach szkolnych [6]. Dodatkowo występują drżenie zamiarowe oraz utrata nabytych zdolności motorycznych, przy czym wiele dzieci nigdy nie jest w stanie nauczyć się chodzić [19].
Późne dzieciństwo	<ul style="list-style-type: none"> Ataksja Organomegalia VSGP występuje Trudności w szkole Upośledzenie intelektualne Upośledzenie ruchów precyzyjnych Problemy behawioralne Dyzartria, dystonia Napady padaczkowe Katapleksja 	Upośledzenie ruchu u tych dzieci jest poważne, wraz z obniżeniem zdolności intelektualnych [19].
Wiek młodzieńczy i dorosły	<ul style="list-style-type: none"> Postępujące upośledzenie neurologiczne Demencja Psychoza VSGP może być obecne 	Przypadki NP-C o późnym początku charakteryzują się wolną progresją, ze znacznymi zaburzeniami poznawczymi i psychiatrycznymi [6]. Psychoza może być wczesnym objawem choroby u dorosłych pacjentów [19].

U dzieci chorych na NP-C zazwyczaj występują postępujące objawy intelektualne, ruchowe i behawioralne, które mogą poważnie ograniczyć ich rozwój. Dzieci doświadczają powiększającego się upośledzenia fizycznego i umysłowego w trakcie dzieciństwa oraz wieku młodzieńczego, co w następstwie skutkuje przykuciem do wózka inwalidzkiego i niezdolnością do kontynuowania nauki w szkole [4]. Dzieci często muszą sobie radzić z problemami rozwojo-



wymi, takimi jak trudności w słyszeniu, zawroty głowy i zaburzenia równowagi, dysartria i porażenie spojrzenia ku górze.

U form choroby właściwych dla późnego dzieciństwa i wieku młodzieńczego (60% przypadków) może nie być organomegalii lub występuje niewielka resztkowa organomegalia, ponadto charakteryzuje je stopniowo postępujące upośledzenie pionowego, bocznego i poziomego ruchu sakadowego gałek ocznych prowadzące do typowego nadjądrowego porażenia spojrzenia, a także ataksja, dysfagia, dysartria, ruchy choreoatetotyczne, dysmetria i dystonia [11].

W retrospektywnym badaniu kohortowym na 68 francuskich pacjentach z NP-C, u których diagnoza nastąpiła w wieku dorosłym [13], głównymi cechami klinicznymi były ataksja mózdkowa (76%), pionowa oftalmoplegia nadjądrowa (75%), dysartria (63%), problemy poznawcze (61%), zaburzenia ruchu (58%), splenomegalia (54%), zaburzenia psychiatryczne (45%) i dysfagia (37%). Pacjenci w tym badaniu zostali zdiagnozowani 6,2 roku po wystąpieniu objawów neurologicznych, będąc w wieku około 25 lat (nie podano średniego wieku, w którym nastąpiła prawidłowa diagnoza). Choroba była postępująca, z wyjątkiem ostrych epizodów psychotycznych, a pacjenci w ciągu średnio 8,9 roku od wystąpienia oznak neurologicznych stawali się zależni od pomocy innych, natomiast zgon następował w ciągu kolejnych 13 lat. Podczas gdy forma choroby NP-C u osób dorosłych postępowała wolniej niż inne formy, skutkowało to również wzrastającą chorobowością oraz przedwczesną śmiercią.

Informacja dotycząca historii naturalnej choroby NP-C jest dostępna z retrospektywnego, obserwacyjnego badania kohortowego, w którym oceniano zmiany stanu neurologicznego u 57 pacjentów, mających w momencie diagnozy średnio 10,7 roku (SD 9,6 roku) [12]. Średni przedział czasowy pomiędzy pierwszą wizytą diagnostyczną a ostatnią wizytą wynosił 5,5 roku (SD 4,8 roku).

Podczas diagnozy typowe objawy NP-C były obecne u 18% do 61% pacjentów, a ich częstotliwość i nasilenie wzrastały podczas trwania badania.



Tabela 3.
Progresja objawów u pacjentów z NP-C

Objaw	% pacjentów z tym objawem w momencie diagnozy	% pacjentów z tym objawem w momencie zakończenia okresu badania
Upośledzenie zdolności poruszania się	61	89
Stan normalny	22	6
Autonomiczny chód ataktyczny	29	12
Wspomagany poza domem	4	6
Wspomagany w domu	2	13
Przykuty do wózka	0	20
Dystonia/dysmetria	51	86
Stan normalny	28	8
Lekka	24	13
Łagodna	5	9
Ciężka	0	27
Zaburzenia zdolności językowych	42	86
Stan normalny	33	8
Łagodne	19	21
Ciężkie	3	9
Komunikacja niewerbalna	0	12
Brak komunikacji	2	7
Dysfagia	18	63
Stan normalny	46	13
Okazjonalna	6	11
Codziennie	3	14
Zgębnik żołądkowy	1	18

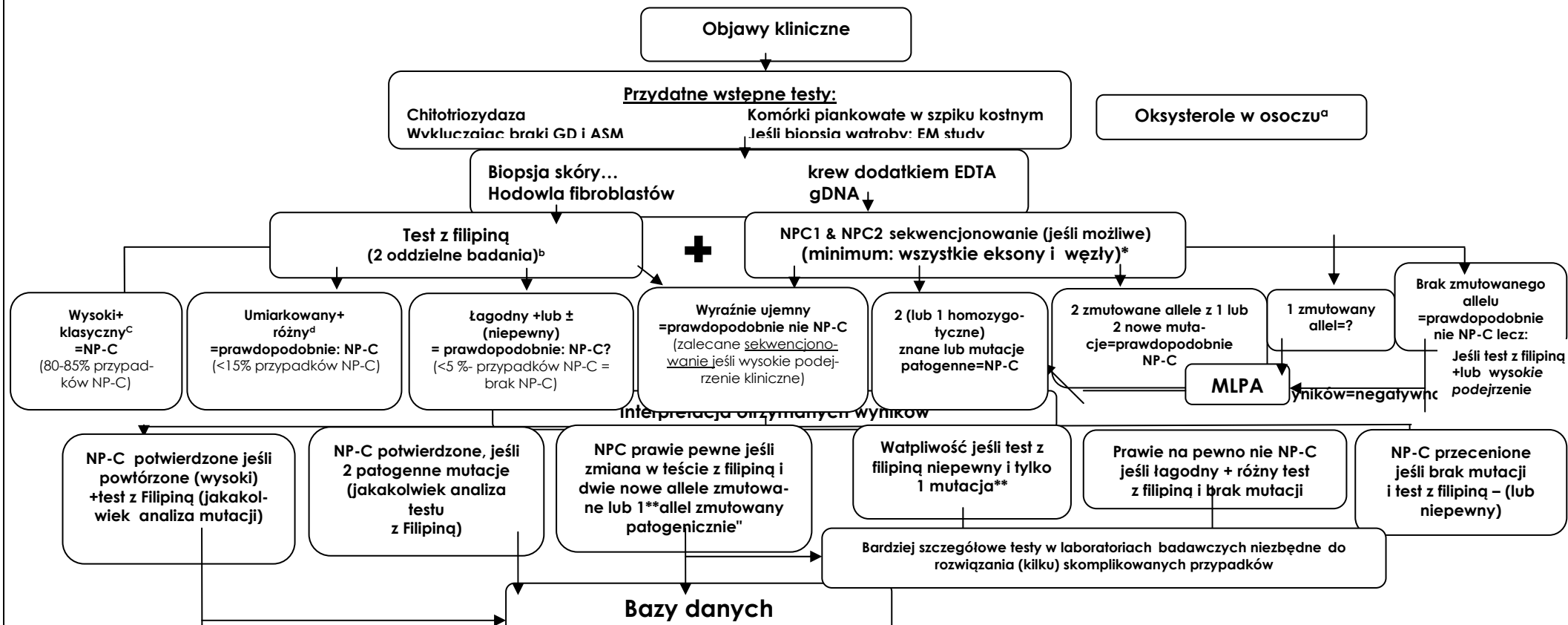
Diagnostyka

Choroba NP-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. W celu wizualizacji akumulacji cholesterolu w komórkach jako standardową metodę wykorzystuje się barwienie filipiną. Filipina jest substancją, która wiąże się z cholesterolem z dużym powinowactwem i wykazuje naturalną fluorescencję po wzbudzeniu światłem UV. Obydwa wspomniane testy transportu i magazynowania powinny zostać wykonane, gdyż opieranie się na wynikach tylko jednego z nich może prowadzić do nieprawidłowej diagnozy [21, 23].

Na wykresie poniżej przedstawiono algorytm postępowania diagnostycznego zaproponowany przez Patterson 2012 [21].



Wykres 1.
Algorytm postępowania diagnostycznego w chorobie Niemann-Picka typu C



a Nowy test pod rozwój kliniczny; b 2 kolejne testy z filipiną (nie zaprzekające); c choroby wątroby wewnętrzkomórkowych (ML-II i -III) dają fałszywie pozytywne wyniki (ale bardzo różne objawy kliniczne); d niedobór ASM może dać podobny wynik testu z filipiną; * liczne polimorfizmy sprawdzone allele z badania rodzinnego; stwierdzone szybko NPC2 u dzieci <8-10 msc; ** także u osób heterogenicznych



The NP-C suspicion index jest nowym narzędziem do zwiększenia wykrywalności NP-C u pacjentów podejrzanych o chorobę. Powstał w celu lepszego i szybszego diagnozowania choroby. Wskaźnik obejmuje ocenę narządów wewnętrznych, objawów neurologicznych i psychiatrycznych, które są specyficzne dla tej jednostki chorobowej, bierze pod uwagę również wywiad rodzinny (w celu oszacowania ryzyka). Szczegółowe informacje na temat tego narzędzia zamieszczono w załączniku [15.4].

5.1.2.1 Obecnie stosowane leczenie NP-C

Obecna praktyka kliniczna

Jak dotąd leczenie choroby NP-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 [1, 21, 23].

5.1.2.1.1 Leczenie objawowe

Z powodu braku zarejestrowanego leczenia choroby Niemann-Picka typu C, obecnie standardowe leczenie farmakologiczne składa się z opieki paliatywnej, której celem jest złagodzenie objawów choroby.

Typowe leczenie obejmuje [21, 23]:

- Leki przeciwpadaczkowe: lek powinien być dobrany w zależności od zidentyfikowanych typów napadów;
- Leczenie katapleksji - trójcykliczne leki przeciwdepresyjne lub pobudzające OUN;
- Leczenie dystonii- leki antycholinergiczne, triheksyfenidyl, benzodiazepiny, i toksyna botulinowa (w wybranych przypadkach). Pochodne kwasu gamma-aminomasłowego mogą pomóc pacjentom z zaawansowaną dystonią;
- Leczenie psychiatryczne - leki przeciwpsychotyczne, leczenie elektrowstrząsami (katonina), stabilizatory nastroju, takie jak walproinian sodu i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny;
- Ślinotok – atropina doustnie, iniekcje toksyny botulinowej (przyuszne / podżuchwowe), hioscyna (plastry) lub bromek glikopironium;
- Zaburzenia snu - melatonina lub dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych;
- Zaburzenia poznawcze - leki wspomagające funkcje poznawcze;



- Leczenie systemowe objawów - loperamid (biegunka), monitorowanie jelit (w celu zapobiegania zaparciom), leki na rozszerzenie oskrzeli i ćwiczenia (klatka piersiowa).

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.

5.1.2.1.2 Inne terapie NP-C

NP-C charakteryzuje się gromadzeniem cholesterolu w różnych tkankach, z tego względu podjęto próby leczenia choroby poprzez redukcję ilości cholesterolu w organizmie. *Patterson i wsp.* [8] oceniali w badaniu na 25 pacjentach różne kombinacje związków obniżających poziom cholesterolu (cholestyraminy, lowastatyny, kwasu nikotynowego i dimetylosulfotlenku (DMSO)). Pomimo, że wszystkie substancje z wyjątkiem DMSO obniżyły poziom cholesterolu w osoczu oraz wątrobie, to obserwacja pacjentów nie wykazała wyraźnych dowodów na korzyści z tego leczenia.

Transplantacja wątroby może poprawić zaburzenia czynności tego organu u pacjentów z NP-C, jednak kilka badań wykazało, że przeszczep szpiku kostnego lub łączny przeszczep szpiku i wątroby jest nieskuteczny w leczeniu objawów neurologicznych wariantu NPC1 choroby [3, 17]. W teorii przeszczep szpiku może przynieść korzyść u pacjentów z mutacją genu NPC2, gdyż białko NPC2 jest lizosomalną glikoproteiną a przeszczep szpiku kostnego wykorzystano pomyślenie w innych chorobach związanych z niedoborem enzymów lizosomalnych. Nie ma jednak jak dotąd dowodów potwierdzających tą hipotezę. Z tego względu transplantacja wątroby może ograniczyć komplikacje choroby związane z funkcjonowaniem wątroby, ale nie zapewnia leczenia [17].

Podsumowując, istnieje duża, niezaspokojona potrzeba interwencji farmakologicznej, która mogłaby leczyć chorobę NP-C, a nie tylko jej objawy.

5.1.2.1.3 Wytyczne postępowania klinicznego

Recommendations for the diagnosis and management of Niemann–Pick, disease type C: An update (Patterson 2012) [21]: w chwili obecnej nie ma specyficznego leczenia choroby Niemann-Picka typu C, w szczególności leczenie powinno być nastawione na poprawę jakości życia pacjentów. Powinno być ukierunkowane na leczenie objawów (napadów, kataraleksji, dystonii i drżenia, zaburzeń połykania, ślinotoku, zaburzeń snu, zaburzeń funkcji poznawczych, zaburzeń psychicznych, objawów układowych. Rozpoczęcie terapii miglustatem zaleca u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi, psychiatrycznymi lub poznawczymi oraz również wskazany jest u dzieci < 4 roku życia. U młodych pacjentów z cholestazą przed rozpoczęciem terapii miglustatem zaleca się w pierwszej kolejności zastosowanie leczenia obja-



wów systemowych (miglustat nie leczy objawów cholestazy). U pacjentów bez objawów neurologicznych, ale z rodzinną historią choroby, u których przebieg choroby jest znany, terapia powinna być rozpoczęta przed lub podczas wystąpienia zaburzeń neurologicznych. U pacjentów ze wczesno-niemowlęcą postacią choroby korzyści kliniczne mogą być zaobserwowane dopiero po 6 msc. od rozpoczęcia terapii miglustatem, natomiast u pacjentów z rozpoznaniem choroby w późniejszym wieku po 2-3 latach. Zalecana jest regularna kontrola (co 6-12 miesięcy) choroby i odpowiedzi na leczenie np. przy pomocy *NP- C functional disability rating scale*. Obecnie nie ma potwierdzonych markerów neurologicznych monitorowania progresji choroby, ale wydaje się, że techniki obrazowe mogą być zastosowane. Leczenie miglustatem należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent czerpie z niego korzyści kliniczne przy dopuszczalnym profilu bezpieczeństwa. Decyzja o zmianie lub przerwaniu leczenia powinna być rozpatrywana indywidualnie, w porozumieniu z pacjentem i jego rodziną. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego mogą być leczone objawowo lub przy zastosowaniu odpowiedniej diety (dieta niskowęglowodanowa) lub przy czasowym zmniejszeniu dawki leku.



5.1.3 Interwencja

Interwencję stanowi miglustat – N-alkilowany iminocukier, syntetyczny analog D-glukozy. Miglustat jest odwracalnym inhibitorem enzymu syntazy glukozyloceramidu, która jest glukozylotransferazą odpowiedzialną za początkowe etapy syntezy większości glikosfingolipidów. Choroba Niemann-Picka typu C jest śmiertelnym zaburzeniem neurodegeneracyjnym charakteryzującym się upośledzeniem wewnątrzkomórkowego transportu lipidów. Objawy neurologiczne uważa się za wtórne do nieprawidłowej akumulacji glikosfingolipidów w komórkach nerwowych i glejowych. Zdolność miglustatu do przenikania bariery krew-mózg sprawia, że jest on odpowiednią substancją do leczenia zaburzeń centralnego układu nerwowego u pacjentów z NP-C [15].

Wskazanie do stosowania

Miglustat jest wskazany do stosowania w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C. Ponadto, miglustat jest także wskazany do stosowania doustnego w leczeniu łagodnej i umiarkowanej choroby Gauchera typu I u pacjentów dorosłych. Lek może być stosowany wyłącznie w leczeniu pacjentów, u których nie może być prowadzona enzymatyczna terapia zastępcza [15].

Dawkowanie

Zalecana dawka w leczeniu pacjentów dorosłych oraz młodzieży z chorobą Niemann-Picka typu C wynosi 200 mg trzy razy na dobę. Dawkowanie u pacjentów poniżej 12 lat powinno być dostosowane w zależności od powierzchni ciała, jak przedstawiono poniżej [15].

Tabela 4.
Dawkowanie u pacjentów poniżej 12. roku życia

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

U niektórych pacjentów, z powodu biegunki, konieczne może być tymczasowe zmniejszenie dawki. Doświadczenie związane ze stosowaniem miglustatu u pacjentów w wieku poniżej



4 lat jest ograniczone. Skuteczność leczenia objawów neurologicznych miglustatem u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C powinna być badana regularnie, np. co 6 miesięcy; kontynuacja leczenia powinna być ponownie zatwierdzona po upływie co najmniej 1 roku leczenia miglustatem [15].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Informacje dotyczące rejestracji leku Zavesca®

W poniższej tabeli zawarto podstawowe informacje rejestracyjne dotyczące preparatu Zavesca®.

Tabela 5.
Podstawowe informacje rejestracyjne dla miglustatu (Zavesca®)

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Zavesca®
Postać farmaceutyczna	Kapsułka twarda
Skład ilościowy i jakościowy	Każda kapsułka zawiera 100 mg miglustatu
Zawartość opakowania	Blistry ACLAR/AI dostarczane w pudełkach zawierających po 4 blistry, każdy blister zawiera 21 kapsułek, co daje łącznie 84 kapsułki
Numer w rejestrze leków sierocych	EU/3/06/351
Numer dopuszczenia do obrotu	EU/1/02/238/001
Kod ATC	A16AX06

Miglustat jest dostępny na rynku pod nazwą handlową Zavesca®. Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest *Actelion Registration Ltd.* Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2002 r.; 20 listopada 2007 r.

16 lutego 2006 r. preparat Zavesca został oznaczony jako sierocy produkt medyczny (*Orphan Medicinal Product*) we wskazaniu: Leczenie choroby Niemann-Picka typu C (EU/3/06/351) [25].

31 lipca 2003 roku miglustat (Zavesca®) został zatwierdzony przez the *Food and Drug Administration* [24].



5.1.4 Decyzje refundacyjne

[Redacted text block]

Państwo	Poziom refundacyjny (dot. stosowania prep. Zavesca w NPC)	Warunki i ograniczenia refundacji
Austria	■	[Redacted]
Belgia	■	■
Bulgaria	[Redacted]	■
Cypr	[Redacted]	■
Czechy	■	[Redacted]
Dania	■	[Redacted]
Estonia	[Redacted]	■
Finlandia	■	
Francja	■	[Redacted]
Grecja	■	
Hiszpania	■	[Redacted]
Holandia	■	
Irlandia	■	
Islandia	[Redacted]	■
Litwa	[Redacted]	■
Luksemburg	■	
Liechtenstein	[Redacted]	■
Łotwa	[Redacted]	■
Malta	[Redacted]	■
Niemcy	■	
Norwegia	■	[Redacted]
Portugalia	■	[Redacted]
Rumunia	[Redacted]	■



Państwo	Poziom refundacyjny (dot. stosowania prep. Zavesca w NPC)	Warunki i ograniczenia refundacji
Słowacja	■	■
Słowenia	■	
Szwajcaria	■	■
Szwecja	■	
Węgry	■	■
Wielka Brytania	■	
Włochy	■	■

■
■
■
■
■

Należy, także podkreślić, iż dnia 29 marca 2011 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał pozytywną rekomendację w sprawie finansowania ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie choroby Niemann-Picka typu C z zastosowaniem substancji czynnej miglustat (Zavesca®) w ramach programu zdrowotnego”[33].



5.1.5 Interwencja alternatywna

Zgodnie z Wytycznymi AOTM, odnośnie oceny technologii medycznych (HTA) analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów [26].

Wytyczne AOTM jasno określają, iż komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowanymi;
- najskuteczniejszymi;
- najtańszymi;
- zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [26].

Jednakże przeprowadzanie analiz HTA dla leków sierocych związane jest z istotnymi ograniczeniami, do których należy niewątpliwie trudność z odnalezieniem aktywnego komparatora. Wynika to często z braku leczenia pacjenta z chorobą rzadką lub ultra-rzadką, szczególnie po niepowodzeniu wcześniej stosowanych terapii.

Zgodnie z opinią eksperta medycznego i wytycznymi w leczeniu NP-C, standardowe leczenie składa się głównie z opieki paliatywnej. Miglustat jest jedynym dostępnym lekiem wskazanym w leczeniu choroby Niemann-Picka typu C [21, 23], a zatem nie ma właściwej interwencji alternatywnej w związku, z czym możemy brać pod uwagę tylko alternatywne leczenie, jako najlepsze leczenie podtrzymujące, czyli rygorystyczne leczenie objawowe i paliatywne (napadów katapleksji, dystonii i drżenia, zaburzeń potykania, ślinotoku, zaburzeń snu, zaburzeń funkcji poznawczych, zaburzeń psychicznych oraz objawów systemowych).

5.1.5.1 Leczenie standardowe

Obecnie nie ma specyficznego leczenia choroby Niemann-Picka typu C. Standardowe leczenie farmakologiczne składa się z opieki paliatywnej. Dostępne leki są w stanie kontrolować lub łagodzić objawy, takie jak katapleksja i napady drgawkowe. Do standardowej opieki mogą zaliczać się farmakoterapia, terapia fizykalna, mowy i zajęciowa, a także inne zale-



cone pacjentowi w zaakceptowanych wskazaniach przez jej/jego pediatrę pierwszego kontaktu lub neurologa (więcej informacji: patrz: rozdział 5.1.2.1.1).

5.1.6 Aktualny stan finansowania terapii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [37] należy przedstawić aktualny stan oraz poziom finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce.

W oparciu o przeanalizowane informacje na temat specyfiki choroby, standardy leczenia choroby Niemann-Picka typu C jak również opinię eksperta medycznego istniejąca praktyka opiera się wyłącznie na postępowaniu zachowawczym oraz objawowym. W związku z czym dla miglustatu jako formy leczenia przyczynowego pacjentów z chorobą NP-C nie istnieje aktywna terapia z użyciem innego leku, która stanowiłaby opcjonalny sposób postępowania. Ponadto, powołując się na doniesienia naukowe, w chwili obecnej leczenie miglustatem pozostaje jedyną dostępną opcją terapii.

5.1.7 Wyniki zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [26] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające niezbędną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądanym przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez: powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego). Jeśli we włączonych publikacjach brakowało oceny głównych punktów końcowych, oceniano surogaty (gdy wykazano ich związek z klinicznie istotnym punktem końcowym).



Poszukiwane punkty końcowe to:

- Poziomy ruch sakadowy gałek ocznych (HSEM-a);
- Zdolność potykania;
- Ostrość słuchu;
- Zdolność poruszania się;
- Funkcje poznawcze;
- Jakość życia (SF-36);
- Działania niepożądane;
- Poważne działania niepożądane.

5.1.7.1 Analizowane surogaty

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być istotne klinicznie efekty zdrowotne. Ze względu na fakt, iż analizowane w niniejszym raporcie podstawowe punkty końcowe (prędkość ruchu sakadowego gałek ocznych) jest surogatem, przeszukano bazy informacji medycznej w celu odnalezienia badań potwierdzających ich związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi. Decyzja o wyborze punktów końcowych została podjęta w oparciu o doniesienia literaturowe, o opinie eksperta medycznego oraz w związku z faktem, że w omawianych badaniach powyższy parametr stanowił kluczowy punkt oceny choroby.

SEM są szybkimi ruchami oczu kontrolowanymi wolą (w tym inicjacja sakady, jej prędkość i zakres), które są kluczowe dla prawidłowej zmiany skupienia wzroku z jednego obiektu na inny, w zakresie pola widzenia. Nieprawidłowe ruchy SEM można określić ilościowo [8, 38, 39] i są one typowe dla wczesnych objawów NP-C, co związane jest z upośledzeniem funkcji pnia mózgu. Podczas naturalnego przebiegu NP-C, pogorszenie SEM nieustannie postępuje w kierunku nadjądrowego porażenia spojrzania, przyczyniając się wyraźnie do słabej percepcji wzrokowej i utrudnienia uczenia się, obserwowanych w tym schorzeniu. Badania wskazują, że uszkodzenie pionowych ruchów SEM występuje w NP-C wcześniej od poziomych [8].

Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie FDA "Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) to evaluate ZAVESCA (miglustat) for the treatment of progressive neurological manifestations in adult and pediatric patients with Niemann-Pick type C disease - FDA Summary Memorandum Zavesca (miglustat), NDA 21-384 for EMDAC, January 12, 2010" (HSEM-a) został wybrany jako główny punkt końcowy z następujących powodów:



- zmniejszenie ruchów gałek ocznych jest często wczesnym objawem choroby Niemann-Picka typu C co wiąże się m.in. z upośledzeniem społecznym, problem z widzeniem;
- -może służyć jako marker neurologiczny do oceny efektu leczniczego, który w wielu przypadkach, służy do diagnozy NP-C [27].

Ponadto, zgodnie z opinią eksperta medycznego wybór (HSEM-a) jako głównego punktu końcowego jest zasadny ze względu, iż stanowi on jeden z pierwszych objawów neurologicznych oraz postępuje wraz z chorobą [35].

5.1.8 Typ badania

Do analizy włączono badania z randomizacją (typ RCT) charakteryzujące się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną.

Dane odnośnie dodatkowego bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii medycznej przedstawiono w oparciu o wyniki badań RCT oraz innych niż RCT np. wyniki badań post-marketingowych, badań obserwacyjnych, oraz opisy/serie przypadków.



6 METODYKA

6.1.1 Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz aktualnym rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [6]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. *Raportom HTA – z ang. Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [4];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;
3. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - population) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - intervention) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - comparison) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);



- (O - outcomes) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S – study design) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).
2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
 3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
 4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
 5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
 6. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki



badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).

7. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
- w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);

8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [3].

9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [5].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

6.1.2 Pytanie kliniczne

Celem raportu jest odpowiedź na pytanie: czy miglustat w dawce 200 mg przyjmowany 3 razy dziennie jest skuteczniejszy i posiada „zbliżony” profil bezpieczeństwa w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u dorosłych pacjentów oraz dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C w porównaniu z terapią standardową?

- Ekspertyza została wykonana na zlecenie firmy *Actelion Pharma Polska sp. z o.o.*

6.1.3 Kryteria włączenia/wyłączenia badań pierwotnych z analizy

Włączanie badań do analizy głównej przeprowadzono w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS:

- o **Populacja (P):** leczenie objawów neurologicznych u dorosłych pacjentów oraz dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C;
- o **Interwencja (I):** miglustat w dawce zgodnej z zarejestrowaną; zalecana dawka w leczeniu pacjentów dorosłych oraz młodzieży z chorobą Niemann-Picka typu C



wynosi 200 mg trzy razy na dobę. Dawkowanie u pacjentów poniżej 12 lat powinno być dostosowane w zależności od powierzchni ciała;

- o **Komparatory (C):** opieka standardowa stosowana w przypadku choroby Niemann-Picka typu C;
- o **Punkty końcowe (O):**
 - o HSEM;
 - o Zdolność połykania;
 - o Ostrość słuchu;
 - o Zdolność poruszania się;
 - o Funkcje poznawcze;
 - o Jakość życia;
 - o Działania niepożądane.
- o **Rodzaj badań (S):** randomizowane badania kliniczne, bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną miglustatu i terapii standardowej stosowanej w leczeniu objawów choroby Niemann-Picka typu C;

Kryteria wykluczenia z analizy głównej:

- Nieadekwatna populacja; niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- Nieadekwatna interwencja;
- Nieadekwatne punkty końcowe: badania, w których skupiano się na ocenie farmakokinetyki lub/i farmakodynamiki leku;
- Inne niż randomizowane badania kliniczne;
- Publikacje prezentowane w formie abstraktów oraz posterów konferencyjnych.

Zgodnie z wytycznymi AOTM poszukiwane dane dotyczą zarówno efektywności klinicznej oraz efektywności praktycznej ocenianej interwencji, dlatego w przypadku identyfikacji badań opisujących efektywność praktyczną miglustatu zostaną one włączone i przedstawione w oddzielnym rozdziale. [1]

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi AOTM [1] w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa ocenianej technologii zaleca się poszerzenie kryteriów włączenia badań o próby o niższej wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną oraz dodatkowo badania obserwacyjne, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które nie zostały zidentyfikowane w ściśle określonych warunkach próby klinicznej, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika. W każdym przy-



padku należy rozważyć rozszerzenie kryteriów łączenia o badania przeprowadzone w innych wskazaniach rejestracyjnych. Ze względu na niską częstość występowania niniejszej jednostki chorobowej, zdecydowano, iż w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa przedstawione zostaną inne doniesienia naukowe dotyczące bezpieczeństwa omawianej interwencji z uwzględnieniem danych zarówno dla populacji pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C jak również populacji pacjentów z chorobą Gauchera.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono:

- Randomizowane badania kliniczne w populacji pacjentów z chorobą Gauchera;
- Badania obserwacyjne (w obu wskazaniach);
- Dane z rejestrów np. PSUR, analizy retrospektywne, badania postmarketingowe;
- Opisy i serie przypadków (*case series, case reports*) (w populacji pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM. [3]

6.1.4 Metody identyfikacji badań

6.1.4.1 Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (Medical Subject Headings) i Emtree (Elsevier's Life Science Thesaurus) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
- Cochrane Library – bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment;
- CRD (Center for Reviews and Dissemination), złożoną z:



- o DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects);
- o NHS EED (NHS Economic Evaluation Database);
- o Health Technology Assessment (HTA) Database;

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w oparciu o jednolitą dla wszystkich baz danych strategię wyszukiwania przedstawioną w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Dodatkowo, w celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego przeszukano także bazy: Medline (przez PubMed) oraz EMBASE.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 2 października 2012 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.



Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDACTED] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [REDACTED]

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappi wynosi 1).

Kryteria włączenia przeglądów systematycznych do dyskusji były zbieżne z kryteriami sformułowanymi w oparciu o PICO.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

6.1.4.2 Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (Medical Subject Headings) i Emtree (Elsevier's Life Science Thesaurus) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);
 - SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering);
 - NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment);
 - CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health);
 - INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)



- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrial.gov>.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji natomiast kryterium to zostało uwzględnione podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy, gdyż zgodnie z wytycznymi AOTM [1] wyszukiwanie badań pierwotnych powinno dotyczyć publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.).

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby [REDACTED] a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – [REDACTED]). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Przeszukiwanie baz głównych oraz rejestru badań nieopublikowanych przeprowadzono w dniu 2 października 2012. Podczas wyszukiwania zastosowano wszystkie strategie, opracowane w ramach pierwotnego przeszukania.

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”.



Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOR] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej [REDAKTOR] na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących okresu obserwacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM. [3]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 1257 publikacji (Pubmed: 425 Embase: 802 , Cochrane:14, CRD:4, clinicaltrials.gov: 12) z których wyodrębniono 1 badanie head-to-head, w których bezpośrednio porównywano miglustat vs opieka standardowa (Patterson 2007) oraz 2 publikacje do ww. badania opisujące fazę *extension* (Wraith 2010, Patterson 2010).

Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

6.1.4.3 Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (miglustat) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „miglustat”.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 14 prób klinicznych z których 12 prób jest zakończonych, 2 próby przedwcześnie zakończone oraz 1 badanie o nieznanym statusie .



Jedno z odnalezionych badań, którego charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej spełniało kryteria włączenia zawarte w analizie.

Tabela 7.
Charakterystyka badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy

Identyfikator badania	Tytuł	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT00517153	A Phase II Randomized Controlled Study of Miglustat in Adult and Juvenile Patients With Niemann-Pick Type C Disease	Dorośli i dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C	Miglustat w dawce 200 mg/t.i.d.	RCT, podwójnie zaślepienie	zakończone

Ostatnie przeszukiwanie: 2 październik 2012

Badanie NCT00517153 zostało zidentyfikowane jako opublikowane, a jego wyniki zostały przedstawione w analizie głównej (*Patterson "Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study"*).

6.1.5 Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.



Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

6.1.6 Ocena jakości danych

6.1.6.1 Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (selection bias) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (performance bias) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (attrition bias) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;



- wypaczenie oceny wyników, detekcji (detection bias) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (reporting bias) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg Jadad [2].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [5] zamieszczono w podsumowaniu.



6.1.6.2 Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w badaniach obserwacyjnych oraz w okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR).



6.1.7 Analiza ilościowa

6.1.7.1 Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Pierwszy etap ilościowej oceny efektu obejmuje kalkulację wartości parametrów efektywności dla wyniku każdego z poszczególnych badań pierwotnych, a następnie, jeżeli jest to uzasadnione w drugim etapie obliczana jest średnia wartość ważona, pozwalająca ocenić wielkość efektu na podstawie wyników wszystkich uwzględnionych badań (tj. wykonywana jest statystyczna metaanaliza wyników).

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr. Podawano również wartość p – prawdopodobieństwo, że dane z badań obrazują brak efektu.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.

6.1.7.2 Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. odds ratio). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszela [4] za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – risk ratio, relative risk) zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration. [4]

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji.



W związku z tym, dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru number needed to treat (NNT) lub alternatywnie number needed to harm (NNH).

6.1.7.3 Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – mean difference; difference in means) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.



7 ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ MIGLUSTATU WZGLĘDEM OPIEKI STANDARDOWEJ W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA NIEMANNA-PICKA TYPU C

7.1 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedno pierwotne, wieloośrodkowe, eksperymentalne, randomizowane (podtyp IIA zgodnie z klasyfikacją AOTM) badanie kliniczne, spełniające kryteria włączenia – *Patterson 2007*. Jest to badanie bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo miglustatu względem terapii standardowej w leczeniu objawów neurologicznych u dorosłych pacjentów oraz dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C.

Tabela 8.
Charakterystyka włączonego badania (*Patterson 2007*)

Badanie	Publikacje*	Liczba ośrodków	Randomizacja	Zaślepienie	Analiza ITT	Liczba punktów w skali Jadad
<i>Patterson 2007 (II A)</i>	<i>Patterson 2007</i>	2	+	-	Skuteczność kliniczna: Nie Bezpieczeństwo: Tak	3

*materiały FDA

Osoby uczestniczące w próbie klinicznej zostały losowo przydzielone do badanych grup. Schemat randomizacji zaprojektowano z wykorzystaniem bloku o wielkości 6, bez stratyfikacji. Nie zastosowano zaślepienia w stosunku do pacjentów, natomiast wobec osób oceniających wyniki dla punktu końcowego HSEM-a zastosowano zaślepienie. Podano informacje o utracie pacjentów z badania. Zaplanowaną wielkość próby wybrano na podłożu pragmatycznym, gdyż dane zmian wartości HSEM w długim okresie były ograniczone dla tych pacjentów, jak również liczba potencjalnych uczestników badania.

7.2 Charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia/wykluczenia

Kryteria włączenia i wykluczenia do i z badania oraz wyjściowe charakterystyki pacjentów zaprezentowano w tabelach poniżej.



Tabela 9.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Patterson 2007)

Kryteria	Patterson 2007 (IIA)
Włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku 12 lat i starsi, pacjenci pediatryczni (wiek 4-11 lat); Pacjenci z chorobą Niemann-Picka potwierdzoną przez obniżoną estryfikację cholesterolu oraz nieprawidłowe barwienie filipiną w hodowanych fibroblastach, którzy byli zdolni współpracować podczas badań fizykalnych i innych testów.
Wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Istotna klinicznie biegunka (więcej niż 3 płynne stolce w ciągu dnia przez ponad 7 dni) występująca bez określonej przyczyny w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; Istotne zaburzenia żołądkowo-jelitowe; Inne choroby współistniejące.

Tabela 10.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Patterson 2007)

Parametr	Miglustat		Opieka standardowa
	Wiek poniżej 12. roku życia	Wiek – 12 lat i starsi	Wiek – 12 lat i starsi
N	12	20	9
Płeć, n (%):			
Mężczyźni	5 (42)	9 (45)	5 (56)
Kobiety	7 (58)	11 (55)	4 (44)
Wiek [lata]:			
Średnia (SD)	7.2 (2.5)	25.4 (9.8)	22.9 (7.5)
Zakres	4-11	12-42	13-32
2-11	12 (100)	0	0
12-17	0	5 (25)	4 (44)
≥18	0	15 (75)	5 (56)
Waga [kg]:			
Średnia (SD)	27.9 (10.5)	74.8 (22.3)	64.8 (13.5)
Wzrost [cm]:			
Średnia (SD)	124.3 (19.9)	168.6 (15.7)	167.8 (10.4)



Tabela 11.
Wyjściowe objawy choroby NP-C (Patterson 2007)

Objawy choroby	Miglustat		Opieka standardowa
	Wiek poniżej 12. roku życia; N=12	Wiek – 12 lat i starsi; N=20	Wiek – 12 lat i starsi; N=9
Pionowe nadjądrowe porażenie wzroku	12 (100)	20 (100)	7 (78)
Upośledzenie funkcji poznawczych	8 (67)	18 (90)	7 (78)
Ałaksja	10 (83)	20 (100)	5 (56)
Trudności w mowie	7 (58)	18 (90)	4 (44)
Dystonia	5 (42)	14 (70)	4 (44)
Trudności w połykaniu	4 (33)	12 (60)	6 (67)
Upośledzenie funkcji drogi piramidowej	5 (42)	10 (50)	3 (33)
Powiększenie śledziony	10 (83)	7 (35)	5 (56)
Powiększenie wątroby	7 (58)	6 (30)	4 (44)
Napady padaczkowe	0 (0)	1 (5)	1 (11)
Katapleksja	4 (33)	1 (5)	0 (0)

Dane przedstawiono jako n (%)

7.3 Charakterystyka interwencji

Pacjenci w wieku 12 lat i starsi spełniający kryteria włączenia do badania, zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej miglustat w dawce 200 mg trzy razy na dobę, doustnie przez 12 miesięcy lub otrzymującej standardowe leczenie objawowe (brak badanego leku), jako grupę kontrolną. Opieka standardowa składała się z leczenia farmakologicznego, fizjoterapii, terapii mowy i terapii zajęciowej przepisanych w zaakceptowanym wskazaniu u każdego pacjenta/pacjentki, przez jego lub jej pediatrę pierwszego kontaktu lub lekarza neurologa. Wszystkie dzieci otrzymywały miglustat w dawce dostosowanej do powierzchni ciała.

Pacjentom przyjmującym miglustat oraz stosującym terapię standardową zezwolono na przyjmowanie podczas trwania badania leków towarzyszących w standardowych wskazaniach. Stan wszystkich pacjentów oceniano tydzień po rozpoczęciu leczenia miglustatem oraz miesiąc później, modyfikując w razie potrzeby dawkę leku.



7.4 Skuteczność kliniczna

Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej prędkości poziomego ruchu sakadowego gałek ocznych (HSEM-a): pomiar prędkości HSEM został określony w badaniu jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Dodatkowo analizowano następujące punkty końcowe: HSEM-β, zdolność połykania, ostrość słuchu, zdolność poruszania się (*Standard Ambulation Index*) i funkcje poznawcze (*Mini-Mental Status Examination* [MMSE]). Te wyniki zdrowotne oceniane były przez tego samego badacza w każdym z centrów.

Wyniki nie były analizowane zgodnie z zasadą „*intention-to-treat*”. Analiza punktów końcowych została przeprowadzona na populacji (*Efficacy Set*), która zawierała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej jedną ocenę skuteczności leczenia.

Tabela 12.
Opisy punktów końcowych (Patterson 2007)

Badanie	Punkt końcowy	Opis
Patterson 2007 (II A)	HSEM-a (alfa)	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej prędkości poziomego ruchu sakadowego gałek ocznych (zmiana współczynnika nachylenia prostej regresji), stwierdzona w 12. miesiącu badania.
	HSEM-β (beta)	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej prędkości poziomego ruchu sakadowego gałek ocznych (zmiana współczynnika przesunięcia prostej regresji), stwierdzona w 12. miesiącu badania.
	Zdolność połykania	Ocena zdolności pacjentów do połykania uprzednio określonych substancji, za pomocą pięciostopniowej skali: „brak problemów z połykaniem”, „łagodne”, „umiarkowane”, „ciężkie” lub „całkowita niezdolność do połykania substancji”.
	Ostrość słuchu	Ocena zdolności pacjentów do słyszenia tykającego zegarka, grzechotki (<i>Manchester rattle</i>) i kamertonu C ¹ 256.
	Zdolność poruszania się	Ocena ogólnej sprawności motorycznej zgodnie ze wskaźnikiem sprawności chodu (<i>Standard Ambulation Index</i>).
	Funkcje poznawcze	Ocena zdolności poznawczych i rozpoznanie możliwych zaburzeń funkcjonalnych przy wykorzystaniu testu MMSE (<i>Mini-Mental Status Examination</i>).

7.4.1 HSEM-a

Prędkość ruchu sakadowego gałek ocznych (SEM) oceniano na wizycie wstępnej oraz po 12 miesiącach badania wykorzystując technikę rejestracji video, metodę magnetyczną pozyskiwania sygnału okoruchowego oraz Matlab (wersja 7.04)/Rex wraz z oprogramowaniem do analizy danych ruchu sakadowego z zapisów okulograficznych. Do badania wybrano jedno oko. Wykonywano dwa pomiary w odstępach co najmniej jednogodzinnych. Pacjenci pod-



dawani byli ogólnemu badaniu okulistycznemu przed pomiarem SEM, w celu wykluczenia innych przyczyn upośledzenia wzroku. Wyniki dla obu analizowanych grup (miglustat vs. opieka standardowa) porównywano za pomocą analizy kowariancji (model ANCOVA) wykorzystując dane wyjściowe oraz ośrodki jako zmienne towarzyszące. Analizę wykonano na podstawie danych uzyskanych na wizycie wstępnej, w 12. miesiącu badania lub dostępnych wyników ostatniego pomiaru przeprowadzonego podczas stosowania leku. Analizę prędkości SEM wykonano także w podgrupie pacjentów, z której wyłączono osoby przyjmujące leki z grupy benzodiazepin. Pacjentów pediatrycznych porównywano z osobami w wieku 12 lat lub starszymi przy użyciu statystyk opisowych.

7.4.1.1 Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi

Wyniki oceny HSEM-a u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Średnie zmiany wartości HSEM-a od stanu początkowego do ostatniej dostępnej wartości u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana względem stanu początkowego (SE), [ms/deg]	Różnica średnich zmian (95% CI)	P
Patterson 2007 (IIA)	Miglustat	18	-0,431 (0,221)	-0,518 (-1,125; 0,089)	0,091
	Opieka standardowa	8	0,074 (0,291)		

Zmniejszenie (oznaczające poprawę) wartości HSEM-a od stanu początkowego do 12. miesiąca lub ostatniej dostępnej wartości obserwowano u pacjentów przyjmujących miglustat w porównaniu do grupy otrzymującej opiekę standardową. W grupie leczonej miglustatem oraz grupie opieki standardowej zanotowano odpowiednio średnie zmniejszenie wartości o 0,431 mg/deg i średnie zwiększenie wartości o 0,074 mg/deg. Analiza nie wykazała znaczących różnic pomiędzy obydwoima grupami ($p=0,091$).

Tabela 14.
Średnie zmiany wartości HSEM-a od stanu początkowego do ostatniej dostępnej wartości u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych, z wykluczeniem pacjentów stosujących benzodiazepiny; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana względem stanu początkowego, [ms/deg]	Różnica średnich zmian (95% CI)	P
Patterson 2007 (IIA)	Miglustat	13	-0,485	-0,718 (-1,349; -0,088)	0,028
	Opieka standardowa	7	0,234		



Analiza HSEM-a u pacjentów w wieku 12 lub starszych, wykluczając osoby przyjmujące benzodiazepiny, wykazała średnie zmniejszenie wartości o 0,485 ms/deg w grupie leczonej miglustatem i średnie zwiększenie wartości o 0,234 ms/deg w grupie opieki standardowej. Średnia różnica leczenia była statystycznie istotna na korzyść leczenia miglustatem ($p=0,028$).

7.4.1.2 Pacjenci pediatryczni

Wyniki oceny HSEM-a u pacjentów pediatrycznych zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Średnia zmiana wartości HSEM-a od stanu początkowego do ostatniej dostępnej wartości u pacjentów pediatrycznych; miglustat (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana względem stanu początkowego (SE), [ms/deg]
Patterson 2007 (IIA)	Miglustat	12	-0,465 (0,127)

U dzieci zanotowano średnie zmniejszenie wartości o 0,465 ms/deg. Wynik ten jest zbliżony do otrzymanego wśród pacjentów w wieku 12 lat i starszych.

7.4.2 HSEM- β

Pomiary HSEM- β zostały przeprowadzone podobnie do pomiarów HSEM-a (patrz rozdział 6.4.1).

7.4.2.1 Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi

Wyniki oceny HSEM- β u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Średnie zmiany wartości HSEM- β od stanu początkowego do ostatniej dostępnej wartości u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana względem stanu początkowego (SE), [ms]	Różnica średnich zmian (95% CI)	p
Patterson 2007 (IIA)	Miglustat	18	-	-0,722 (-7,781; 6,337)	0,834
	Opieka standardowa	8	-		

W badaniu Patterson i wsp. średnie zmiany wartości HSEM- β od stanu początkowego do ostatniej dostępnej wartości nie zostały zaprezentowane. Podano, że zaobserwowano wzrost wartości HSEM- β u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, natomiast zwiększenie tych wartości



było mniejsze w grupie leczonej miglustatem niż w grupie opieki standardowej. Analiza nie wykazała istotnych różnic pomiędzy obydwoma grupami ($p=0,834$).

7.4.2.2 Pacjenci pediatryczni

W badaniu *Patterson 2007* wyniki oceny HSEM- β u dzieci nie zostały przedstawione.

7.4.3 Zdolność połykania

Ocenę zdolności połykania dokonano na wizycie wstępnej oraz w 6. i 12. miesiącu badania. Pacjentów poproszono o połykanie następujących substancji (o wzrastającym poziomie trudności): 5 ml wody, 1 łyżeczka puree, 1 łyżeczka miękkich kawałków (spaghetti lub kluski z puszki) lub 1/3 ciastka. Dla każdej substancji robiono trzy próby, a ocenę przeprowadzano podczas ostatniej próby. Osoba oceniająca wykonywała oszacowanie zdolności pacjenta do połykania wykorzystując pięciostopniową skalę z następującymi kategoriami: „brak problemów z połykaniem”, „niewielkie problemy”, „umiarkowane problemy”, „poważne problemy”, „w ogóle nie może połyknąć substancji”.

7.4.3.1 Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi

Tabela poniżej przedstawia pacjentów w wieku 12 lat lub starszych, u których nie występowały problemy z połykaniem na wizycie początkowej oraz końcowej.

Tabela 17.
Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi, u których nie występowały problemy z połykaniem na wizycie początkowej i końcowej; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Substancja	Interwencja	N	Brak problemów z połykaniem (%)	
				Wizyta początkowa	Wizyta końcowa
<i>Patterson 2007 (IIA)</i>	5 ml wody	Miglustat	20*	60	85
		Opieka standardowa	8*	75	75
	1 łyżeczka puree	Miglustat	20*	85	95
		Opieka standardowa	8*	88	88
	1 łyżeczka miękkich kawałków	Miglustat	20*	80	80
		Opieka standardowa	8*	75	63
	Jedna trzecia ciastka	Miglustat	20*	65	85
		Opieka standardowa	8*	75	63

* obliczono na podstawie dostępnych danych



Żaden z pacjentów w którejkolwiek badanej grupie nie miał początkowo poważnych problemów z połykaniem. Ogólnie, poprawę zdolności połykania obserwowano u pacjentów otrzymujących miglustat w porównaniu z grupą opieki standardowej. Wśród pacjentów aktywnie leczonych zanotowano poprawę zdolności połykania wody (30% pacjentów), puree (15% pacjentów), miękkich kawałków (15% pacjentów) i 1/3 ciastka (35% pacjentów). W 12. miesiącu badania różnica pomiędzy obydwoma leczonymi grupami była istotna statystycznie ($p=0,044$) dla najtrudniejszej do połknięcia substancji: jednej trzeciej ciastka.

7.4.3.2 Pacjenci pediatryczni

Na wizycie początkowej ponad 80% pacjentów pediatrycznych nie miało problemów z połykaniem wszystkich 4 substancji. Z tego względu poprawa nie była oczekiwana.

7.4.4 Ostrość słuchu

Ocena ostrości słuchu (część badania neurologicznego) przeprowadzono na wizycie początkowej i w miesiącu 3, 6, 9 i 12-tym. Badanie wykonywano w każdym uchu oceniając zdolność pacjentów do słyszenia tykającego zegarka lub grzechotki (*Manchester rattle*) i kamertonu C¹ 256, w odległości 30 cm (lub mniejszej) od przewodu słuchowego zewnętrznego. Pacjentów słyszących źródło dźwięku z odległości 30 cm klasyfikowano jako „prawidłowo słyszających”, tych, którzy słyszeli dźwięk z odległości 0-30 cm jako „nieprawidłowo słyszających”, a osoby niesłyszące dźwięku z najbliższej odległości (0 cm) uznawano za „głuche”.

7.4.4.1 Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi

Poniższa tabela przedstawia pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z prawidłową ostrością słuchu na wizycie początkowej i końcowej.

Tabela 18.
Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi z normalną ostrością słuchu na wizycie początkowej i końcowej; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Interwencja	N	Ucho	Normalna ostrość słuchu, n (%)	
				Wizyta początkowa	Wizyta końcowa
<i>Patterson 2007 (IIA)</i>	Miglustat	20	Prawe	15 (75)	16 (80)
			Lewe	16 (80)	17 (85)
	Opieka standardowa	9	Prawe	9 (100)	7*(78)
			Lewe	9 (100)	

* nie określono, dla którego ucha



Na wizycie początkowej ostrość słuchu była prawidłowa u 15 (75%) z 20 pacjentów i 16 (80%) z 20 pacjentów w wieku 12 lat lub starszych w grupie leczonej miglustatem, odpowiednio w prawym i lewym uchu. Wszystkich dziewięciu pacjentów objętych opieką standardową, na wizycie początkowej miało prawidłową ostrość słuchu. Podczas ostatniego badania dodatkowo jeden stosujący miglustat miał prawidłową ostrość słuchu w prawym i lewym uchu, podczas gdy 2 (22%) z dziewięciu pacjentów miało nieprawidłowe wyniki oceny ostrości słuchu w grupie leczonej standardowo.

7.4.4.2 Pacjenci pediatryczni

W badaniu *Patterson 2007* wyniki oceny ostrości słuchu u dzieci nie zostały przedstawione.

7.4.5 Zdolność poruszania się

Zdolność poruszania się (część badania neurologicznego) określano za pomocą *Hauser Standard Ambulation Index* na wizycie początkowej i w miesiącu 3, 6, 9 i 12-tym. *Standard Ambulation Index* określa ruchliwość pacjentów poprzez ocenę czasu oraz stopnia wsparcia z zewnątrz przy pokonywaniu dystansu 8 metrów. Punktacja mieści się w granicach od 0 (w pełni aktywny) do 9 (ograniczony do wózka inwalidzkiego), gdzie niższy wynik oznacza lepszą zdolność poruszania się.

7.4.5.1 Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi

Wyniki oceny zdolności poruszania się u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.

Średnie zmiany wartości wskaźnika zdolności poruszania się od stanu początkowego do ostatniej dostępnej wartości u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana względem stanu początkowego (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)	P
<i>Patterson 2007 (IIA)</i>	Miglustat	20	0,2 (0,7)	-0,715 (-1,438; 0,007)	0,052
	Opieka standardowa	9	0,7 (0,9)		

Na wizycie początkowej upośledzenie zdolności poruszania się było średnio większe u pacjentów dorosłych zrandomizowanych do grupy leczonej miglustatem (średnia 2,4; SD 1,7) niż do grupy leczonej standardowo (średnia 0,9; SD 1,1). Analiza statystyczna przeprowadzona na podstawie danych z miesiąca 12. lub ostatnich dostępnych wartości, skorygowanych pod względem stanu początkowego oraz ośrodków medycznych, wykazała różnicę między grupami na korzyść grupy leczonej miglustatem ($p=0,052$).



7.4.5.2 Pacjenci pediatryczni

W badaniu *Patterson 2007* wyniki dotyczące oceny zdolności poruszania się u pacjentów pediatrycznych nie zostały zaprezentowane, jednakże dane te przedstawiono w dokumencie FDA. U dzieci leczonych miglustatem odnotowano nieznaczny pogorszenie w zakresie zdolności poruszania się. Średnia zmiana wskaźnika sprawności poruszania się w okresie 12 miesięcy leczenia wynosiła 0,4 (95% CI: -0,1; 0,8); $p = 0,104$.

7.4.6 Funkcje poznawcze

Funkcje poznawcze oceniano za pomocą krótkiej skali oceny stanu psychicznego (*Mini-Mental Status Examination - MMSE*) na wizycie początkowej i wizytach obserwacyjnych (miesiące 3, 6, 9 i 12-ty). Test MMSE jest zaprojektowany do ilościowej oceny potencjału poznawczego i zidentyfikowania możliwych nieprawidłowości funkcjonalnych. Maksymalna liczba punktów to 30, przy czym wyższy wynik oznacza lepszy stan umysłowy. Analizowano zmiany wartości MMSE od stanu początkowego do ostatniej dostępnej wartości. Zmiana wyniku o 2 lub więcej punktów uznawana była za istotną klinicznie.

7.4.6.1 Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi

Wyniki oceny funkcji poznawczych u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Średnie zmiany wartości MMSE od stanu początkowego do ostatniej dostępnej wartości u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana względem stanu początkowego (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)	P
<i>Patterson 2007 (IIA)</i>	Miglustat	19	1,2 (2,5)	1,5* (-0,559; 3,559)	0,165
	Opieka standardowa	9	-0,3 (2,8)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Niewielką poprawę średniej wartości MMSE obserwowano u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych leczonych miglustatem w porównaniu z grupą leczoną standardowo. Różnica średnich zmian pomiędzy obydwojema grupami, obliczona na podstawie dostępnych danych bez żadnych korekt, wyniosła 1,5 (95% CI: -0,559; 3,559). Wynik jest nieistotny statystycznie.



Tabela 21.

Liczby i odsetki pacjentów w wieku 12 lat lub starszych, u których zanotowano wzrost wartości MMSE o 2 lub więcej punktów, od stanu początkowego do ostatniej wizyty; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (IIA)	12 miesięcy	Miglustat	19	11 (58)
		Opieka standardowa	9	2 (22)

W grupie leczonej miglustatem u 11 (58%) z 19 pacjentów zanotowano wzrost całkowitego wyniku MMSE o 2 lub więcej punktów od stanu początkowego do ostatniej wizyty, podczas gdy u 2 (22%) z 9 pacjentów w grupie kontrolnej stwierdzono wzrost wyniku całkowitego o 2 lub więcej punktów. Dodatkowo, 3 (16%) z 19 pacjentów aktywnie leczonych miało obniżenie wyniku całkowitego o 2 lub więcej punktów.

Tabela 22.

Iloraz szans wystąpienia wzrostu wartości całkowitej MMSE o 2 lub więcej punktów u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	OR (95% CI)
Patterson 2007 (IIA)	4,81 (0,63; 56,33)

Iloraz szans wystąpienia wzrostu wartości całkowitej MMSE o 2 lub więcej punktów u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych wynosi 4,81 (95% CI: 0,63; 56,33). Wynik jest statystycznie nieistotny.

7.4.6.2 Pacjenci pediatryczni

Test MMSE nie został przeprowadzony u pacjentów pediatrycznych.

7.4.7 Jakość życia

7.4.7.1 Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi

W tabeli poniżej przedstawiono, ocenę, jakości życia pacjentów mierzoną przy użyciu kwestionariusza *Medical Outcome Short-Form 36 (SF-36)* - pacjenci ≥ 14 r.ż. Wyniki były zbierane podczas skryningu oraz 3, 6, 9, 12 miesiącu wizyty. Dane zostały zaczerpnięte z materiałów FDA (ang. *Food and Drug Administration*). Szczegółowy opis skali SF-36 (wersja polska) zamieszczono w załączniku [15.3].



Tabela 23.

Ocena jakości życia - poszczególne domeny skali SF-36; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Składowe skali SF-36	Interwencja	N	Wartość wyjściowa liczby punktów w skali SF-36	Średnia zmiana w liczbie punktów w skali SF-36 w stosunku do wartości wyjściowej (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)
Funkcjonowanie fizyczne	Miglustat	17	60,3 (34,5)	-2,9 (31,1)	-5,4 (-29,09; 18,29)
	Opieka standardowa	8	81,3 (24,6)	2,5 (20,0)	
Ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego	Miglustat	17	75,0 (35,4)	-7,8 (43,7)	4,7 (-30,05; 39,45)
	Opieka standardowa	8	87,5 (26,7)	-12,5 (35,4)	
Odczuwanie bólu	Miglustat	17	77,7 (23,1)	6,7 (15,4)	13,3 (-1,52; 28,12)
	Opieka standardowa	8	90,0 (17,0)	-6,6 (21,9)	
Ogólne poczucie zdrowia	Miglustat	17	53,7 (26,4)	9,4 (18,1)	12 (-3,26; 27,26)
	Opieka standardowa	7	71,7 (19,5)	-2,6 (15,1)	
Witalność	Miglustat	17	54,4 (25,7)	-0,9 (21,4)	0,6 (-15,86; 17,06)
	Opieka standardowa	8	62,5 (16,5)	-1,5 (14,6)	
Funkcjonowanie społeczne	Miglustat	17	76,5 (27,9)	1,5 (26,5)	7,8 (-13,66; 29,26)
	Opieka standardowa	8	89,1 (14,1)	-6,3 (23,2)	
Funkcjonowanie emocjonalne	Miglustat	17	74,5 (36,4)	-7,8 (61,8)	-28,6 (-75,64; 18,44)
	Opieka standardowa	8	75,0 (38,8)	20,8 (39,6)	
Zdrowie psychiczne	Miglustat	17	66,4 (22,8)	4,4 (21,1)	7,4 (-8,96; 23,76)
	Opieka standardowa	8	80,5 (12,6)	-3,0 (15,1)	
Komponenty fizyczne	Miglustat	17	44 (11,2)	0,6 (6,0)	4,2 (-1,18; 9,58)
	Opieka standardowa	7	51,2 (6,5)	-3,6 (6,4)	
Komponenty psychiczne	Miglustat	17	48,1 (12,7)	0,5 (12,4)	-2 (-12,11; 8,11)
	Opieka standardowa	7	49,9 (7,2)	2,5 (8,6)	

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż wartość wyjściowa omawianych komponentów skali SF-36 była wyższa w grupie pacjentów otrzymujących opiekę standardową. Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała znamienych statystycznie różnic



średnich zmian w liczbie punktów poszczególnych komponentów skali SF-36 pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

7.4.7.2 Pacjenci pediatryczni

Jakość życia u pacjentów poniżej 13 roku życia została oceniona za pomocą kwestionariusza CHQ-PF50 (ang. *Children's Health Questionnaire*). Kwestionariusz zawierał następujące sekcje: aktywność fizyczną, codzienne czynności, ból, zachowanie, samopoczucie, poczucie własnej wartości, zdrowie i rodzinę. Na podstawie informacji zawartych w dokumencie FDA zaznaczono, iż kwestionariusz został uzupełniony wyłącznie przez 2 pacjentów.

7.5 Bezpieczeństwo

We włączonym badaniu (*Patterson 2007*) ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona zarówno dla pacjentów powyżej 12 roku życia, jak i dla pacjentów pediatrycznych (wiek od 4 do 11 lat). W celu oceny profilu bezpieczeństwa terapii miglustatem rejestrowano wszelkiego rodzaju działania niepożądane, które wystąpiły w trakcie badania. Szczegółowe dane pozyskiwano od pacjentów za pomocą dokładnego wywiadu podczas wizyt kontrolnych. Ponadto, badacze rejestrowali wszystkie przypadki utraty pacjentów z badania oraz ich przyczyny. W badaniu tym nie odnotowano żadnych zgonów.

7.5.1 Utrata pacjentów z badania w grupie osób powyżej 12 roku życia

7.5.1.1 Utrata pacjentów z badania ogółem

Liczby i odsetki pacjentów z grupy „powyżej 12 roku życia”, którzy odpadli z badania (*Patterson 2007*), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, których utracono z badania; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	3 (15)*
	Opieka standardowa	9	1 (11)*

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetek pacjentów rezygnujących z udziału w badaniu był zbliżony między obiema grupami (15% dla miglustatu oraz 11% dla opieki standardowej).



Tabela 25

Iloraz szans utraty pacjenta z badania w grupie osób powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	1,41 (0,09; 83,25)
	Opieka standardowa	

Oszacowany iloraz szans utraty pacjenta z badania wynosi 1,41 (95% CI: 0,09; 83,25). Wynik ten jest nieistotny statystycznie.

7.5.1.2 Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych

Poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu (Patterson 2007) z powodu działań niepożądanych.

Tabela 26.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, których utracono z badania z powodu działań niepożądanych; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	2 (10)*
	Opieka standardowa	9	0 (0)*

*obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu z powodu działań niepożądanych z leczenia zrezygnowało jedynie dwóch pacjentów. Obie osoby pochodziły z grupy miglustatu. Przyczyną rezygnacji z udziału w badaniu były bezsenność i zaburzenie świadomości w jednym przypadku oraz poważna biegunka w drugim. W publikacji badacze podają, że w przypadku pacjenta, który zrezygnował z powodu biegunki, właściwą jej przyczyną była choroba Crohn'a.

Tabela 27.

Iloraz szans utraty pacjenta z badania z powodu działań niepożądanych w grupie osób powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	4,50 (0,21; 95,05)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans utraty pacjenta z badania z powodu działań niepożądanych wynosi 4,50 (95% CI: 0,21; 95,05). Wynik ten jest nieistotny statystycznie.



7.5.1.3 Utrata pacjentów z badania z innych powodów

W poniższej tabeli zestawiono liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu *Patterson 2007* z powodów innych niż działania niepożądane.

Tabela 28.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, których utracono z badania z innych powodów niż działania niepożądane; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Patterson 2007</i> (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	1 (5)*
	Opieka standardowa	9	1 (5)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Taka sama liczba pacjentów w obu grupach zrezygnowała z udziału w badaniu podając jako przyczynę zdarzenie inne niż niepożądane działanie leku. Pacjent przyjmujący miglustat zrezygnował z powodu postępu choroby, zaś pacjent z równoległej grupy zrezygnował aby rozpocząć inną, alternatywną terapię.

Tabela 29.

Iloraz szans utraty pacjenta z badania z innych powodów niż działania niepożądane w grupie osób powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>Patterson 2007</i> (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	0,42 (0,01; 37,15)
	Opieka standardowa	

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans utraty pacjenta z badania z powodów innych niż działania niepożądane wynosi 0,42 (95% CI: 0,01; 37,15). Wynik ten jest nieistotny statystycznie.

7.5.2 Utrata pacjentów z badania w grupie pacjentów pediatrycznych

Dwoje pacjentów poniżej 12 roku życia zrezygnowało z kontynuowania leczenia miglustatem. Powodem rezygnacji w pierwszym przypadku były działania niepożądane (letarg, zaburzenia pamięci, depresja), zaś w drugim zdarzenie inne niż wystąpienie niepożądanego działania leku.

7.5.3 Poważne działania niepożądane u pacjentów powyżej 12 roku życia

W poniższej tabeli zestawiono liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły poważne działania niepożądane w czasie trwania badania (*Patterson 2007*).



Tabela 30.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	2 (10)*
	Opieka standardowa	9	0 (0)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Poważne działania niepożądane wystąpiły jedynie wśród pacjentów przyjmujących miglustat. U jednego z nich doszło do poważnych zaburzeń świadomości po sześciu miesiącach od przystąpienia do badania, zaś u drugiej osoby wystąpił ślinotok. Autorzy publikacji podają, iż przyczyną wystąpienia powyższych zdarzeń nie było przyjmowanie leku.

Tabela 31.

Iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat 200 mg vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	4,50 (0,21; 95,05)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych wynosi 4,50 (95% CI: 0,21; 95,05). Wynik ten jest nieistotny statystycznie.

7.5.4 Poważne działania niepożądane u pacjentów pediatrycznych

Poważne działania niepożądane zarejestrowano u dwóch pacjentów pediatrycznych. W pierwszym przypadku doszło do silnego odwodnienia organizmu, zaś w drugim do ciężkiej infekcji syncytialnym wirusem oddechowym. Autorzy publikacji twierdzą, iż żaden z wymienionych przypadków nie był wynikiem zastosowanego leczenia.

7.5.5 Działania niepożądane u pacjentów powyżej 12 roku życia

W tabeli poniżej przedstawiono listę działań niepożądanych zawartych w publikacji Patterson 2007, które wystąpiły wśród pacjentów w wieku 12 lat lub starszych, a także liczby i odsetki pacjentów zgłaszających poszczególne zdarzenia.

Tabela 32.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane (Patterson 2007)

Działania niepożądane	Miglustat	Opieka standardowa
-----------------------	-----------	--------------------



	N = 20	N = 9
	n (%)	n (%)
Zaburzenia układu żołądkowo - jelitowego		
Biegunka	17 (85)	4 (44)
Wzdęcia z oddawaniem wiatrów	14 (70)	0
Ból brzucha	10 (50)	0
Wzdęcia	4 (20)	0
Nudności	7 (35)	0
Wymioty	6 (30)	0
Dysfagia	4 (20)	4 (44)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Zmniejszenie apetytu	5 (25)	0
Obniżenie masy ciała	13 (65)	0
Zaburzenia centralnego i obwodowego układu nerwowego		
Neuropatia obwodowa	1 (5)*	1 (11)*
Ból głowy	9 (45)	3 (33)
Drżenie	8 (40)	2 (22)
Pogorszenie drżenia	5 (25)	0
Bezsенność	6 (30)	0
Parestezja	4 (20)	0
Chód spastyczny	5 (25)	0
Nieprawidłowy chód	0	4 (44)
Depresja	4 (20)	0
Zawroty głowy	0	3 (33)
Upadki	0	2 (22)
Ból kończyny	0	2 (22)
Opadanie powiek	0	2 (22)
Głuchota	0	2 (22)
Ogólne zaburzenia		
Zapalenie nosogardzieli	7 (35)	3 (33)



Zmęczenie	7 (35)	0
Zranienia	4 (20)	0

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi wśród pacjentów przyjmujących miglustat były: biegunka (85%), wzdęcia (70%) oraz obniżenie masy ciała (65%). Pozostałe incydenty występowały w zakresie od 25% do 42% przypadków. Badacze podają, iż nasilenie takich zdarzeń jak biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, ból brzucha, wymioty czy też drżenie traciło z czasem na sile. Tendencja ta jest szczególnie widoczna w przypadku biegunki (od 85% w tygodniach 0 – 13 do 39% w tygodniach >39) oraz wzdęć z oddawaniem wiatrów (od 65% w tygodniach 0 – 13 do 50% w tygodniach > 39).

W poniższych podrozdziałach przeprowadzono analizy dla poszczególnych działań niepożądanych. Zdarzenia te zostały pogrupowane zgodnie z typem układu narządów, którego dotyczą.

7.5.5.1 Zaburzenia układu żołądkowo - jelitowego

W niniejszym rozdziale przedstawiliśmy wszystkie działania niepożądane zawarte w publikacji *Patterson 2007*, które dotyczą układu żołądkowo – jelitowego. Do grupy tej zaliczono: biegunkę, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, ból brzucha, wzdęcia, mdłości, wymioty i dysfagię.

Biegunka

W tabeli zamieszczonej poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, którzy zgłosili występowanie biegunki w czasie trwania próby klinicznej *Patterson 2007*.

Tabela 33.
Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, którzy zgłosili występowanie biegunki; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	17 (85)
	Opieka standardowa	9	4 (44)

W grupie miglustatu stwierdzono dwa razy więcej pacjentów z biegunką niż w grupie otrzymującej opiekę standardową (miglustat 85% vs. opieka standardowa 44%).



Tabela 34.

Iloraz szans wystąpienia biegunki u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
<i>Patterson 2007 (II A)</i>	Miglustat 600 mg/dzień	7,08 (0,86; 62,45)
	Opieka standardowa	

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia biegunki wynosi 7,08 (95% CI: 0,86; 62,45). Wynik jest nieistotny statystycznie.

Wzdęcia z oddawaniem wiatrów

Liczby i odsetki pacjentów z grupy "powyżej 12 roku życia", u których wystąpiły wzdęcia z oddawaniem wiatrów w czasie trwania badania (*Patterson 2007*) przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 35.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły wzdęcia z oddawaniem wiatrów; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Patterson 2007 (II A)</i>	Miglustat 600 mg/dzień	20	14 (70)
	Opieka standardowa	9	0 (0)

Wysoki odsetek pacjentów wśród osób przyjmujących miglustat, jako działanie niepożądane zgłaszało występowanie wzdęć z oddawaniem wiatrów (70%). W równoległej grupie terapeutycznej nie odnotowano żadnego przypadku tego typu działania niepożądanego.

Tabela 36.

Iloraz szans wystąpienia wzdęć z oddawaniem wiatrów u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
<i>Patterson 2007 (II A)</i>	Miglustat 600 mg/ dzień	14,98 (3,19; 70,36)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia wzdęć z oddawaniem wiatrów wynosi 14,98 (95% CI: 3,19; 70,36). Wynik ten jest istotny statystycznie.



Ból brzucha

W poniższej tabeli zestawiono liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, którzy w trakcie leczenia zgłaszali ból brzucha (*Patterson 2007*).

Tabela 37.
Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpił ból brzucha; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Patterson 2007</i> (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	10 (50)
	Opieka standardowa	9	0 (0)

Połowa pacjentów w grupie przyjmującej miglustat zgłosiła ból brzucha jako niepożądane działanie leczenia. Równocześnie, nie odnotowano żadnych tego typu zdarzeń w równoległej grupie objętej opieką standardową.

Tabela 38.
Iloraz szans wystąpienia bólu brzucha u pacjentów powyżej 12 roku; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
<i>Patterson 2007</i> (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	8,47 (1,67; 43,09)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia bólu brzucha wynosi 8,47 (95% CI: 1,67; 43,09). Wynik jest istotny statystycznie.

Wzdęcia

W tabeli poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów z grupy „powyżej 12 roku życia”, którzy zgłosili występowanie wzdęć (*Patterson 2007*).

Tabela 39.
Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły wzdęcia; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Patterson 2007</i> (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	4(20)
	Opieka standardowa	9	0 (0)

W grupie terapeutycznej przyjmującej miglustat 25% pacjentów zgłosiło wystąpienie wzdęć. Z kolei, w grupie równoległej nie odnotowano ani jednego przypadku tego typu działania niepożądanego.



Tabela 40.
Iloraz szans wystąpienia wzdęć u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	5,07 (0,54; 47,74)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia wzdęć wynosi 5,07 (95% CI: 0,54; 47,74). Wynik ten jest nieistotny statystycznie.

Nudności

W tabeli poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, którzy zgłosili występowanie nudności w czasie trwania próby klinicznej (Patterson 2007).

Tabela 41.
Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły nudności; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	7 (35)
	Opieka standardowa	9	0 (0)

W grupie miglustatu mniej niż połowa pacjentów (35%) zgłosiła występowanie nudności. W równoległej grupie terapeutycznej nie wystąpiło tego typu działanie niepożądane.

Tabela 42.
Iloraz szans wystąpienia nudności u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	6,33 (1,04; 38,55)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia nudności wynosi 6,33 (95% CI: 1,04; 38,55). Wynik jest istotny statystycznie.

Wymioty

Liczby i odsetki pacjentów z grupy „powyżej 12 roku życia”, którzy zgłosili występowanie wymiotów w trakcie trwania próby klinicznej Patterson 2007, zestawiono w tabeli poniżej.



Tabela 43.
Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły wymioty; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	6 (30)
	Opieka standardowa	9	0 (0)

30% pacjentów z grupy miglustatu zgłosiło występowanie wymiotów jako niepożądane działanie towarzyszące leczeniu. W grupie równoległej nie odnotowano takich zdarzeń.

Tabela 44.
Iloraz szans wystąpienia wymiotów u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	5,84 (0,87; 39,39)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia wymiotów wynosi 5,84 (95% CI: 0,87; 39,39). Wynik ten jest nieistotny statystycznie.

Dysfagia

W tabeli poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów z grupy „powyżej 12 roku życia”, którzy zgłosili występowanie dysfagii (Patterson 2007).

Tabela 45.
Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiła dysfagia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	4 (20)
	Opieka standardowa	9	4 (44)

Dwa razy więcej pacjentów z dysfagią stwierdzono w grupie objętej opieką standardową niż w grupie stosującej miglustat (opieka standardowa 44% vs. miglustat 20%).

Tabela 46.
Iloraz szans wystąpienia dysfagii u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/ dzień	0,31 (0,04; 2,44)
	Opieka standardowa	



*obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia dysfagii wynosi 0,31 (95% CI: 0,04; 2,44). Wynik ten jest nieistotny statystycznie.

7.5.5.2 Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Z przedstawionych w badaniu *Patterson 2007* działań niepożądanych dwa zostały zakwalifikowane do kategorii „Zaburzenia metabolizmu i odżywiania”. Tymi zdarzeniami są zmniejszenie apetytu oraz obniżenie masy ciała.

Zmniejszenie apetytu

Liczby i odsetki pacjentów z grupy „powyżej 12 roku życia”, u których doszło do zmniejszenia apetytu w czasie trwania badania (*Patterson 2007*) zostały zestawione w tabeli poniżej.

Tabela 47.
Liczby i odsetki pacjentów poniżej 12 roku życia, u których wystąpiło zmniejszenie apetytu; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Patterson 2007</i> (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	5 (25)
	Opieka standardowa	9	0 (0)

W grupie miglustatu u 25% pacjentów doszło do zmniejszenia apetytu w trakcie leczenia. Równocześnie u żadnego pacjenta z równoległej grupy terapeutycznej nie wystąpiło takie zdarzenie.

Tabela 48.
Iloraz szans zmniejszenia apetytu u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
<i>Patterson 2007</i> (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	5,43 (0,70; 42,02)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans zmniejszenia apetytu wynosi 5,43 (95% CI: 0,70; 42,02). Wynik jest nieistotny statystycznie.

Obniżenie masy ciała

W poniższej tabeli zestawiono dane z publikacji *Patterson 2007* dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których doszło do obniżenia masy ciała w czasie trwania próby klinicznej.



Tabela 49.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których doszło do obniżenia masy ciała; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	13 (65)
	Opieka standardowa	9	0 (0)

U wysokiego odsetka pacjentów z grupy przyjmującej miglustat doszło do obniżenia masy ciała (65%). Żaden z pacjentów w grupie objętej opieką standardową nie zgłosił takiego działania niepożądanego.

Tabela 50.

Iloraz szans wystąpienia obniżenia masy ciała u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	12,65 (2,67; 59,85)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia obniżenia masy ciała wynosi 12,65 (95% CI: 2,67; 59,85). Wynik ten jest istotny statystycznie.

7.5.5.3 Zaburzenia centralnego i obwodowego układu nerwowego

Większość z przedstawionych w badaniu *Patterson 2007* działań niepożądanych zaliczono jako „Zaburzenia centralnego i obwodowego układu nerwowego”. Zamieszczono tu następujące zdarzenia: neuropatię obwodową, ból głowy, drżenie, pogorszenie drżenia, bezsenność, parestezję, nieprawidłowy chód, chód spastyczny, depresję, zawroty głowy, upadki, ból kończyny, opadanie powiek oraz głuchotę.

Neuropatia obwodowa

Poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których zdiagnozowano neuropatię obwodową.



Tabela 51.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiła neuropatia obwodowa; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	1 (5)*
	Opieka standardowa	9	1 (11)*

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Liczba pacjentów, u których stwierdzono neuropatię obwodową była taka sama w obu grupach, jednak ze względu na różne liczebności pacjentów w grupach odsetek pacjentów z neuropatią obwodową, był wyższy w grupie otrzymującej opiekę standardową. Autorzy badania podali, iż przypadek neuropatii obwodowej w grupie miglustatu nie był skutkiem stosowanego leczenia.

Tabela 52.

Iloraz szans wystąpienia neuropatii obwodowej u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	0,42 (0,01; 37,15)
	Opieka standardowa	

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia neuropatii obwodowej w wyniku stosowanego leczenia wynosi 0,42 (95% CI: 0,01; 37,15). Wynik jest nieistotny statystycznie.

Ból głowy

W poniższej tabeli zestawiono dane z publikacji *Patterson 2007* prezentujące liczby i odsetki pacjentów, u których w czasie trwania leczenia wystąpił ból głowy.

Tabela 53.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpił ból głowy; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	9 (45)
	Opieka standardowa	9	3 (33)

Odsetki pacjentów zgłaszających ból głowy jako niepożądane działanie leku w czasie trwania próby klinicznej w obu grupach terapeutycznych były do siebie zbliżone.



Tabela 54.

Iloraz szans wystąpienia bólu głowy u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	1,64 (0,25; 12,84)
	Opieka standardowa	

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia bólu głowy wynosi 1,64 (95% CI: 0,25; 12,84). Wynik jest nieistotny statystycznie.

Drżenie

W tabeli poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których w czasie terapii wystąpiło drżenie.

Tabela 55.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiło drżenie; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	8 (40)
	Opieka standardowa	9	2 (22)

W przypadku drżenia, dwa razy więcej pacjentów zgłaszających tego typu zdarzenie odnotowano w grupie przyjmującej miglustat, niż w grupie objętej opieką standardową (miglustat 85% vs. opieka standardowa 44%).

Tabela 56.

Iloraz szans wystąpienia drżenia u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/ dzień	2,33 (0,31; 27,92)
	Opieka standardowa	

Obliczony iloraz szans wystąpienia drżenia wynosi 2,33 (95% CI: 0,31; 27,92). Wynik ten jest nieistotny statystycznie.

Pogorszenie drżenia

Poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których rozpoznano pogorszenie drżenia.



Tabela 57.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiło pogorszenie drżenia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	5 (25)
	Opieka standardowa	9	0 (0)

W grupie miglustatu 25% pacjentów zgłosiło pogorszenie drżenia. Równocześnie w równoległej grupie nie odnotowano tego typu przypadków.

Tabela 58.

Iloraz szans pogorszenia drżenia u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	5,43 (0,70; 42,02)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans pogorszenia drżenia wynosi 5,43 (95% CI: 0,70; 42,02). Wynik jest nieistotny statystycznie.

Bezsenność

Liczby i odsetki pacjentów z grupy „powyżej 12 roku życia”, którzy zgłosili występowanie bezsenności w czasie trwania badania (Patterson 2007), zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiła bezsenność; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	6 (30)
	Opieka standardowa	9	0 (0)

30% pacjentów z grupy miglustatu zgłosiło bezsenność jako niepożądane działanie leku. W równoległej grupie nie odnotowano żadnych tego typu przypadków.

Table 60.

Iloraz szans wystąpienia bezsenności u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	5,84 (0,87; 39,39)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto



Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia bezsenność w wyniku stosowanego leczenia wynosi 5,84 (95% CI: 0,87; 39,39). Wynik jest nieistotny statystycznie.

Parestezja

Liczby i odsetki pacjentów z grupy „powyżej 12 roku życia”, którzy zgłosili występowanie parestezji w czasie trwania próby klinicznej (Patterson 2007), zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiła parestezja; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	4 (20)
	Opieka standardowa	9	0 (0)

W grupie miglustatu u 20% pacjentów odnotowano występowanie parestezji. Równocześnie w grupie objętej opieką standardową nie stwierdzono żadnych przypadków tego typu zaburzenia.

Tabela 62.

Iloraz szans wystąpienia parestezji u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	5,07 (0,54; 47,74)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia parestezji wynosi 5,07 (95% CI: 0,54; 47,74). Wynik ten jest nieistotny statystycznie.

Nieprawidłowy chód

Poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których stwierdzono nieprawidłowy chód.

Tabela 63.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których stwierdzono nieprawidłowy chód; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	0 (0)
	Opieka standardowa	9	4 (44)



Prawie u połowy pacjentów z grupy opieki standardowej stwierdzono nieprawidłowości w chodzie. Z kolei, w grupie miglustatu u nikogo nie stwierdzono tego typu zaburzeń.

Tabela 64.

Iloraz szans wystąpienia nieprawidłowego chodu u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	0,03 (0,003; 0,26)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia nieprawidłowego chodu wynosi 0,03 (95% CI: 0,003; 0,26). Wynik jest istotny statystycznie.

Chód spastyczny

W tabeli zamieszczonej poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których w czasie trwania próby klinicznej (Patterson 2007) stwierdzono spastyczność chodu.

Tabela 65.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiła spastyczność chodu; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	5 (25)
	Opieka standardowa	9	0 (0)

W grupie miglustatu u 25% pacjentów stwierdzono spastyczność chodu. W grupie równoległej nie odnotowano żadnych zdarzeń tego typu.

Tabela 66.

Iloraz szans wystąpienia spastyczności chodu u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	5,43 (0,70; 42,02)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia chodu wynosi 5,43 (95% CI: 0,70; 42,02). Wynik ten jest nieistotny statystycznie.



Depresja

W tabeli poniżej zebrano dane z próby klinicznej *Patterson 2007* dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpiła depresja.

Tabela 67.
Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiła depresja; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Patterson 2007</i> (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	4 (20)
	Opieka standardowa	9	0 (0)

U 20% pacjentów z grupy miglustatu stwierdzono depresję. Z kolei, w grupie objętej opieką standardową nie odnotowano żadnych tego typu zaburzeń.

Tabela 68.
Iloraz szans wystąpienia depresji u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
<i>Patterson 2007</i> (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	5,07 (0,54; 47,74)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia depresji wynosi 5,07 (95% CI: 0,54; 47,74). Wynik ten jest nieistotny statystycznie.

Zawroty głowy

Liczby i odsetki pacjentów z grupy „powyżej 12 roku życia”, które zgłosiły występowanie zawrotów głowy w czasie trwania badania (*Patterson 2007*) zostały zestawione w tabeli poniżej.

Tabela 69.
Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły zawroty głowy; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Patterson 2007</i> (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	0 (0)
	Opieka standardowa	9	3 (33)

W czasie trwania próby klinicznej żaden z pacjentów przyjmujących miglustat nie zgłosił wystąpienia zawrotów głowy. W tym samym czasie, 33% pacjentów objętych opieką standardową miało zawroty głowy.



Tabela 70.
Iloraz szans wystąpienia zawrotów głowy u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	0,03 (0,002; 0,39)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia zawrotów głowy wynosi 0,03 (95% CI: 0,002; 0,39). Wynik ten jest istotny statystycznie.

Upadki

Poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, dla których odnotowano wzmożoną częstość upadków w czasie trwania terapii.

Tabela 71.
Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, dla których odnotowano wzrost częstości upadania; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	0 (0)
	Opieka standardowa	9	2 (22)

Dla żadnego pacjenta z grupy miglustatu nie odnotowano zwiększonej częstości upadania w czasie trwania próby klinicznej. Z kolei, u dwóch osób (22%) w grupie równoległej wystąpiła taka tendencja.

Tabela 72.
Iloraz szans wystąpienia upadku u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	0,04 (0,002; 0,75)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia upadku wynosi 0,04 (95% CI: 0,002; 0,75). Wynik ten jest istotny statystycznie.

Ból kończyny

W poniższej tabeli zestawiono liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, którzy zgłosili występowanie bólu kończyny w czasie trwania badania (Patterson 2007).



Tabela 73.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpił ból kończyny; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	0 (0)
	Opieka standardowa	9	2 (22)

W czasie trwania próby klinicznej *Patterson 2007* żaden z pacjentów wcześniej przydzielonych do grupy miglustatu nie zgłosił bólu kończyny. Równocześnie u 22% pacjentów z grupy opieki standardowej wystąpił ból w co najmniej jednej z kończyn.

Tabela 74.

Iloraz szans wystąpienia bólu kończyny u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	0,04 (0,002; 0,75)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia bólu kończyny wynosi 0,04 (95% CI: 0,002; 0,75). Wynik jest istotny statystycznie.

Opadanie powiek

Liczby i odsetki pacjentów z grupy „powyżej 12 roku życia”, u których w czasie trwania badania (*Patterson 2007*) stwierdzono opadanie powiek, zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 75.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiło opadanie powiek; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	0 (0)
	Opieka standardowa	9	2 (22)

U żadnego pacjenta z grupy miglustatu nie stwierdzono opadania powiek. Z kolei, zaburzenie to wystąpiło u dwóch pacjentów (22%) objętych opieką standardową.

Tabela 76.

Iloraz szans wystąpienia opadania powiek u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	0,04 (0,002; 0,75)*



Opieka standardowa

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia opadania powiek wynosi 0,04 (95% CI: 0,002; 0,75). Wynik ten jest istotny statystycznie.

Głuchota

W poniższej tabeli zestawiono liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których stwierdzono głuchotę w czasie trwania badania (*Patterson 2007*).

Tabela 77.
Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiła głuchota; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Patterson 2007</i> (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	0 (0)
	Opieka standardowa	9	2 (22)

W czasie trwania badania u żadego pacjenta z grupy miglustatu nie stwierdzono głuchoty. Równocześnie u 22% pacjentów w grupie opieki standardowej odnotowano takie zaburzenie.

Tabela 78.
Iloraz szans wystąpienia głuchoty u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (*Patterson 2007*)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
<i>Patterson 2007</i> (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	0,04 (0,002; 0,75)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia głuchoty wynosi 0,04 (95% CI: 0,002; 0,75). Wynik jest istotny statystycznie.

7.5.5.4 Ogólne zaburzenia

Spośród listy działań niepożądanych zamieszczonych w publikacji *Patterson 2007* trzy zaklasyfikowano jako: Zaburzenia ogólne. W niniejszej kategorii zamieszczono: zapalenie nosogardzieli, zmęczenie oraz zranienia.

Zapalenie nosogardzieli

Poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli.



Tabela 79.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	7 (35)
	Opieka standardowa	9	3 (33)

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli był podobny w obu grupach terapeutycznych (35% miglustat oraz 33% opieka standardowa).

Tabela 80.

Iloraz szans wystąpienia zapalenia nosogardzieli u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	1,08 (0,16; 8,72)
	Opieka standardowa	

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia zapalenia nosogardzieli wynosi 1,08 (95% CI: 0,16; 8,72). Wynik jest nieistotny statystycznie.

Zmęczenie

W poniżej tabeli zestawiono dane z publikacji *Patterson 2007* dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie w czasie stosowania terapii.

Tabela 81.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiło zmęczenie; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	7 (35)
	Opieka standardowa	9	0 (0)

35% pacjentów z grupy miglustatu zgłosiło zmęczenie jako niepożądane działanie leczenia. W grupie objętej opieką standardową żaden pacjent nie zgłosił występowania zmęczenia.



Tabela 82.

Iloraz szans wystąpienia zmęczenia u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	6,33 (1,04; 38,55)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia zmęczenia wynosi 6,33 (95% CI: 1,04; 38,55). Wynik ten jest istotny statystycznie.

Zranienia

W poniższej tabeli zestawiono liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły zranienia w czasie trwania próby klinicznej *Patterson 2007*.

Tabela 83.

Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły zranień; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	20	4 (20)
	Opieka standardowa	9	0 (0)

U 20% pacjentów leczonych miglustatem wystąpiły zranienia. W alternatywnej grupie nie stwierdzono tego typu zdarzeń.

Tabela 84.

Iloraz szans wystąpienia zranień u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007)

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)
Patterson 2007 (II A)	Miglustat 600 mg/dzień	5,07 (0,54; 47,74)*
	Opieka standardowa	

*obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans doznania zranień wynosi to 5,07 (95% CI: 0,54; 47,74). Wynik ten jest istotny statystycznie.



7.5.6 Działania niepożądane u pacjentów pediatrycznych

W poniżej tabeli zestawiono wszystkie działania niepożądane zarejestrowane u pacjentów pediatrycznych, które zostały zamieszczone w publikacji *Patterson 2007*. Dla każdego przypadku podano liczbę i odsetki pacjentów, u których stwierdzono dane zdarzenie.

Tabela 85.
Liczby i odsetki pacjentów pediatrycznych, u których odnotowano poszczególne działania niepożądane (*Patterson 2007*)

Działania niepożądane	Miglustat n (%)
Zaburzenia układu żołądkowo - jelitowego	
Biegunka	8 (67)
Wzdęcia z oddawaniem wiatrów	4 (33)
Wymioty	4 (33)
Dysfagia	3 (25)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Obniżenie masy ciała	3 (25)
Zaburzenia centralnego i obwodowego układu nerwowego	
Nieprawidłowy chód	4 (33)
Ałaksja	3 (25)
Hiperrefleksja	3 (25)
Ogólne zaburzenia	
Zapalenie nosogardzieli	4 (33)
Zmęczenie	5 (42)
Kaszel	4 (33)
Zapalenie zatok	3 (25)

Najczęściej odnotowywanym działaniem niepożądanym w grupie pacjentów pediatrycznych była biegunka (67%). Pozostałe zdarzenia występowały w zakresie od 25% do 42% przypadków. U żadnego z pacjentów pediatrycznych nie stwierdzono neuropatii obwodowej.



8 EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA MIGLUSTATU W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA NIEMANNA-PICKA TYPU C (FAZA EXTENSION)

W poprzednim rozdziale przedstawiono wyniki randomizowanego, badania klinicznego, spełniającego kryteria włączenia – *Patterson 2007*. Badanie bezpośrednio porównywało skuteczność i bezpieczeństwo miglustatu względem terapii standardowej w leczeniu objawów neurologicznych u dorosłych pacjentów oraz dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C.

W wyniku wyszukiwania (październik 2012 r.) odnaleziono doniesienie z dwunasto miesięcznej fazy *extension* (*Wraith 2010, Patterson 2010,*) badania *Patterson 2007*. Publikacja *Wraith 2010* uwzględniła pacjentów powyżej 12 roku życia, natomiast *Patterson 2010* dotyczyła pacjentów pediatrycznych (pomiędzy 4 a 11 rokiem życia).

8.1.1 *Wraith 2010*

Wszystkim pacjentom (obu płci), którzy ukończyli pierwszą 12 miesięczną fazę randomizowanego badania klinicznego (miglustat podawany doustnie, w dawce 200 mg trzy razy dziennie vs. opieka standardowa) zaproponowano możliwość kontynuacji leczenia bądź rozpoczęcia przyjmowania miglustatu przez następne 12 miesięcy. Osoby, które ukończyły 24 miesiące badania mogły dalej stosować miglustat aż do 66 miesięcy. W badaniu zostali uwzględnieni pacjenci w wieku powyżej 12 lat, u których diagnozę o chorobie NP-C potwierdziła nieprawidłowa estryfikacja cholesterolu oraz wynik barwienia filipiną.

Spośród 29 pacjentów uczestniczących w 1 fazie badania (randomizowana, otwarta), 21 z nich rozpoczęło udział w niezaślepionej fazie *extension* (czas trwania leczenia aż do 24 miesięcy), 16 z pacjentów spełniających wyznaczone kryteria kontynuowało terapię po 24. miesiącu omawianej próby klinicznej.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów, którzy zakończyli 12 msc. terapię miglustatem (n=21) w tym pacjentów, którzy ukończyli 24 msc., fazę leczenia (n=15). Analiza bezpieczeństwa została przedstawiona na wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (n = 28).



Cechy demograficzne i charakterystyki wyjściowe pacjentów, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 86.
Dane demograficzne oraz parametry wyjściowe pacjentów (Wraith 2010)

Parametr	Miglustat
N	29
Płeć, n (%):	
Mężczyźni	14 (48)
Kobiety	15 (52)
Wiek [lata], średnia (SD)	24,6 (9,1)
Kategoria wiekowa, n (%):	
12-17 lat	9 (31)
≥ 18 lat	20 (69)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	71,4 (20,3)
Wzrost [cm], średnia (SD)	169 (14)
BMI [kg/m²], średnia (SD)	18,076 (3064)

Tabela poniżej przedstawia charakterystyki choroby.

Tabela 87.
Podsumowanie charakterystyki choroby (Wraith 2010)

Charakterystyka	n (%)
Pacjenci z ≥ objawami choroby NP-C	29 (100)
Nadjądrowe porażenie spojrzania w pionie	27 (93)
Ałaksja	25 (86)
Zaburzenia funkcji poznawczych	25 (76)
Problemy z mową	22 (75)
Trudności z ustawieniem kończyn	18 (62)
Powiększenie śledziony	12 (41)
Problemy z polykaniem	18 (62)
Upośledzenie funkcji drogi piramidowej	13 (45)



Charakterystyka	n (%)
Powiększenie wątroby	10 (34)
Napady drgawkowe	2 (7)
Katapleksja	1 (3)
Inne [#]	26 (90)

Przynajmniej 80% pacjentów otrzymywało ustaloną protokołem dawkę 200 mg trzy razy dziennie i większość z nich pozostała przy takim dawkowaniu przez czas trwania badania. Mediana (zakres) czasu przyjmowania leku wynosiła 1465 (825–2056) dni.

Skuteczność kliniczna

Głównym punktem końcowym ocenianym była prędkość ruchu sakadowego gałek ocznych (SEM). Dane dla następujących punktów końcowych skuteczności oceniano na początku badania oraz po wykonaniu ostatniego pomiaru, analizując zmianę wyniku od stanu początkowego do ostatniej wartości: zdolność połykania (cztery substancje: 5 ml wody, łyżeczka puree, łyżeczka miękkich kawałków, jedna trzecia ciastka), zdolność poruszania się (*Standard Ambulatory Index*) oraz funkcje poznawcze (*Mini-Mental Status Examination*).

Wyniki oceny HSEM- α oraz HSEM β u pacjentów, którzy ukończyli 12 i 24 miesiące terapii miglustatem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 88.
Średnie zmiany HSEM- α oraz HSEM- β u pacjentów, którzy ukończyli 12 i 24 msc. okres leczenia (*Wraith 2010*)

Parametry	Miglustat		
	Różnica średnich zmian (95% CI)*		
	Czas trwania leczenia	12 miesięcy (n=21)	24 miesiące (n=15)
HSEM- α (ms/deg)	Wartość wyjściowa	3,06 (2,09; 4,04)	3,04 (1,74; 4,34)
	12 miesięcy	2,87 (2,03; 3,71)	2,57 (1,65; 3,49)
	24 miesiące	-	3,27 (1,22; 5,31)
HSEM- β (ms/deg)	Wartość wyjściowa	22,42 (17,47; 27,38)	19,51 (13,81; 25,20)
	12 miesięcy	25,95 (20,09; 31,81)	22,98 (17,24; 28,73)
	24 miesiące	-	24,85 (17,75; 31,94)

* spadek wartości oznacza poprawę

Średnia wartość HSEM- α zmniejszyła się względem wartości wyjściowej u pacjentów, którzy ukończyli 12 msc. okres terapii i utrzymywała się w porównaniu do wartości wyjściowych pa-



pacjentów, którzy ukończyli 24 msc. leczenia miglustatem. U pacjentów po 2 latach terapii zaobserwowano niewielki wzrost średniej wartości HSEM- a względem stanu wyjściowego. Nieznaczne pogorszenie choroby wykazano w przypadku średniej wartości HSEM- β względem stanu wyjściowego zarówno po 12 jak i 24 miesiącach leczenia.

W tabeli poniżej zaprezentowano ocenę zdolność połykania (cztery substancje: 5 ml wody, łyżeczka puree, łyżeczka miękkich kawałków, jedna trzecia ciastka).

Tabela 89.

Odsetki analizowanych pacjentów, u których stwierdzono poprawę/stabilizację lub pogorszenie zdolności połykania na końcu badania (Wraith 2010)

Substancja	Miglustat			
	Poprawa/stabilizacja (%)		Pogorszenie (%)	
5 ml wody	12 miesięcy, n=18	24 miesięcy, n=13	12 miesięcy, n=3	24 miesięcy, n=1
	85,7	92,9	14,3	7,1
1 łyżeczka puree	12 miesięcy, n=18	24 miesięcy, n=12	12 miesięcy, n=3	24 miesięcy, n=2
	85,7	85,7	14,4	14,3
1 łyżeczka miękkich kawałków	12 miesięcy, n=18	24 miesięcy, n=11	12 miesięcy, n=3	24 miesięcy, n=3
	85,7	78,6	14,3	21,4
Jedna trzecia ciastka	12 miesięcy, n=18	24 miesięcy, n=12	12 miesięcy, n=3	24 miesięcy, n=2
	85,7	85,7	14,3	14,3

Po 12 miesiącach leczenia u około 86% pacjentów odnotowano poprawę lub stabilizację w połykaniu ww. analizowanych substancji. Podczas ostatniego pomiaru (24 msc.) u ponad 75% pacjentów stwierdzono poprawę lub stabilizację zdolności połykania czterech analizowanych substancji.

Ocenę zdolności poruszania się (część badania neurologicznego) określaną za pomocą wskaźnika upośledzenia sprawności poruszania się- *standard ambulation index* (SAI) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 90.

Wskaźnik upośledzenia zdolności poruszania się -SAI (Wraith 2010)

Parametr	Miglustat		
	Średnia różnica leczenia (95% CI)*		
	Czas trwania leczenia	12 miesięcy (n=21)	24 miesięcy (n=15)
SAI	Wartość wyjściowa	2,38 (1,59; 3,18)	2,13 (1,51; 2,76)



	12 miesięcy	2,57 (1,61; 3,53)	2,20 (1,47; 2,93)
	24 miesiące		2,40 (1,49; 3,31)

*Niższe wartości wskaźnika wskazują na poprawę poruszania się

Zdolność poruszania się oceniono u 21 pacjentów (po 12 msc. terapii) oraz u 15 pacjentów (po 24 msc. terapii). Zaobserwowano niewielki wzrost (oznaczający pogorszenie) średniej wartości wskaźnika sprawności poruszania się (SAI) względem wartości wyjściowej zarówno po 12 jak i 24 miesiącach leczenia miglustatem.

Funkcje poznawcze oceniano za pomocą krótkiej skali oceny stanu psychicznego (*Mini-Mental Status Examination* - MMSE). Niewielką poprawę odnotowano we wzroście punktacji w skali MMSE u pacjentów leczonych miglustatem. Średnie wartości MMSE wynosiły: 22,94 (95% CI: 20,28; 25,61) dla wartości wyjściowej oraz 24,06 (95% CI: 21,18; 26,93) po 12 msc. terapii. Tylko dla sześciu pacjentów uzyskano wyniki testu MMSE po 24 msc. terapii. Średnie wartości MMSE wynosiły: 19,50 (95% CI: 12,21; 26, 79) na początku badania, 21,17 (95% CI: 13,94; 28,39) po 12 miesiącach leczenia oraz 19,33 (95% CI: 9,98; 28,69) po 24 miesiącach terapii.

Autorzy badania przeprowadzili dodatkowo analizę oceniającą stabilizację choroby. Na podstawie kluczowych parametrów oceniających progresję choroby (HSEM- a, zdolność połykania, zdolność poruszania się oraz funkcje poznawcze) wykazano, iż u 13/19 pacjentów otrzymujących leczenie miglustatem (> 12 msc.) nastąpiła stabilizacja choroby. Analizowane wartości parametrów poprawiły się lub nastąpiła ich stabilizacja: HSEM- a u 15/19 pacjentów, zdolność poruszania się (SAI) u 17/19 pacjentów, funkcje poznawcze (MMSE) u 14/18 pacjentów.



Bezpieczeństwo

Działania niepożądane monitorowano przez cały okres trwania badania (66 msc). Wyniki dla bezpieczeństwa zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (n=28).

W tabeli poniżej zaprezentowano liczbę i odsetek pacjentów, u których podczas leczenia wystąpiły działania niepożądane.

Tabela 91.
Najczęściej zgłaszane działania niepożądane* występujące w czasie trwania badania (Wraith 2010)

Działania niepożądane	Miglustat (N=28)	
	n	(%)
Biegunka	25	89,3
Obniżenie masy ciała	21	75,0
Wzdęcia z oddawaniem wiatrów	18	64,3
Bóle brzucha	7	25,0
Wymioty	9	32,1
Drżenie	16	57,1
Nudności	9	32,1
Zmęczenie	13	46,4
Zapalenie nosogardzieli	12	42,9
Bóle w nadbrzuszu	11	39,3
Bóle głowy	11	39,3
Zaburzenia świadomości	8	26,8
Nieprawidłowa prędkość przewodzenia nerwowego	8	26,8
Kaszel	7	25,0
Dysfagia	7	25,0
Dystonia	7	25,0
Upadek	7	25,0
Parestezja	7	25,0
Zaburzenia snu	7	25,0

* Działania niepożądane występujące podczas leczenia u >20% pacjentów



Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia była biegunka, obniżenie masy ciała oraz wzdęcia. Większość działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego miało nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Łagodne lub umiarkowane zmniejszenie masy ciała odnotowano u 75% pacjentów w ciągu całego czasu trwania badania. Średnia \pm SD (zakres) zmiana masy ciała od punktu wyjściowego do pomiaru po 24 msc. wynosiła $-2,81 \pm 6,02$ kg. Podczas dalszej fazy *extension* wyniosła $2,76 (\pm 3,52)$ kg w ciągu 48 miesięcy. Odnotowano sześć poważnych działań niepożądanych, które nie były związane z zastosowanym leczeniem. U czterech pacjentów przerwano leczenie przed zakończeniem badania z powodu działań niepożądanych. Ponadto, nie wykazano znamiennych różnic w nieprawidłowościach laboratoryjnych.

Powyższe dane wskazują, iż wpływ miglustatu na stabilizację choroby, obserwowany podczas pierwszej fazy randomizowanego badania klinicznego, utrzymywał się przez długi okres. Profil bezpieczeństwa i tolerancji leczenia obserwowany podczas całego badania był podobny do tego, który został stwierdzony po pierwszych 12 miesiącach trwania próby klinicznej.

8.1.2 **Patterson 2010**

W publikacji *Patterson 2010* analizowano skuteczność kliniczną miglustatu u pacjentów pediatrycznych leczonych przez przynajmniej 24 miesiące oraz długoterminowe bezpieczeństwo (>52 tygodni). W badaniu zostały uwzględnione dzieci pomiędzy 4 a 11 rokiem życia u których diagnozę o chorobie NP-C potwierdziła nieprawidłowa estryfikacja cholesterolu oraz wynik barwienia filipiną. Wszystkie dzieci otrzymywały miglustat w dawce dostosowanej do powierzchni ciała.

Charakterystyki wyjściowe oraz charakterystyki choroby zostały przedstawione w rozdziale [rozdział 7.2]

12 dzieci zostało włączonych do badania, w tym 2 dzieci zostało utraconych przedwcześnie. 10 pacjentów, którzy ukończyli pierwszą fazę *extension* włączono do 12. msc fazy *extension*. Mediana (zakres) czasu przyjmowania leku wynosiła 1073 (725-1604) dni, mediana dawki leku wynosiła 350 mg/d. Tylko 2 dzieci miało zmodyfikowaną dawkę w trakcie trwania badania.



Skuteczność kliniczna

Analiza kliniczna została oparta o następujące punkty końcowe: zdolność połykania (cztery substancje: 5 ml wody, łyżeczka puree, łyżeczka miękkich kawałków, jedna trzecia ciastka), zdolność poruszania się (*Standard Ambulatory Index*). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane na temat ww. punktów końcowych.

Tabela 92.
Średnie zmiany HSEM- α , HSEM- β i SAI s od wartości wyjściowych do 12 i 24 okresu leczenia (*Patterson 2010*)

Parametry	Miglustat	
	Różnica średnich zmian (95% CI)*	
	Czas trwania leczenia	N [^] =9
HSEM- α (ms/deg)*	Wartość wyjściowa	2,181 (1,3; 3,0)
	12 miesięcy	1,692 (1,0; 2,4)
	24 miesiące	2,106 (1,3; 2,9)
HSEM- β (ms/deg)*	Wartość wyjściowa	28,96 (13,9; 44,0)
	12 miesięcy	33,66 (18,3; 49,0)
	24 miesiące	33,47 (17,9; 49,1)
SAI**	Czas trwania leczenia	N [^] =10
	Wartość wyjściowa	2,0 (0,7; 3,3)
	12 miesięcy	2,3 (0,6; 4,0)
	24 miesiące	2,6 (0,7; 4,5)

[^] dane na temat sakadowego ruchu gałek nie były dostępne dla 1 pacjenta;

*spadek wartości parametru wskazuje na poprawę;

**niższe wartości wskaźnika wskazują na poprawę poruszania się

Średnia wartość współczynnika HSEM- α zmniejszyła się z 2,181 (95% CI: 1,3; 3,0) na początku badania do 1,692 (95% CI: 1,0, 2,4) po 12 miesiącach i ustabilizowała się po 24 miesiący: 2,106 (95% CI: 1,3; 2,9). Średnia wartość HSEM- β wzrosła z wartości wyjściowej do 12 miesięcy, ale nie pogorszyła się po 24 miesiącach leczenia miglustatem. Ponadto, po 12 miesiącach leczenia miglustatem odnotowano nieznaczny wzrost wskaźnika SAI z wartości wyjściowej, przy czym po 24 msc. zaobserwowano jego stabilizację.

W publikacji *Patterson 2010* oceniono także zdolność połykania. Większość dzieci była w stanie łatwo połknąć wszystkie 4 substancje (woda, łyżeczka puree, łyżeczka miękkich kawałków oraz 1/3 ciastka) na początku badania, nie zaobserwowano zmian po 24 msc. le-



czenia. U 8 z 10 pacjentów nie odnotowano zmian w zdolności potykania. U 1 pacjenta nastąpiło pogorszenie, a u jednego chorego poprawa.

Przeprowadzona dodatkowa analiza oceniająca stabilizację choroby wykazała, iż stabilizację choroby odnotowano u 8 z 10 (80%) dzieci biorących udział w badaniu.

Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej zaprezentowano działania niepożądane zaobserwowane w trakcie leczenia.

Tabela 93.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane* występujące w czasie trwania badania (Patterson 2010)

Działania niepożądane	Miglustat (N=12)	
	n	(%)
Biegunka	8	66,7
Obniżenie masy ciała	3	25,0
Wzdęcia z oddawaniem wiatrów	4	33,3
Wymioty	5	41,7
Drżenie	7	58,3
Zmęczenie	5	41,7
Zapalenie nosogardzieli	4	33,3
Bóle głowy	6	50,0
Kaszel	5	41,7
Dysfagia	4	33,3
Dystonia	4	33,3
Upadki	3	25,0
Nieprawidłowy chód	5	41,7
Ataksja	4	33,3
Porażenie spojrzania ku górze	4	33,3
Splenomegalia	4	33,3
Katapleksja	3	25,0
Zaparcia	3	25,0
Głuchota	3	25,0
Demencja	3	25,0



Działania niepożądane	Miglustat (N=12)	
	n	(%)
Dyzartria	3	25,0
Epistaza	3	25,0
Nadwrażliwość odruchowa	3	25,0
Letargia	3	25,0
Upośledzenie funkcji drogi piramidowej	3	25,0
Zakażenie dróg oddechowych	3	25,0
Zapalenie zatok przynosowych	3	25,0

* działania niepożądane występujące podczas leczenia u >20% pacjentów

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi u dzieci z NP-C, które otrzymywały leczenie miglustatem były: biegunka oraz drżenie. Zarejestrowane działania niepożądane miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Większość działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów) było związanych z zastosowanym leczeniem. Natomiast inne działania niepożądane nie były powiązane z terapią miglustatem. Większość działań niepożądanych związanych z układem nerwowym było typowe dla objawów choroby Niemann-Picka typu C i nie było powiązanych z zastosowanym leczeniem. Dziesięć poważnych działań niepożądanych odnotowano u 5 dzieci: choroba Crohna, biegunka, bolesne wypróżnianie, ropień okołoodbytniczy, włókniak starczy, odwodnienie, wymioty, nieprawidłowy chód, ciężkie zapalenie tkanki łącznej oraz zakażenie wirusem RSV. Wszystkie poważne działania niepożądane zostały sklasyfikowane jako nie mające powiązania z leczeniem miglustatem. Ponadto, niezarejestrowano znaczących różnic w nieprawidłowościach laboratoryjnych. Dwoje dzieci zrezygnowało z badania z powodu działań niepożądanych (depresja, utrata pamięci, letargia oraz choroba Crohna).

Autorzy badania podkreśli, iż zarejestrowane działania niepożądane w trakcie trwania badania miały charakter stabilny, a ich częstość występowania malała wraz z czasem. Dane dotyczące długoterminowego leczenia miglustatem zdają się potwierdzać spektrum działań niepożądanych, które zostało zaobserwowane podczas randomizowanego badania klinicznego.



9 DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

9.1.1 Cel analizy

Celem dodatkowej analizy bezpieczeństwa jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa terapii miglustatem. Aby osiągnąć ten cel, zgodnie z wytycznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych), zastosowano szerokie podejście pozwalające zidentyfikować wszelkie działania niepożądane: poważne, ujawniające się w długim okresie obserwacyjnym bądź generujące wysokie koszty z punktu widzenia płatnika.

9.1.2 Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy (wybór działań niepożądanych i uzasadnienie)

Autorzy niniejszego raportu postanowili przeprowadzić szerokie wyszukiwanie w celu stworzenia pełnego profilu działań niepożądanych towarzyszących leczeniu miglustatem. Zgodnie z wytycznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) ocena bezpieczeństwa powinna zostać rozbudowana w trzech przypadkach:

- wdrażaniu nowych technologii;
- leków o nowym mechanizmie działania;
- działań niepożądanych związanych z leczeniem, które generują wysokie koszty.

Rozpatrywana technologia (miglustat) we wskazaniu do leczenia choroby Niemann-Picka typu C jest nowoczesna i pionierska w przypadku tego schorzenia. Zgodnie z tym, co wspomniano powyżej, w przypadku analizowanego leku konieczne jest rozszerzenie oceny profilu jego bezpieczeństwa. W celu zidentyfikowania szerokiego spektrum potencjalnych działań niepożądanych postanowiono uwzględnić informacje przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Zavesca®, przeszukano również strony internetowe instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków m.in. stronę *Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (www.urpl.gov.pl), *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu), *U.S. Food and Drug Administration* (www.fda.gov), a także internetowe bazy danych takie jak: *Double Check MD* (www.doublecheckmd.com) oraz *RX List – The Internet Drug Index* (www.rxlist.com). Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR). Miglustat od 2002 jest zarejestrowany przez EMA jako preparat stosowany w leczeniu choroby Gauchera typu I. Skutkiem tego jest dostępność do znacznej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku. Zgodnie z decyzją



EMA ustanowiono rejestr zawierający wartościowe dane dotyczące bezpieczeństwa a także skuteczności stosowania miglustatu. Rozpoczęcia prowadzenia rejestru NP-C było kluczowe na drodze uzyskania akceptacji dla nowego wskazania. Pierwsze wyniki z rejestru przedstawia opisana w niniejszym rozdziale publikacja *Pineda 2009a*.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Zavesca® zawarte w charakterystyce produktu leczniczego pochodzą z 11 badań klinicznych, w których uczestniczyło 247 pacjentów. Miglustat podawano doustnie w dawkach 50–200 mg trzy razy na dobę, średnio przez okres 2,1 roku. Spośród włączonych pacjentów u 132 zdiagnozowano chorobę Gauchera typu I, natomiast u 40 chorobę Niemann-Picka typu C. Obserwowane działania niepożądane miały charakter łagodny bądź umiarkowany i występowały z podobną częstością.

Szczegółowy opis działań niepożądanych wraz z określeniem ich częstości występowania przedstawiono poniżej.

Tabela 94.
Działania niepożądane zestawione zgodnie z klasyfikacją układów narządowych wraz z częstością ich występowania (ChPL dla preparatu Zavesca®)

Klasyfikacja układów narządowych	Zdarzenie	Częstość występowania zdarzenia	
		Częste*	Bardzo częste**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	+	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Obniżenie masy ciała		+
	Zmniejszenie apetytu		+
Zaburzenia psychiczne	Bezsennaść	+	
	Oslabienie libido	+	
	Depresja	+	
Zaburzenia układu nerwowego	Drżenie		+
	Neuropatia obwodowa	+	
	Ból głowy	+	
	Parestezja	+	
	Zawroty głowy	+	
	Nieprawidłowa koordynacja	+	
	Amnezja	+	
	Hipestezja	+	



Klasyfikacja układów narządowych	Zdarzenie	Częstość występowania zdarzenia	
		Częste*	Bardzo częste**
Zaburzenia żołądkowo - jelitowe	Biegunka		+
	Wzdęcia z oddawaniem wiatrów		+
	Ból brzucha		+
	Nudności	+	
	Wymioty	+	
	Dyskomfort w okolicy brzusznej	+	
	Zaparcie	+	
	Niestrawność	+	
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	+	
	Oslabienie siły mięśniowej	+	
Zaburzenia ogólne i stan w miejscu podania	Zmęczenie	+	
	Astenia	+	
	Dreszcze i złe samopoczucie	+	
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowa prędkość przewodzenia nerwowego	+	

* częste: $\geq 1/100 < 1/10$;

** bardzo częste: $\geq 1/10$;

Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej najczęściej rejestrowanymi działaniami niepożądanymi są: obniżenie masy ciała, zmniejszenie apetytu, biegunka, ból brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów oraz drżenie. Spadek masy ciała raportowano u 55% chorych biorących udział w badaniach, głównie w okresie od 6 do 12 miesiąca od rozpoczęcia leczenia.

Innymi mniej częstymi zdarzeniami niż wspomniane powyżej są: trombocytopenia, depresja, bezsenność, obniżenie libido, ból głowy, nudności, depresja, wymioty, dysfagia, zmęczenie, astenia, dreszcze i złe samopoczucie, zawroty głowy, wzdęcia, przykurcze i osłabienie mięśniowe, amnezja, neuropatia obwodowa, nieprawidłowy chód, ataksja, hipestezja, parestezja. Większość rejestrowanych zdarzeń należy do trzech głównych klas według Klasyfikacji Układów Narządowych: zaburzeń żołądkowo - jelitowych, zaburzeń układu nerwowego oraz zaburzeń ogólnych.

Działania niepożądane obserwowane w ramach monitorowania bezpieczeństwa leku po wprowadzeniu do obrotu miały podobny charakter i częstotliwość.



9.2 Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Zavesca® prezentowane na stronach internetowych

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, oraz na stronach FDA i EMA nie odnaleziono innych niż zawarte w CHPL działań niepożądanych, występujących podczas stosowania miglustatu. Specjalnych alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania miglustatu nie zidentyfikowano również w internetowej bazie danych Double Check MD oraz RX List.

9.3 Randomizowane badania kliniczne - choroba Gauchera

W procesie identyfikowania publikacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania i tolerancji terapii z użyciem miglustatu odnaleziono dwa randomizowane, niezaślepienie (*open-label*) badania kliniczne fazy II, z grupami równoległymi, przeprowadzone na populacji pacjentów z chorobą Gauchera: *Elstein 2007* (choroba Gauchera typu I) i *Schiffmann 2008* (choroba Gauchera typu III). W obu przypadkach badanie przebiegało dwufazowo. W pierwszej fazie, pacjentów losowo przydzielono do jednej z dwóch grup terapeutycznych. Faza druga była tzw. fazą *extension*, bez randomizacji, w której pacjentów traktowano jako jednolitą kohortę. Włączone badania różniły się pod względem długości faz leczenia, co przedstawiono w poniższej tabeli opisującej strukturę badań. W publikacji *Elstein 2007*, tak samo jak w badaniu *Schiffmann 2008*, bezpieczeństwo oceniano po 24 miesiącach leczenia miglustatem.

Tabela 95.
Charakterystyka włączonych badań (*Elstein 2007*, *Schiffmann 2008*)

Badanie (sponsor)	Liczba ośrodków	Okres leczenia	Populacja	Liczba pacjentów	Interwencja
<i>Elstein 2007-II A</i>	1	24 miesiące	Pacjenci z chorobą Gauchera typu I powyżej 18 roku życia	36	<u>Pierwsze 6 miesięcy:</u> Miglustat 100 mg x 3 razy dziennie vs. miglustat 100 mg x 3 razy dziennie wraz z ETZ vs ETZ*; <u>Faza extension (18 miesięcy):</u> miglustat w monoterapii
<i>Schiffmann 2008-II A</i>	2	24 miesiące	Pacjenci z chorobą Gauchera typu III; w jednym ośrodku włączano pacjentów powyżej 4 r.ż., w drugim nie stosowano żadnych ograniczeń wiekowych	30	<u>Pierwsze 12 miesięcy:</u> Pacjenci powyżej 12 r.ż.: Miglustat 200 mg x 3 razy dziennie wraz z ETZ vs 'leczenie bez miglustatu' (ETZ); Pacjenci młodszy niż 12 lat: dawkowanie dostosowane do powierzchni ciała; <u>Faza extension (12 miesięcy):</u> miglustat wraz z ETZ w takim samym schemacie jak w pierwszej fazie;

* ETZ – enzymatyczna terapia zastępcza;



W badaniu *Elstein 2007* działania niepożądane były rejestrowane przez cały czas trwania próby klinicznej (6 miesięcy fazy z randomizacją i 18 miesięcy fazy *extension*). Na początku pierwszej fazy pacjenci zostali losowo przypisani do przyjmowania miglustatu wraz z enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ) - miglustat: 100 mg w kapsułce 3 razy dziennie oraz ETZ: 30 jednostek/kg masy ciała/miesiąc u 33 pacjentów, 60 jednostek/kg masy ciała/miesiąc u 3 pacjentów; tylko miglustatu bądź jedynie ETZ. Do każdej grupy przydzielono po 12 pacjentów. Jednym z kryteriów włączenia w omawianym badaniu było wcześniejsze stosowanie ETZ, stąd określony schemat podawania ETZ utrzymano zgodnie ze stanem sprzed przystąpienia do badania. Po 6 miesiącach wszyscy pacjenci mieli możliwość kontynuowania terapii w fazie *extension*. Na etapie tym pacjenci mogli wybierać pomiędzy dwoma schematami leczenia: leczeniem skojarzonym (miglustat wraz z ETZ) bądź monoterapią (miglustat). W praktyce, wszyscy pacjenci w fazie *extension* zdecydowali się na monoterapię. Średni wiek osób biorących udział w badaniu *Elstein 2007* wynosił $37,2 \pm 13,4$ (SD) roku o zakresie od 17 do 69 lat (osoby dorosłe).

Z 36 pierwotnie zrandomizowanych pacjentów, trzech zrezygnowało z udziału w badaniu podczas pierwszej fazy ze względu na działania niepożądane (dwóch stosujących monoterapię i jeden przyjmujący terapię skojarzoną - miglustat z ETZ). Następnie, czterech pacjentów nie zdecydowało się na udział w fazie *extension* (po dwóch z grupy ETZ i z grupy z leczeniem skojarzonym). Między 6 i 24 miesiącem trwania badania, sześciu pacjentów zrezygnowało z powodu działań niepożądanych, zaś siedmiu z innych powodów. W czasie trwania badania u żadnego z pacjentów nie wystąpiły poważne działania niepożądane oraz nie odnotowano żadnych zgonów.

U 28 z 34 pacjentów (*Elstein 2007*) wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane podczas analizowanego przedziału czasowego. W poniższej tabeli zestawiono rodzaje niepożądanych działań leku zarejestrowane w czasie trwania badania *Elstein 2007*.



Tabela 96.
Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w czasie leczenia miglustatem - 24 miesiące (Elstein 2007)

Klasyfikacja układów narządowych i działania niepożądane	Liczba pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (N=34)
	n (%)
Zaburzenia żołądkowo jelitowe –32 (94%)	
Biegunka	30 (88%)
Wzdęcia z oddawaniem wiatrów	17 (50%)
Ból brzucha	16 (47%)
Zaparcia	8 (24%)
Nudności	5 (15%)
Wymioty	5 (15%)
Zaburzenia układu nerwowego –22 (65%)	
Drżenie	12 (35%)
Zawroty głowy	9 (26%)
Ból głowy	8 (24%)
Zmęczenie	9 (26%)
Oslabienie	9 (26%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Obniżenie masy ciała	28 (82%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej – 20 (59%)	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia – 10 (29%)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej –9 (26%)	

U pięciu pacjentów odnotowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych, jednak wszystkie te przypadki autorzy badań uznali za niezwiązane z leczeniem. Przypadkami tymi były (po jednym na osobę): szpiczak mnogi, wycięcie migdałków, przypadkowe przedawkowanie fosforanów, przerost gruczołu krokowego oraz zapalenie płuc.

W badaniu *Schiffmann 2008* bezpieczeństwo leczenia miglustatem oceniano dla pojedynczej kohorty pacjentów bez odniesienia do grupy kontrolnej przez 24 miesiące trwania próby klinicznej, tak jak w przypadku badania *Elstein 2007*. W czasie pierwszej fazy badania (trwającej 12 miesięcy) pacjentów losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej miglustat bądź otrzymującej inne leczenie. Pacjenci starsi niż 12 lat otrzymywali 200 mg miglustatu



trzy razy dziennie, zaś u dzieci dawkowanie było dostosowane do powierzchni ich ciała. W drugiej fazie (również trwającej 12 miesięcy) wszyscy pacjenci przyjmowali miglustat. Jednocześnie podczas całego okresu trwania badania pacjenci stosowali ETZ. Średni wiek pacjentów w badaniu *Schiffmann 2008* wynosił $10,4 \pm 5,1$ (SD) roku w grupie miglustatu oraz $9,9 \pm 4,0$ roku w drugiej grupie. W obu grupach większość pacjentów była pomiędzy 3 i 11 rokiem życia (w grupie miglustatu 52% vs. w grupie porównywanej 89%). Najstarsi pacjenci mieli powyżej 18 lat.

Przez cały okres obserwacyjny z udziału w badaniu zrezygnowało ośmiu pacjentów. Dwóch przerwało leczenie podczas fazy *extension*, zaś sześciu (po 3 pacjentów z pierwotnie utworzonych grup) między 12 a 24 miesiącem terapii. W badaniu *Schiffmann 2008* nie odnotowano żadnych zgonów.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 29 pacjentów. Jedna z osób pierwotnie zrandomizowanych do grupy miglustatu, nie otrzymała w ogóle leku, dlatego też nie została uwzględniona w analizie. W poniższej tabeli zestawiono działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 20% włączonych do badania pacjentów.

Tabela 97.

Działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów - 24 miesiące (*Schiffmann 2008*)

Klasyfikacja układów narządowych oraz działania niepożądane	Liczba pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (N=29)
	n (%)
Zaburzenia żołądkowo jelitowe	
Biegunka	21 (72%)
Ból brzucha	10 (34%)
Wymioty	6 (21%)
Zaburzenia układu nerwowego	
Drżenie	11 (38%)
Ból głowy	6 (21%)
Drgawki	6 (21%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Obniżenie masy ciała	7 (24%)
Ogólne zaburzenia	
Kaszel	10 (34%)
Gorączka	8 (28%)



Klasyfikacja układów narządowych oraz działania niepożądane	Liczba pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (N=29)
	n (%)
Zapalenie nosogardzieli	7 (24%)
Wydłużony czas aktywowanej tromboplastyny	6 (21%)
Wzrost aminotransferazy asparaginianowej	6 (21%)

Generalnie wspomniane powyżej działania niepożądane miały przebieg łagodny i nie były przyczyną rezygnacji z udziału w badaniu.

U czterech pacjentów ze standardowymi wynikami elektromiografii podczas pomiarów wyjściowych zaobserwowano nieprawidłowości w czasie trwania leczenia. Trzy osoby pierwotnie przydzielone do grupy z miglustatem doświadczyły: polineuropatii, podklinicznej polineuropatii oraz podklinicznej mononeuropatii. Tylko jeden pacjent pierwotnie przydzielony do grupy otrzymującej alternatywne leczenie (nie miglustat) doznał podklinicznej mononeuropatii. Ponadto, sześciu pacjentów (21%) zgłosiło co najmniej jedno poważne działanie niepożądane. W trzech przypadkach zdarzeniami tymi były infekcje. Autorzy badania *Schiffmann 2008* uznali, iż te zdarzenia nie były związane z leczeniem.

9.4 Badania obserwacyjne – choroba Gauchera typu I

W trakcie wyszukiwania informacji na temat bezpieczeństwa terapii miglustatem zidentyfikowano osiem publikacji z badań obserwacyjnych przeprowadzonych z udziałem osób z chorobą Gauchera typu I: *Cox 2000*, *Elstein 2004*, *Pastores 2005*, *Giraldo 2006*, *Giraldo 2009*, *Hollak 2009*, *OGT-918-011* oraz *Machaczka 2012*). Badania *Cox 2000* oraz *Elstein 2004* wymienionych publikacji odnoszą się do tej samej próby klinicznej, z tym, że publikacja *Cox 2000* prezentuje wyniki uzyskane po 12 miesiącach prowadzenia terapii (pierwsza faza badania), a publikacja *Elstein 2004* zawiera wyniki zebrane już po zakończeniu fazy *extension*, czyli po 36 miesiącach leczenia. Badanie *Giraldo 2006* trwało 12 miesięcy i było przeprowadzone na grupie 25 osób. Ze względu na czas trwania tego badania, autorzy niniejszego opracowania postanowili nie opisywać jego wyników. W badaniu *Machaczka 2012* oceniano efektywność praktyczną miglustatu w leczeniu 6 pacjentów z chorobą Gauchera typu I przez okres 12 miesięcy, ze względu na krótki czas obserwacji i niewielką liczebność autorzy niniejszego przeglądu nie zdecydowali się na przedstawienie jego wyników. Uważano, iż czas trwania wspomnianego badania nie pozwolił na ujawnienie innych działań niepożądanych niż te, które zostały zarejestrowane w pozostałych badaniach o dłuższym okresie obserwacyjnym. Publikacja *Cox 2000* została włączona do niniejszej analizy tylko ze względu na to, iż zaprezentowano w niej wyniki z pierwszej fazy tego samego badania, którego dotyczy publikacja *Elstein*



2004. Próba kliniczna Giraldo 2009 jest prospektywnym, wielośrodkowym badaniem obserwacyjnym oceniającym profil bezpieczeństwa miglustatu u 28 pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby Gauchera typu I w okresie 48 miesięcy. W pracy Hollak 2009 przedstawiono wyniki programu prowadzonego w ramach nadzoru bezpieczeństwa miglustatu po jego wprowadzeniu na rynek. Prezentowane dane pochodzą z pierwszych pięciu lat i prezentują wyniki w oparciu o dane dla 122 pacjentów z chorobą Gauchera typu I. W publikacji OGT-918-011 zaprezentowano wyniki badania klinicznego, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania miglustatu jako terapii podtrzymującej efekty leczenia u 42 dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu I w okresie 24 miesięcy.

Pastores 2005 jest publikacją dotyczącą badania II fazy, bez zaślepienia (*open label*), w którym nie było grupy porównawczej. Badanie trwało 24 miesiące (pierwsza faza 12 miesięcy oraz druga, opcjonalna również trwająca 12 miesięcy) i było poprzedzone trwającą co najmniej 2-tygodniową fazą wstępną. Pomiędzy sierpniem 2001 a lutym 2002 do badania włączano pacjentów z dwóch ośrodków badawczych na terenie Stanów Zjednoczonych. Osobami biorącymi udział w niniejszym badaniu byli dorośli chorujący na łagodną bądź umiarkowaną postać choroby Gauchera typu I. Ponadto, osoby te nie chciały lub nie mogły stosować ETZ, bądź też przerwały tego typu leczenie (minimum 3 miesiące przed przystąpieniem do niniejszego badania). Średni wiek pacjentów wynosił $46,3 \pm 10,1$ (SD) roku, a zakres wiekowy znajdował się w przedziale od 32 do 62 lat (dorośli).

Z 12 włączonych do badania pacjentów siedmiu (58,3%) ukończyło 24 miesiąc terapii miglustatem. Dwie osoby odpadły podczas wstępnych badań. Z jednym z pacjentów utracono kontakt krótko po włączeniu go do badania, zaś kolejny zrezygnował ze względu na brak możliwości dostosowania się do zaleceń protokołu badania. Żaden z wymienionych pacjentów nie otrzymał ani jednej dawki miglustatu. Podczas właściwej fazy badania z terapii zrezygnowały następne dwie osoby. Jedna z powodu silnych wzdęć z oddawaniem wiatrów, druga z powodu łagodnego uczucia mrowienia w jednej z rąk. Trzeci pacjent został utracony w toku badania 100 dni po jego rozpoczęciu. W badaniu nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych ani żadnych zgonów.

Wszystkich 10 pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę miglustatu doświadczyło jakiegoś rodzaju działań niepożądanych w czasie trwania leczenia. W poniższej tabeli zestawiono główne działania niepożądane przedstawione w publikacji *Pastores 2005*.

Tabela 98.

Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w obrębie układu żołądkowo – jelitowego i nerwowego - 24 miesiące (*Pastores 2005*)

Klasyfikacja układów narządowych oraz działania niepożądane	Liczba pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (N=10)
---	--



	n (%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Wzdęcia z oddawaniem wiatrów	10 (100%)
Biegunka	9 (90%)
Ból brzucha	8 (80%)
Wzdęcia	2 (20%)
Zaburzenia neurologiczne	
Drżenie	4 (40%)
Parestezja	4 (40%)
Ból głowy	3 (30%)

Dla wszystkich wymienionych w powyższej tabeli działań niepożądanych obserwowano spadek ich nasilenia w czasie trwania próby klinicznej. U jednego z pacjentów na początku badania wystąpiła związana z leczeniem silna biegunka oraz bóle brzucha. Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji *Pastores 2005* oba zdarzenia ustąpiły spontanicznie po dwóch dniach. U innego pacjenta, u którego stwierdzono małopłytkowość podczas badań wstępnych, doszło do okresowych krwawień z nosa, które ustąpiły samoistnie. Uznano, że zdarzenie to nie było związane z podjętym leczeniem. Średnio, masa ciała pacjentów po 24 miesięcznej terapii miglustatem uległa redukcji o 5,6% względem stanu początkowego.

W badaniu *Elstein 2004* przedstawiono dane z 36 miesięcznej terapii miglustatem, w której wzięło udział 18 pacjentów z chorobą Gauchera typu I z czterech ośrodków. Pacjenci ci nie chcieli bądź nie mogli stosować enzymatycznej terapii zastępczej. Z 22 pacjentów (z 28 randomizowanych), którzy ukończyli pierwszą fazę badania (*Cox 2000*), 18 kontynuowało leczenie w ramach fazy *extension* a 14 z nich ukończyło 36 miesięcy leczenia. Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii zbierano co 3 miesiące. Wyniki uzyskane po 12 miesiącach pierwszej fazy zostały przedstawione w publikacji *Cox 2000*. Według pomiarów przy rozpoczęciu badania, pacjenci mieli średnio $44 \pm 13,1$ (SD) roku, a zakres wiekowy mieścił się w przedziale od 22 do 69 lat (osoby dorosłe).

Z 18 pacjentów, którzy rozpoczęli fazę *extension*, jedna osoba przyjmowała lek w dawce 200 mg, a dwie osoby w dawce 100 mg trzy razy dziennie. Pozostali pacjenci przyjmowali lek w dawkach od 100 mg raz dziennie do 100 mg trzy razy dziennie. Były dwie główne przyczyny modyfikacji dawki. Pierwszą, były indywidualne preferencje pacjenta co do alternatywnego schematu dawkowania. Drugą zaś, było podniesienie dawki leku w celu uzyskania lepszej



odpowiedzi na leczenie. Podsumowując, schemat podania miglustatu podczas fazy *extension* wyglądał następująco: 100 mg leku trzy razy dziennie.

W pierwszej fazie badania z leczenia zrezygnowało sześć osób (Cox 2000). Dwie z powodu problemów żołądkowo – jelitowych; jedna z powodu obaw dotyczących występującego nadciśnienia płucnego, jedna z powodów religijnych i jedna osoba w wyniku ciąży. Jeden pacjent zrezygnował na skutek wystąpienia niezwiązanego z leczeniem poważnego działania niepożądanego (zakrzepicy żyły wątrobowej). U tego pacjenta zdiagnozowano następnie początkowe stadium raka wątrobowokomórkowego i w ciągu paru miesięcy pacjent zmarł.

Czterech z 22 zdolnych do kontynuowania terapii pacjentów nie zdecydowało się na rozpoczęcie drugiej fazy badania. Jednego pacjenta wyłączono z badania ze względu na brak odpowiedzi na leczenie miglustatem, dwóch zrezygnowało z udziału w badaniu z osobistych powodów. Czwarta osoba nie została uwzględniona w fazie *extension* ze względu na nie stosowanie się do dyscypliny terapeutycznej. Z 18 pacjentów, którzy wzięli udział w drugiej fazie badania dwóch zrezygnowało ze względu na wystąpienie u nich neuropatii obwodowej, zaś kolejnych dwóch ponieważ wyniki ich badań wskazywały na prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia.

Większość z odnotowanych działań niepożądanych miało łagodne nasilenie. Najczęściej występowały: biegunka (86% przypadków podczas pierwszych 6 miesięcy i 36% przypadków do miesiąca 36) oraz obniżenie masy ciała (60% przypadków). Wyniki te są zgodne z wynikami uzyskanymi po zakończeniu pierwszej fazy badań (Cox 2000). Około 20% pacjentów zgłaszało występowanie drżenia, które następnie ustępowało bądź spontanicznie, bądź w wyniku redukcji dawki miglustatu. U jednego z pacjentów doszło do zaburzeń funkcji poznawczych o nieznanym przyczynie. Autorzy badania stwierdzili, iż zdarzenie to było pierwszym symptomaticznym wczesnych etapów choroby Alzheimera (brak związku z podjętym leczeniem). Podczas pierwszej fazy doszło do hospitalizacji jednego z pacjentów ze względu na epizody bólu kości. Niemniej jednak, pacjent, u którego wystąpiły wspomniane zdarzenia, nie zrezygnował z udziału w badaniu.

W próbie klinicznej *Giraldo 2009* miglustat przyjmowano w dawce 100 mg trzy razy na dobę, przez okres wynoszący 48 miesięcy. Łącznie odnotowano trzy zgony, które zostały uznane jako niezwiązane z leczeniem/chorobą. Jeden pacjent zmarł w 9 miesiącu leczenia miglustatem w wyniku komplikacji związanych z czerniakiem. Kolejny pacjent zmarł z powodu zawału mięśnia sercowego po 7 miesiącach leczenia, podczas gdy ostatni pacjent zmarł w wyniku komplikacji w przebiegu choroby nowotworowej obejmującej narządy rozrodcze w 18 miesiącu terapii. Spośród czterech pacjentów, którzy przerwali leczenie miglustatem, jeden z nich zaprzestał leczenia z zaburzeń żołądkowo-jelitowych związanych z otrzymywanym leczeniem,



pozostałych trzech chorych zaprzestano leczenia z powodu nieprzestrzegania zasad dyscypliny terapeutycznej. W czasie leczenia miglustatem doszło do wystąpienia 6/28 (21%) przypadków zaburzeń żołądkowo-jelitowych o charakterze łagodnym, które po zastosowaniu diety nisko-węglowodanowej ustąpiły. U 5/28 (17.8%) zaobserwowano umiarkowane obniżenie masy ciała o średnio 3,8 kg, podczas gdy u 9/28 (32.1%), odnotowano wzrost masy ciała o średnio 1,3 kg. U pozostałych pacjentów masa ciała nie uległa zmianie. U 8/28 (28,6%) pacjentów odnotowano łagodne drżenie rąk w okresie pierwszych tygodni od rozpoczęcia leczenia, jednakże nie miało ono wpływu na zręczność. Nie odnotowano przypadków neuropatii obwodowej jak również zaburzeń poznawczych.

W pracy *Hollak 2009* prezentowano dane z 5 letniej terapii miglustatem głównie skupiając się na częstości występowania zaburzeń neurologicznych. Mediana czasu ekspozycji na lek wynosiła 102,1 (3,7-267,6) tygodni. W 5-letnim okresie trwania programu łącznie 83% pacjentów przyjmowało miglustat przez okres co najmniej 24 tygodni, 68% przez okres co najmniej 52 tygodni, podczas gdy 38% pacjentów przez okres 130 tygodni. Łączny czas ekspozycji na miglustat wśród pacjentów z chorobą Gauchera typu I wynosił 244 pacjento-lat. Łącznie u 3/122 (18,9%) pacjentów odnotowano wystąpienie nowych zdarzeń neurologicznych w tym 19 przypadków drżenia, 9 przypadków zaburzeń neuropsychologicznych/funkcji poznawczych oraz 4 przypadki neuropatii obwodowej. Wśród pacjentów, u których raportowano przypadki drżenia, u 15 z nich drżenie pojawiło się po raz pierwszy, podczas gdy u 4 pacjentów odnotowano nasilenie się objawów drżenia. Podobnie, wśród chorych u których zaobserwowano przypadki zaburzeń neuropsychologicznych bądź zaburzeń funkcji poznawczych, u 8 pacjentów pojawiły się one po raz pierwszy, u jednego nastąpiło ich nasilenie w porównaniu do stanu sprzed podania leczenia. Nowe przypadki neuropatii obwodowej potwierdzone przez EGM raportowano u 4 pacjentów, z czego jeden przypadek dotyczył neuropatii czuciowo-ruchowej oraz trzy przypadki polineuropatii.



Tabela 99.

Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia neurologiczne (Hollak 2009)

Rodzaj AE	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło dane działanie niepożądane (N = 122)
Nowo zdiagnozowane przypadki drżenia	15/122 (12,3%)
Nasilenie się istniejących przypadków drżenia	4/122 (3,3%)
Nowo zdiagnozowane przypadki zaburzeń neuropsychologicznych lub zaburzeń funkcji poznawczych	8/122 (6,6%)
Nasilenie się istniejących przypadków zaburzeń neuropsychologicznych lub zaburzeń funkcji poznawczych	1/122 (0,8%)
Nowe przypadki neuropatii obwodowej	4/122 (3,3%)

W ramach oceny bezpieczeństwa leczenia miglustatem oceniano również wystąpienie utraty masy ciała o 10%, które raportowano u 10/122 (8,2%) chorych, zaburzeń żołądkowo jelitowych obserwowanych u 4/122 (3,3%), zdarzeń związanych z układem szkieletowym 11/122 (9,0%) oraz innych działań niepożądanych 25/122 (20,5%). Terapię przerwano u 35/122 (28,7%) pacjentów. Przyczynami dla których pacjenci zaprzestali leczenia były: działania niepożądane, głównie ze strony żołądka/jelit, które stanowiły przyczynę wycofania u 21/35 (60%) pacjentów, progresja choroby, ciąża, hospitalizacja, utrata z okresu obserwacji, prośba o wycofanie przez członków rodziny, inne niemedyczne powody oraz nieprzestrzeganie zasad dyscypliny terapeutycznej.

W wieloośrodkowej, otwartej, prospektywnej próbie klinicznej OGT-918-011 oceniano długoterminowe bezpieczeństwo miglustatu podawanego w dawce 100 mg/t.i.d. u 42 pacjentów z chorobą Gauchera typu I. Średni czas ekspozycji na miglustat wynosił 58 dni. W trakcie badania nie odnotowano zgonów wśród pacjentów leczonych. Łącznie 13/42 (31%) pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Biegunka (16,7%) i drżenie (7,1%) należały do najczęściej raportowanych przyczyn przerwania leczenia. Łącznie u 40/42 (95,2%) doszło do wystąpienia co najmniej jednego działania niepożądanego. Poważne działania niepożądane wystąpiły 5/42 (11,9%) chorych. Wśród poważnych działań niepożądanych w badaniu odnotowano: dyskomfort brzuszny, haematochezia, zapalenie płuc, krew w moczu, bóle stawów, ból pleców, obrzęk stawów, torbiel rakową, zespół mózdkowy i wzmożenie odruchów. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi w badaniu były zaburzenia ze strony układu pokarmowego i nerwowego. Szczegółową charakterystykę obserwowanych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 100.
Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły analizowane działania niepożądane (OGT-918-011)

Klasyfikacja układów narządowych	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło dane działanie niepożądane (N = 42)
Działania niepożądane ogółem	40/42 (95,2%)
Poważne działania niepożądane	5/42 (11,9%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Małopłytkowość	4/42 (9,52%)
Anemia	3/42 (7,14%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Biegunka	31/42 (73,8%)
Wzdęcia z oddawaniem wiatrów	21/42 (50,0%)
Wzdęcia	4/42 (9,52%)
Ból brzucha	4/42 (9,52%)
Nudności	4/42 (9,52%)
Ból w nadbrzuszu	3/42 (7,14%)
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	
Drżenie	15/42 (35,7%)
Ból głowy	9/42 (21,4%)
Parestezje	9/42 (21,4%)
Zawroty głowy	7/42 (16,0%)
Hypostezje	5/42 (11,9%)
Zaburzenia psychiczne	
Depresja	3/42 (7,14%)
Zaburzenia ogólne	
Zmęczenie	8/42 (19,05%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	
Skurcze mięśni	4/42 (9,52%)
Ból kości	3/42 (7,14%)
Infekcje i infestacje	



Zapalenie nosogardzieli	4/42 (9,52%)
Infekcje górnych dróg oddechowych	4/42 (9,52%)
Badania diagnostyczne – 6/42 (14,29%)	
Wzrost aktywności chitotriozydazy	6/42 (14,29%)
Obniżenie masy ciała	5/42 (11,9%)
Spadek liczby płytek krwi	4/42 (9,52%)
Spadek hemoglobiny	3/42 (7,14%)
Wzrost aktywności enzymu konwertazy angiotensyny	3/42 (7,14%)
Spadek poziomu kwasu foliowego we krwi	3/42 (7,14%)

9.5 Badania obserwacyjne – choroba Niemann-Picka typu C

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



Rodzaj obserwowanych działań niepożądanych	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło dane działanie niepożądane (N = 102)
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

9.6 Analiza przypadków

W procesie identyfikowania doniesień naukowych autorzy niniejszego raportu odnaleźli dziesięć publikacji, których zaprezentowano wyniki opisu przypadków dotyczących wpływu miglustatu na stan pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C (dorosłych oraz dzieci). Dwa raporty przedstawiają przebieg leczenia u osób dorosłych (*Lachmann 2004, Galanaud 2009*) a siedem u dzieci (*Chien 2007, Paciorkowski 2008, Santos 2008, Zarowski 2010, Chien 2012, Fecarotta 2012, Di Rocco 2012, Perez-Poyato 2012*). Charakterystyka wymienionych przypadków została zamieszczona w poniższej tabeli.



Tabela 102.

Charakterystyka przypadków leczenia pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C przy zastosowaniu miglustatu

Badanie	Czas leczenia	Charakterystyka pacjentów	Dawkowanie miglustatu	Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Chien 2007	1 rok	<p>P1 Płeć: NZ Wiek: 14 lat</p> <p>P2 Płeć: NZ Wiek: 9 lat</p>	NZ	<p>U P1 odnotowano poważne zaburzenia w potykaniu i chodzeniu.</p> <p>P2 posiadał głównie problemy dotyczące komunikacji oraz interakcji społecznych.</p>	<p>P1: istotna poprawa w zdolności do potykania została odnotowana w 6. miesiącu, podobnie jak poprawa zdolności chodzenia oceniana za pomocą pomiarów Wskaźnika Zdolności Poruszania się;</p> <p>DN: samo-ograniczająca się parestezja niezwiązana z neuropatią obwodową</p> <p>P2: zgodnie z wynikami testu MMSE* poprawa w stanie funkcji poznawczych została odnotowana w 6 miesiącu terapii i utrzymała się do jej końca – miesiąc 12.</p> <p>Objętość wątroby/śledziony oraz aktywność chitotriozydazy w osoczu krwi zostały ocenione w obu przypadkach. W czasie badania nie wystąpiło obniżenie masy ciała</p>
Lachmann 2004	0,5 roku	Płeć: Żeńska Wiek: 36 lat	100 mg trzy razy dziennie	P charakteryzował się słabym balansem w ruchu ciała, zaburzeniami mocy oraz pogorszeniem pamięci. Występowały także ruchy dystoniczne górnych kończyn, znaczna dyzartria mózdkowa, ataksja, selektywne porażenie spojrzenia ku dołowi oraz umiarkowane zaburzenie funkcji poznawczych	<p>U pacjenta zanotowano spadek poziomu glikolipidów (redukcja poziomu GM1 o 59% ± 15,2%). Stopniowa normalizacja nieprawidłowego transportu lipidów i redukcja poziomu jego odkładania. Stan kliniczny P pozostał stabilny podczas leczenia</p> <p>DN: obniżenie masy ciała (5,5 kg)</p>
Paciorkowski 2008	1 rok	Płeć: Żeńska Wiek: 3 lat	Dawka dostosowana do powierzchni ciała (40 mg trzy razy dziennie)	Wyraźne powiększenie śledziony o 5 cm poniżej granicy żebrowej; słabość części proksymalnych we wszystkich kończynach, ataktyczne drżenie dłoni; ataktyczny chód; powolny ruch oczu ku górze; sakady typu ziczag przy pionowym ruchu gałek ocznych ku dołowi	<p>Pogorszenie się stanu demencji i dysfunkcji motorycznych; osłabienie oraz pogorszenie ataksji chodu, po którym nastąpiła utrata zdolności chodu między 9 a 12 miesiącem; wystąpienie hiperrefleksji w prawej nodze; pogorszenie adaptacyjnych oraz aspektów osobowo – społecznych ze szczególnie dramatycznym spadkiem aspektów komunikacji i funkcji motorycznych; powiększenie śledziony nie uległo zmianie; brak zmian w wynikach klinicznego testu nerwowo – okulistycznego</p> <p>DN: kilka przypadków biegunki na początku terapii, gorączka, krótkotrwała leukocytopenia i małopłytkowość przypisane infekcji wirusowej, która wystąpiła u P</p>



Badanie	Czas leczenia	Charakterystyka pacjentów	Dawkowanie miglustatu	Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
					w czasie leczenia
Santos 2008	1 rok	Płeć: Żeńska Wiek: 10 lat	100 mg trzy razy dziennie przez 10 dni, następnie 200 mg trzy razy dziennie	Zła kondycja psychomotoryczna, zaburzenia mowy, umiarkowane zaburzenie funkcji poznawczych, ataksja, opadanie powiek problemy z połykaniem i chodzeniem (osoba przykuta do wózka), katapleksja oraz pionowa nadjądrowa oftalmoplegia Częstość napadów drgawkowych: 3 na miesiąc Problemy ogółem (wartość CBCL)##: 70 Wynik na Skali Niepełnosprawności: 15# Leczenie przeciwpadaczkowe: Okskarbazepina (420 mg trzy razy dziennie) Fenytoina (100 mg codziennie) Klobazam (10 mg codziennie)	Poprawę zarejestrowano po 40 dniach stosowania leku i dotyczyła ona: ataksji, zaburzeń mowy oraz poprawy balansu ciała. P był zdolny stanąć o własnych siłach oraz sam chodzić po 12 miesiącach terapii. Co więcej, P pozostał stabilny i wykazywał poprawę w jakości mowy, połykania, opadania powiek, porażenia mięśni oka i hipotonii Częstość napadów drgawkowych: 1 na 3 miesiące Problemy ogółem (wartość CBCL)##: 60 Wynik na Skali Niepełnosprawności: 8# Leczenie przeciwpadaczkowe: Okskarbazepina (420 mg trzy razy dziennie) Fenytoina (100 mg codziennie) Klobazam (50 mg codziennie) DN: bezsenność, drżenie drobnofaliste, obniżenie masy ciała (wszystkie zdarzenia ustąpiły bądź uległy złagodzeniu po pewnym czasie)
Galanaud 2009	2 lata	P1 Płeć: Żeńska Wiek: 23 lata P2 Płeć: Męska	P1 200 mg trzy razy dziennie do 6. miesiąca; następnie 100 mg trzy razy dziennie – redukcja	P1: ostre ataki urojeń występujące około dwóch razy do roku, oraz łagodne urojenia paranoidalne pomiędzy tymi atakami; częste przypadki upadania; występowanie dysfagii raz dziennie Skala Niepełnosprawności #: A3 M2 L2 S3 Cho/Cr = 1,2414	Najwyraźniejsza poprawa wystąpiła u P1 : po 18 miesiącach wystąpiła redukcja częstości urojeń paranoidalnych, zanik upadków i dysfagii Skala Niepełnosprawności #: A2 M2 L2 S2



Badanie	Czas leczenia	Charakterystyka pacjentów	Dawkowanie miglustatu	Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
		Wiek: 21 lat P3 Płeć: Męska Wiek: 38 lat	dawki ze względu na DN P2 200 mg trzy razy dziennie P3 200 mg trzy razy dziennie do 3 miesiąca; następnie 100 mg trzy razy dziennie - redukcja dawki ze względu na DN		Cho/Cr = 0,762 DN: obniżenie masy ciała, biegunka
				P2: występowanie dysfagii co najmniej 3 razy w tygodniu Skala Niepełnosprawności #: A2 M2 L2 S3 Cho/Cr = 1,4167	P2 pozostawał zasadniczo stabilny przez 12 miesięcy z odnotowaną lekką poprawą w przypadku dysfagii (występowanie raz w tygodniu) Skala Niepełnosprawności #: A2 M2 L2 S2 Cho/Cr = 1,0545 DN: nie odnotowano
				P3: NZ Skala Niepełnosprawności #: A4 M4 L2 S2 Cho/Cr = 1,2759	Trudnym było ustalenie rezultatów leczenia dla P3: stwierdzono pewną poprawę w upośledzeniu mowy oraz koncentracji po 18 miesiącach z równoczesnym pogorszeniem chodu Skala Niepełnosprawności #: A5 M4 L2 S2 Cho/Cr = 1,12 DN: pogorszenie drgawek klonicznych mięśni – stan odwracalny po redukcji dawki leku
				Średnia wartość Cho/Cr = 1,31	Podsumowując, wszyscy trzej pacjenci wykazali niewielką poprawę bądź stabilizację w przypadku zdolności połykania, zaburzeń mowy, funkcji poznawczych oraz zdolności poruszania się Stosunek Cholicy/Kreatyniny (Cho/Cr) po 24 miesiącach terapii uzyskiwały wartość zazwyczaj osiąganą u osób zdrowych w istocie białej mózgu Średnia wartość Cho/Cr = 0,98



Badanie	Czas leczenia	Charakterystyka pacjentów	Dawkowanie miglustatu	Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Chien 2012	<p>P1: 6,1 lat P2: 6,1 lat P3: 4,4 lat P4: 4,4 lat P5: 4,1 lat</p>	<p>P1: Płeć: Męska Wiek: 14 lat P2: Płeć: Męska Wiek: 9 lat P3: Płeć: Żeńska Wiek: 14 lat P4: Płeć: Męska Wiek: 11 lat P5: Płeć: Żeńska Wiek: 10 lat</p>	100 mg trzy razy dziennie	<p>P1: nagła utrata napięcia mięśniowego, trudności w czytaniu, częste upadki, splenomegalia, rozległa dysfunkcja mózdzku, upośledzenie ruchowe, postępująca dysfagia, dysarthria, trudności w uczeniu się, zanik mózgu P2: żółtaczką, hepatosplenomegalia w okresie noworodkowym, splenomegalia, zapalenie płuc i oskrzeli, atrofia, rozproszona dysfunkcja mózgu, napady padaczkowe połączone z utratą świadomości. P3: żółtaczką, porażenie spojrzania, upośledzenie czynności poznawczych, ruchowych i funkcji mowy, znacząca dysfagia, zmniejszenie masy ciała, przewlekłe zaparcia, ślinotok, dysartria, zaburzenia chodu P4: zaburzenia spojrzania, stopniowe spowolnienie mowy, trudności w nauce, zaburzenia chodu, dysartria P5: postępujące zaburzenia chodu, dysphagia, spowolnienie mowy, dysartria, dystonia, ślinotok, łagodna hepatosplenomegalia</p>	<p>U 4/5 pacjentów raportowano znaczącą poprawę w zakresie funkcji ruchowych utrzymującą się w czasie podawania leku oraz funkcji poznawczych w okresie od 3-6 miesięcy od rozpoczęcia terapii, a po tym okresie następowała ich stabilizacja.</p> <p>DN: biegunka</p>
Fecarotta 2012	łącznie przez okres ≥ 3 lata (36-48 mies)	<p>P1 Płeć: Męska Wiek: 12 lat P2: Płeć: Żeńska Wiek: 9,4 lat P3 Płeć: NZ Wiek: 9,6 lat P4 Płeć: Męska Wiek: 0,9 lat</p>	Dawka miglustatu wahała się do 250-300 mg/dziennie	<p>P1 objawowa dysfagia, trudności w przełykaniu, i kaszel podczas połykania, P2 młodsza siostra pacjenta numer 1, brak objawów klinicznych charakterystycznych dla choroby w tym brak dysfagii P3 poważne zaburzenia neurologiczne w tym dysfagia P4 ciężkie zaburzenia neurologiczne, trzewiowe, oddechowe oraz dysfagia</p>	<p>P1 po 6 mies. od rozpoczęcia leczenia nastąpiło przejściowe pogorszenie się objawów dysfagii dodatkowo zaobserwowano pojawienie się napadów padaczkowych o charakterze niekontrolowanym. Wykonano gastrotomię. Po osiągnięciu kontroli nad napadami padaczkowymi nastąpiła jednoczesna poprawa w zakresie obserwowanej dysfagii wraz z poprawą w zakresie objawów neurologicznych.</p> <p>P2 w trakcie 40 miesięcznej terapii miglustatem nie zaobserwowano zaburzeń połykania lub innych klinicznych objawów choroby charakterystycznych dla NP-C</p> <p>P3 po 6 mies od zastosowania leczenia nastąpiła znacząca poprawa w zakresie omawianych zaburzeń</p> <p>P4 w okresie pierwszych 6 mies leczenia obserwowano znaczącą poprawę w zakresie zdolności połykania, inne symptomy neurologiczne choroby również zostały zredukowane</p>



Badanie	Czas leczenia	Charakterystyka pacjentów	Dawkowanie miglustatu	Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Perez-Poyato 2012	P1: ok. 2 lata P2: ok. 2 lata P3: 4,5 roku	P1 Płeć: Męska Wiek: 1,5 lat P2 Płeć: Żeńska Wiek: 8,5 lat P3 Płeć: Męska Wiek: 14 lat	P1: 150 mg/dziennie P2: 400 mg/dziennie P3: 600 mg/dziennie	P1: zaburzenia mowy, Skala Niepełnosprawności : 1 P2 w wieku 4 lat wystąpiła hepatosplenomegalia, zaburzenia motoryczne, utrudnione uczenie się, drżenie, trudności w patrzeniu w górę, w wieku 6 lat katapleksja, dysfagia oraz oftalmoplegia; w wieku 8 lat pojawiły się uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, ataksja, łagodna forma dysartrii P3 w wieku 9 lat nieporadne ruchy oraz utrudnione uczenie się, w wieku 11-12 lat uogólnione napady kloniczno-toniczne (kontrolowane przy zastosowaniu oksakarbamazepiny oraz lewetiracetamu), w wieku późniejszym atrofia mózdzku ataksja, dysmetria, oraz inne nieprawidłowości,	P1 nadal obserwowano zaburzenia mowy, stabilizacja w zakresie niepełnosprawności, DN przejściowa biegunka (podano loperamid oraz zastosowano dietę niskowęglowodanową) P2 dalsza progresja w zakresie objawów neurologicznych choroby, ciężka postać ataksji, oraz ciągłe pogarszanie się ogólnej sprawności (wskaźnik niepełnosprawności: 9-12-15-18), pojawiła się dysfagia, utrata zdolności mowy, unieruchomienie, badanie neurologiczne wskazało umiarkowaną postać dysmetrii oraz całkowitą oftalmoplegię. W wieku 11 lat pacjentka zmarła. DN przejściowa biegunka (podano loperamid oraz zastosowano dietę niskowęglowodanową) P3 początkowe pogorszenie się objawów choroby (oftalmoplegia oraz dysartria) a następnie ich stabilizacja, pacjent ma obecnie 18 lat i nadal przyjmuje miglustat DN przejściowa biegunka (podano loperamid oraz zastosowano dietę niskolaktozową)
Di Rocco 2012	P1: 6 lat P2: 4 lat	P1 Płeć: Żeńska Wiek: 7,5 lat P2 Płeć: Męska Wiek: 7 miesięcy	P1: 250 mg/dziennie P2: 250 mg/dziennie	P1 hepatosplenomegalia, żółtaczką, zwłóknienie wątroby, badanie fizykalne wykazało łagodną formę hypotonii. P2 hepatosplenomegalia, brak nieprawidłowości neurologicznych, prawidłowy rozwój psychoruchowy	P1 U pacjentki obserwowano prawidłowy rozwój psychomotoryczny. Nie zaobserwowano żadnych oznak upośledzenia neurologicznego. Jednakże pomimo stosowanego leczenia u pacjentki nadal obserwowano wystąpienie hepatosplenomegalii oraz wysoką aktywność chitotriazydazy. DN nie odnotowano P2 Po 4 latach pomimo stosowanego leczenia u pacjenta nadal obserwowano wystąpienie hepatosplenomegalii oraz wysoką aktywność chitotriazydazy. Nie obserwowano żadnych nieprawidłowości neurologicznych. DN nie odnotowano



Badanie	Czas leczenia	Charakterystyka pacjentów	Dawkowanie miglustatu	Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zarowski 2010	1,5 roku	Płeć: Męska Wiek: 9 lat	100 mg trzy razy dziennie	P z atakami katapleksji, postępującymi zaburzeniami ruchowymi oraz zaburzeniami funkcji poznawczych,	P Znacząca redukcja częstości zdarzeń katapleptycznych w okresie 3 pierwszych miesięcy leczenia. Po ok. 6 miesiącach przyjmowania leku nastąpiła całkowita redukcja epizodów katapleksji. Brak progresji objawów neurologicznych oraz ruchowych oraz splenomegalii w okresie 16 miesięcy. Zaobserwowano również nieznaczną poprawę w zakresie funkcji poznawczych i ruchowych. DN nie odnotowano

P – pacjent; DN – działania niepożądane; NZ – nie zdefiniowano;

– Skala Niepełnosprawności opisana przez Iturriaga i wsp. (2006):

A: wskaźnik sprawności poruszania się (1 normalne – 5 poruszanie się na wózku inwalidzkim)

M: wskaźnik sprawności wykonywania zadań manualnych (1 normalne – 4 wymaga pomocy przy wszystkich czynnościach)

L: wskaźnik sprawności mowy (1 normalne – 5 brak możliwości komunikowania się)

S: wskaźnik sprawności połykania (1 normalne – 4 żywienie za pomocą zgłębnika żołądkowego)

– kwestionariusz Child Behavior Checklist (CBCL) opisywany przez rodziców: szczegóły w Załączniku (podrozdział 12.3)

* MMSE – Mini Mental-State Examination



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Parametr	PSUR 20.10.07– 19.10.08
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■ ■ ■
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

Klasyfikacja układów narządowych	Zdarzenia pierwotne (przypadki)	Liczba działań niepożądanych	Przypadek (n)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Klasyfikacja układów narządowych	Zdarzenia pierwotne (przypadki)	Liczba działań niepożądanych	Przypadek (n)
[redacted]	1	1	[redacted]
[redacted]	1	1	[redacted]
[redacted]	1	1	[redacted]
[redacted]	1	1	[redacted]
[redacted]	1	1	[redacted]
[redacted]	1	1	[redacted]
[redacted]	1	1	[redacted]
[redacted]	1	1	[redacted]
[redacted]	1	1	[redacted]
[redacted]	1	1	[redacted]
[redacted]	1	1	[redacted]
[redacted]	1	1	[redacted]
[redacted]	1	1	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Parametr	PSUR 20.10.10– 19.10.11
----------	-------------------------



[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

[REDACTED]

Klasyfikacja układów narządowych	Łączna liczba zdarzeń (2002-2011)	Łączna liczba zdarzeń (20.10.10-30.10.11)	Przypadek (n) (20.10.2009 to 19.10.2011)
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]



Klasyfikacja układów narządowych	Łączna liczba zdarzeń (2002-2011)	Łączna liczba zdarzeń (20.10.10-30.10.11)	Przypadek (n) (20.10.2009 to 19.10.2011)
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]



10 PODSUMOWANIE

Analiza efektywności klinicznej miglustatu w dawce 200 mg na dzień, stosowanego 3 razy dziennie względem opieki standardowej w leczeniu postępujących objawów neurologicznych u młodocianych/dorosłych pacjentów oraz dziecięcych pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano jedno, eksperymentalne badanie kliniczne z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo miglustatu względem opieki standardowej w leczeniu młodocianych/dorosłych pacjentów oraz dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C. Jest to bardzo rzadka, postępująca

choroba neurodegeneracyjna, prowadząca do przedwczesnej śmierci.

Łącznie do grupy leczonej miglustatem przydzielono losowo 32 pacjentów, a do grupy opieki standardowej 9 pacjentów. Długość trwania leczenia wynosiła 12 miesięcy.

Skuteczność kliniczna

HSEM-a

Wśród pacjentów w wieku 12 lat lub starszych leczonych miglustatem obserwowano obniżenie (świadczące o poprawie) wartości HSEM-a, podczas gdy w grupie opieki standardowej zanotowano wzrost wartości HSEM-a. Różnice pomiędzy leczonymi grupami nie były istotne statystycznie ($p=0,091$).

Obniżenie wartości HSEM-a u pacjentów pediatrycznych było porównywalne do wyniku otrzymanego dla osób dorosłych.

Analiza w podgrupie pacjentów w wieku 12 lat lub starszych, którzy nie stosowali benzodiazepin, wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść leczenia miglustatem ($p=0,028$).

HSEM-β

Wzrost wartości HSEM-β obserwowano u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych, przy czym był on mniejszy w grupie stosującej miglustat niż w grupie leczonej standardowo. Różnicę pomiędzy obydwoema grupami nie była istotna statystycznie ($p=0,834$).

Zdolność połykania

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść miglustatu stwierdzono w 12. miesiącu dla połykania jednej trzeciej ciastka ($p=0,044$). Poprawę zdolności połykania innych substancji zanotowano u pacjentów aktywnie leczonych w porównaniu z grupą opieki standardowej, jednak różnice nie były istotne statystycznie.

Biorąc pod uwagę, że prawie wszyscy pacjenci pediatryczni byli w stanie bez trudu połykać wszystkie 4 substancje, nie oczekiwano poprawy tego parametru.

Ostrość słuchu

Prawie wszyscy pacjenci stosujący miglustat, którzy mieli prawidłową ostrość słuchu na wizycie początkowej, nie zgłaszali żadnych problemów ze słuchem na ostatniej wizycie. Podczas leczenia zaobserwowano poprawę u jednego pacjenta przyjmującego miglustat. W porównaniu z wizytą początkową, podczas ostatniego badania 2 z 9 pacjentów w grupie opieki standardowej miało nieprawidłowe wyniki.

Zdolność poruszania się

Na wizycie początkowej upośledzenie zdolności poruszania się było średnio poważniejsze u pacjentów zrandomizowanych do grupy miglustatu niż do grupy opieki standardowej. Wartość standardowego wskaźnika sprawności poruszania się wzrosła podczas 12 miesięcy trwania badania w obu leczonych grupach. Analiza danych z 12-ego miesiąca lub ostatnich dostępnych wartości wykazała różnicę pomiędzy grupami na korzyść leczenia miglustatem, aczkolwiek nie była ona istotna statystycznie ($p=0,052$).

Funkcje poznawcze

U pacjentów leczonych miglustatem stwierdzono średni wzrost wartości MMSE podczas 12 miesięcy trwania badania, natomiast u pacjentów z grupy opieki standardowej obserwowano średnie obniżenie wartości MMSE. Różnica średnich zmian pomiędzy obydwoema grupami, obliczona na podstawie dostępnych danych bez żadnych korekt, nie była istotna statystycznie. Iloraz szans wystąpienia wzrostu wartości MMSE o 2 punkty lub więcej u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych był statystycznie nieistotny.



Jakość życia

Jakość życia została oceniona za pomocą 2 kwestionariuszy: SF-36 (pacjenci ≥ 14 r.ż.) oraz CHQ-PF50 (pacjenci ≤ 13 r.ż.). W przypadku kwestionariusza SF-36 nie

wykazano znamiennej statystycznie różnic średnich zmian w liczbie punktów poszczególnych komponentów w skali SF-36 pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

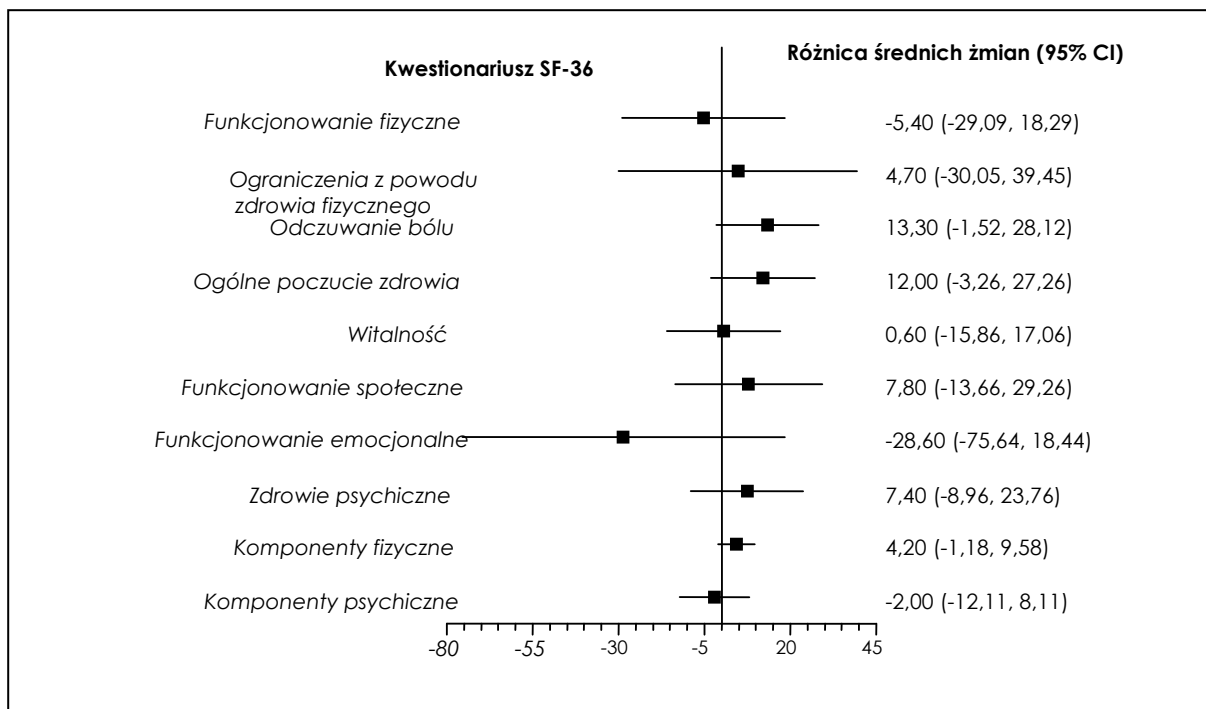
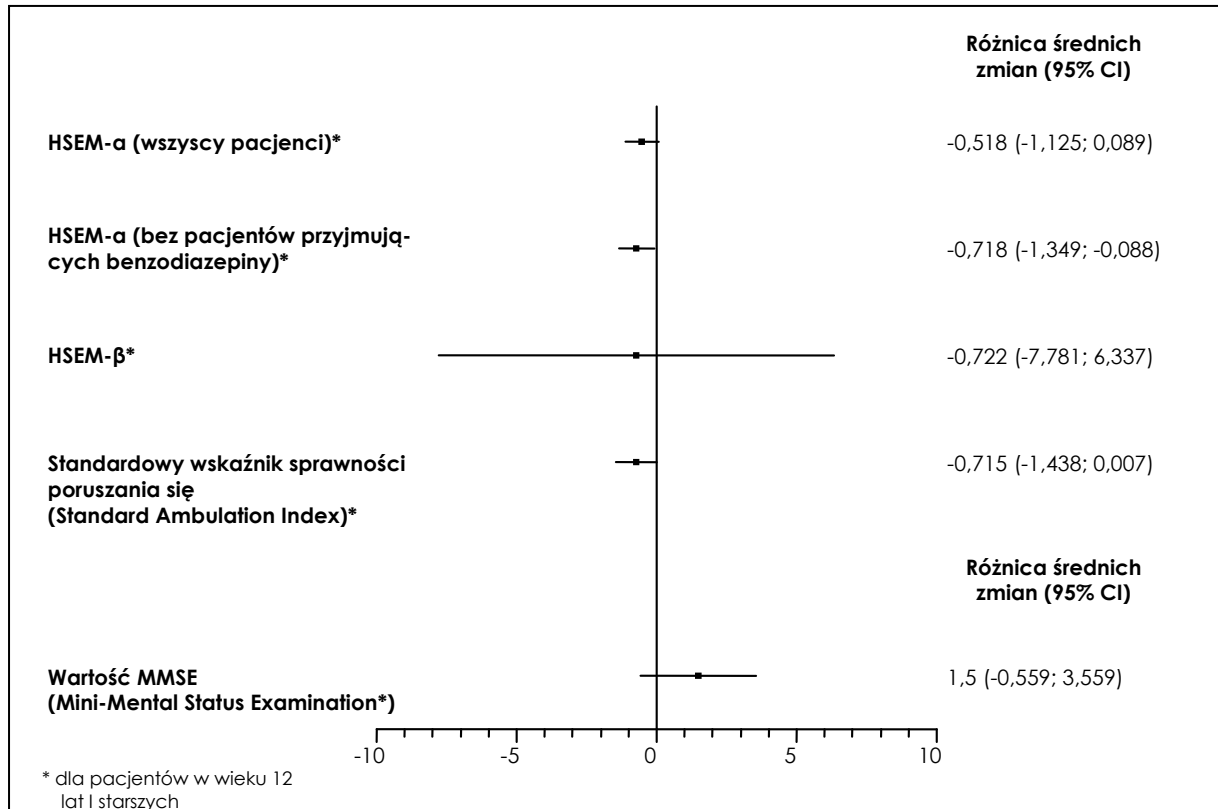




Tabela 107.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE z badań porównujących miglustat 200 mg (3 razy dziennie) vs. opieka standardowa (skuteczność kliniczna)

Liczba badań	Rodzaj badania	Jakość badania (metodologia)	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki 1,2,3,4	Wyniki		Jakość	Waga
						Względne	Bezwzględne		
Punkt końcowy: HSEM-a									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona #	nie dotyczy	niewielkie ^	**	Średnia różnica leczenia: -0,518 (95% CI: -1,125; 0,089) -0,718 (95% CI: -1,349; -0,088)	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: HSEM-β									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona #	nie dotyczy	niewielkie ^	**	Średnia różnica leczenia: -0,722 (95% CI: -7,781; 6,337)	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Zdolność połykania									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona #	nie dotyczy	niewielkie ^	1**	-	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Ostrość słuchu									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona #	nie dotyczy	niewielkie ^	1	-	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Zdolność poruszania się									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona #	nie dotyczy	niewielkie ^	-	Standardowy wskaźnik zdolności poruszania się Średnia różnica	-	średnia	ważne



						leczenia: -0,715 (95% CI: -1,438; 0,007)			
Punkt końcowy: Funkcje poznawcze									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona #	nie dotyczy	niewielkie ^	**	Mini-Mental Status Examination Różnica średnich zmian: 1,5 (95% CI: -0,559; 3,559) OR = 4,81 (95% CI: 0,63; 56,33)	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: jakość życia wg kwestionariusza SF-36									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona #	nie dotyczy	niewielkie ^	-	SF-36 Różnica średnich zmian: Funkcjonowanie fizyczne: -5,4 (-29,09; 18,29) Ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego: 4,7 (-30,05; 39,45) Odczuwanie bólu: 13,3 (-1,52; 28,12) Ogólne poczucie zdrowia 12 (-3,26; 27,26) Witalność 0,6 (-15,86; 17,06) Funkcjonowanie społeczne: 7,8 (-13,66; 29,26) Funkcjonowanie emocjonalne: -28,6 (-75,64; 18,44) Zdrowie psychiczne: 7,4 (-8,96; 23,76) Komponenty fizyczne:	-	średnia	krytyczna



						4,2 (-1,18; 9,58)			
						Komponenty psychiczne:			
						-2 (-12,11; 8,11)			

- 1 – nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych;
- 2 – silny związek między interwencją a punktem końcowym;
- 3 – duże prawdopodobieństwo, że część badania nie została opublikowana;
- 4 – wykazanie zależności efektu od dawki;
- # brak podwójnego zaślepienia;
- ^ zbyt mała liczebność grupy;
- * obliczono metodą Peto;
- ** brak analizy ITT.

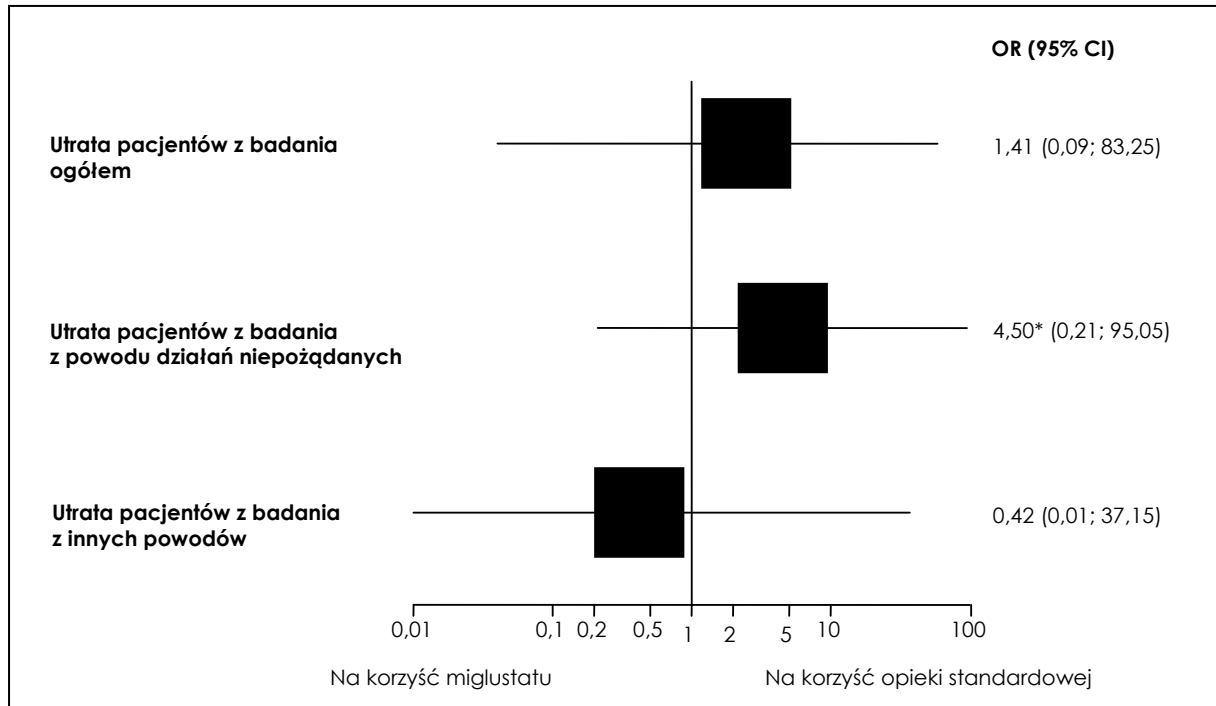


Bezpieczeństwo

Utrata pacjentów z badania

Utrata pacjentów ogółem z badania *Patterson 2007* w grupie osób w wieku 12 lat lub starszych była niska przez cały czas trwania badania. Różnica pod względem szansy utraty pacjenta pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi nie jest istotna statystycznie. Obliczony iloraz szans utraty pacjenta z badania jest nieistotny statystycznie zarówno w przypadku rozpatrywania utraty

pacjentów ogółem, ze względu na działania niepożądane jak i utraty pacjentów z innych powodów. W grupie pacjentów młodszych niż 12 lat, odsetek osób rezygnujących z badania był zbliżony do odsetka otrzymanego wśród osób starszych niż 12 lat (16,6% vs. 15%). W czasie trwania badania *Patterson 2007* nie odnotowano żadnych zgonów.



*obliczono metodą Peto



Tabela 108.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE z badań porównujących miglustat 200 mg (3 razy dziennie) vs. opieka standardowa (bezpieczeństwo)

Liczba badań	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki 1,2,3,4	Wyniki		Jakość	Waga
						Względne	Bezwzględne		
Punkt końcowy: Utrata pacjentów z badania ogółem									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 1,41 (0,09; 83,25)	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 4,50 (0,21; 95,05)*	-	średnia	krytyczne
Punkt końcowy: Utrata pacjentów z badania z innych powodów									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 0,42 (0,01; 37,15)	-	średnia	ważne

1 – nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych;

2 – silny związek między interwencją a punktem końcowym;

3 – duże prawdopodobieństwo, że część badania nie została opublikowana;

4 – wykazanie zależności efektu od dawki;

brak podwójnego zaślepienia;

^ zbyt mała liczebność grupy;

* obliczono metodą Peto;

** brak analizy ITT.



Poważne działania niepożądane

Mimo, iż poważne działania niepożądane wystąpiły jedynie w grupie z miglustatem (dane dla grupy osób powyżej 12 roku życia), obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych jest nieistotny statystycznie. W grupie pacjentów pediatrycznych odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane, był około 10% wyższy niż wśród osób powyżej 12 lat. Jednak autorzy publikacji *Patterson 2007* podkreślili, iż poważne działania niepożądane, które wystąpiły u młodszych pacjentów nie były związane z podjętym leczeniem miglustatem.

Działania niepożądane

Najczęstszymi (65% lub więcej) działaniami niepożądanymi zamieszczonymi w publikacji *Patterson 2007* dla grupy osób przyjmujących miglustat były zaburzenia dotyczące układu żołądkowo – jelitowego a także metabolizmu i odżywiania. W grupie objętej opieką standardową działania niepożądane najczęściej (44% dla zdarzenia) dotyczyły układu żołądkowo – jelitowego oraz układu nerwowego. U pacjentów młodszych niż 12 lat, nieprawidłowości w czasie leczenia najczęściej miały charakter ogólny bądź dotyczyły układu żołądkowo - jelitowego.

Zaburzenia układu żołądkowo - jelitowego

W grupie zaburzeń żołądkowo – jelitowych najczęstszymi zdarzeniami występującymi w grupie miglustatu były: biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów oraz ból brzucha. Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia wymienionych zdarzeń jest istotny statystycznie jedynie w przypadku wzdęć z oddawaniem wiatrów oraz bólu brzucha. Poza tym, istotność statystyczną uzyskano także dla ilorazu szans wystąpienia nudności. Dla wszystkich zdarzeń zaliczonych do niniejszej grupy, prawdopodobieństwo ich wystąpienia jest wyższe w grupie osób przyjmujących miglustat, niż wśród osób objętych opieką standardową. W przypadku pacjentów pediatrycznych, najczęstszym działaniem niepożądanym dotyczącym układu żołądkowo – jelitowego była biegunka (67%).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zgodnie z danymi z badania *Patterson 2007* do grupy zaburzeń metabolizmu i odżywiania zaliczono obniżenie masy ciała oraz zmniejszenie apetytu. Odsetek pacjentów powyżej 12 roku życia, u których doszło do obniżenia masy ciała, był wyższy w grupie miglustatu (65%) niż w grupie objętej opieką standardową, gdzie nie odno-

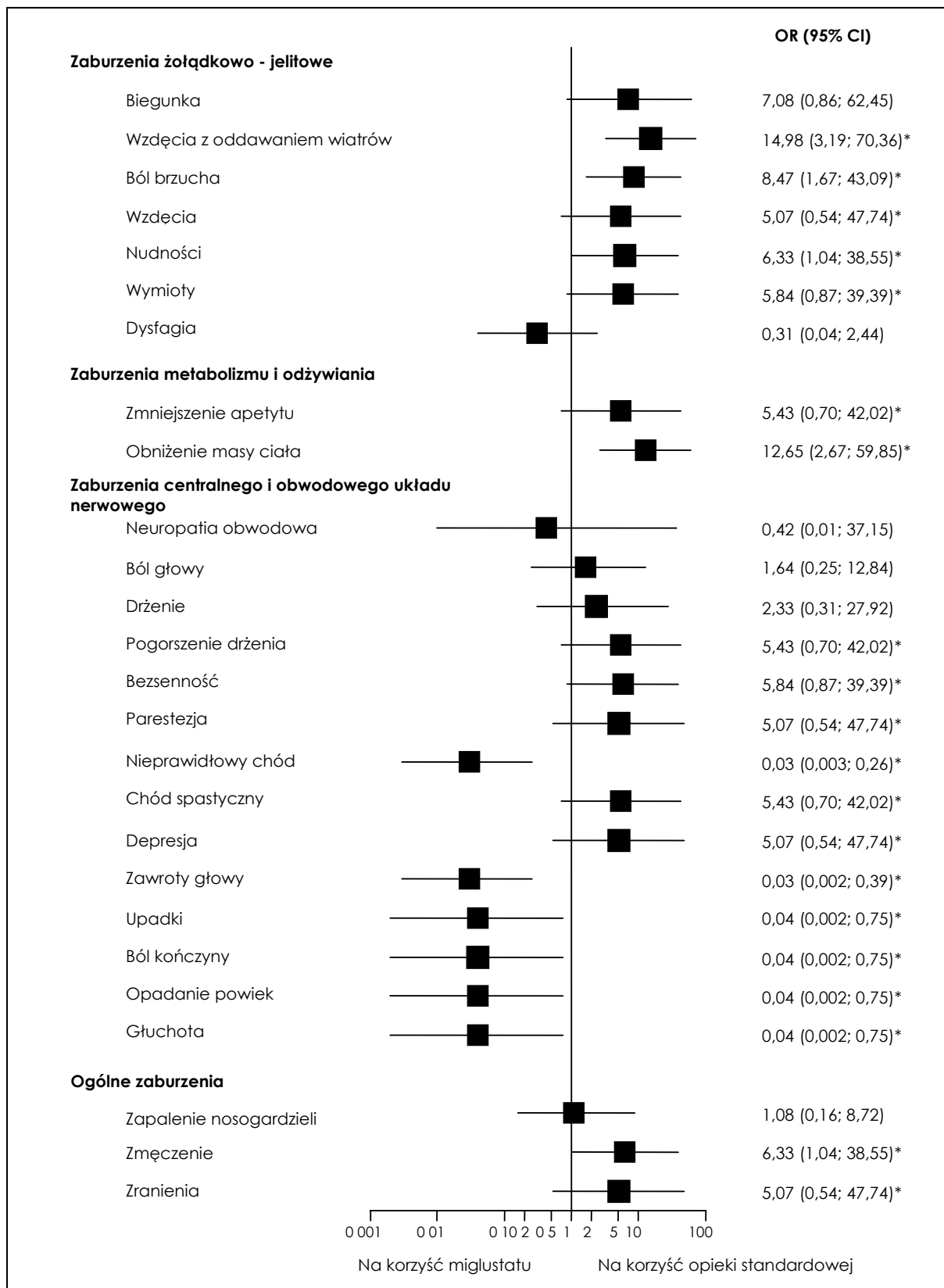
towano takiego zjawiska u żadnego z pacjentów. Obliczony iloraz szans wystąpienia obniżenia masy ciała jest statystycznie istotny. Szansa wystąpienia obniżenia masy ciała przyjmując miglustat jest 12 razy wyższa niż w przypadku, gdy stosowana jest standardowa opieka. U osób poniżej 12 roku życia, do obniżenia masy ciała doszło u ¼ pacjentów.

Zaburzenia centralnego i obwodowego układu nerwowego

U pacjentów w wieku 12 lat lub starszych najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w grupie miglustatu były: ból głowy (45%) i drżenie (40%). W grupie z opieką standardową najczęściej występującym działaniem niepożądanym był nieprawidłowy chód (44% przypadków). Obliczony iloraz szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń jest istotny statystycznie w przypadku: nieprawidłowego chodu, zawrotów głowy, upadków, bólu kończyny, opadania powiek oraz głuchoty. W przypadku nieprawidłowego chodu oraz zawrotów głowy **OR** wynosi **0,03 (95% CI: 0,003; 0,26)**. Dla utrzymywania równowagi, bólu kończyny, opadania powiek oraz głuchoty iloraz szans występowania tych zdarzeń wynosi **0,04 (95% CI: 0,002; 0,75)**. Zaprezentowane powyżej wyniki są istotne statystycznie na korzyść miglustatu. Co ważne, w badaniu *Patterson 2007* odnotowano przypadki neuropatii obwodowej, jednak iloraz szans jej wystąpienia jest nieistotny statystycznie. W grupie pacjentów pediatrycznych zaburzenie chodu było najczęstszym działaniem niepożądanym (33% przypadków). Ponadto u 25% osób wystąpiły ataksja oraz hiperrefleksja.

Ogólne zaburzenia

Najczęstszym zdarzeniem w kategorii zaburzeń ogólnych w obu grupach terapeutycznych u pacjentów powyżej 12 lat było zapalenie nosogardzieli, które wystąpiło u 35% pacjentów w grupie miglustatu i u 33% osób objętych opieką standardową. Obliczony iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego jest nieistotny statystycznie. W grupie miglustatu, tak samo często jak zapalenie nosogardzieli występowało zmęczenie. Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia zmęczenia jest istotny statystycznie na korzyść opieki standardowej. W przypadku pacjentów pediatrycznych najczęstszym działaniem niepożądanym w tej klasie było uczucie zmęczenia (42% przypadków). Częstotliwość występowania pozostałych zdarzeń była do siebie zbliżona.



*obliczono metodą Peto



Tabela 109.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE, z badań porównujących miglustat 200 mg (3 razy dziennie) vs. standardowa opieka (bezpieczeństwo) – c.d.

Liczba badań:	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki 1,2,3,4	Wyniki		Jakość	Waga
						Względne	Bezwzględne		
SOC: Zaburzenia układu żołądkowo - jelitowego									
Punkt końcowy: Biegunka									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 7,08 (0,86; 62,45)	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Wzdęcia z oddawaniem wiatrów									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	2	OR = 14,98 (3,19; 70,36)*	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Ból brzucha									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	2	OR = 8,47 (1,67; 43,09)*	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Wzdęcia									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 5,43 (0,70; 42,02)*	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Nudności									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 6,33 (1,04; 38,55)*	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Wymioty									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 5,84 (3,19; 70,36)*	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Dysfagia									



Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 0,31 (0,04; 2,44)	-	średnia	ważne
SOC: Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
Punkt końcowy: Zmniejszenie apetytu									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 5,43 (0,70; 42,02)*	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Obniżenie masy ciała									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	2	OR = 12,65 (2,67; 59,85)*	-	średnia	ważne
SOC: Zaburzenia centralnego i obwodowego układu nerwowego									
Punkt końcowy: Neuropatia obwodowa									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 0,42 (0,01; 37,15)	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Ból głowy									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 1,64 (0,25; 12,84)	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Drżenie									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 2,33 (0,31; 27,92)	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Pogorszenie drżenia									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 5,43 (0,70; 42,02)*	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Bezsenność									



Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 5,84 (0,87; 39,39)*	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Parestezja									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 5,07 (0,54; 47,74)*	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Chód spastyczny									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 5,43 (0,70; 42,02)*	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Nieprawidłowy chód									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 0,03 (0,003; 0,26)*	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Depresja									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 5,07 (0,54; 47,74)*	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Zawroty głowy									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 0,03 (0,002; 0,39)*	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Upadki									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 0,04 (0,002; 0,75)*	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Ból kończyny									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 0,04 (0,002; 0,75)*	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Opadanie powiek									



Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 0,04 (0,002; 0,75)*	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Głuchota									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 0,04 (0,002; 0,75)*	-	średnia	ważne
Ogólne zaburzenia									
Punkt końcowy: Zapalenie nosogardzieli									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 1,08 (0,16; 8,72)	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Zmęczenie									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	2	OR = 6,33 (1,04; 38,55)*	-	średnia	ważne
Punkt końcowy: Zranienia									
Patterson 2007	z randomizacją (II A)	ograniczona#	nie dotyczy	niewielkie ^	-	OR = 5,07 (0,54; 47,74)*	-	średnia	ważne

1 – nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych;

2 – silny związek między interwencją a punktem końcowym;

3 – duże prawdopodobieństwo, że część badania nie została opublikowana;

4 – wykazanie zależności efektu od dawki;

brak podwójnego zaślepienia;

^ zbyt mała liczebność grupy;

* obliczono metodą Peto;

** brak analizy ITT.



11 WNIOSKI

11.1 Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badanie RCT

Po 12 miesiącach leczenia miglustatem w dawce 200 mg (trzy razy dziennie) stwierdzono wzrost wartości HSEM-a, podczas gdy w grupie opieki standardowej obserwowano średnią zmianę w kierunku jej pogorszenia. Wyniki dodatkowej analizy dla podgrupy pacjentów z wyłączeniem osób stosujących benzodiazepiny były istotne na korzyść leczenia miglustatem. Po 12 miesiącach u dzieci zanotowano poprawę prędkości HSEM zbliżoną do tej uzyskanej dla pacjentów dorosłych. Powyższe wyniki mogą być interpretowane jako spowolnienie progresji choroby w porównaniu do pacjentów nieleczonych.

Porównanie miglustatu z opieką standardową wykazało, że omawiany lek może poprawić zdolność połykania. Ogólnie poprawę zdolności połykania obserwowano u większej liczby młodościanych/dorosłych pacjentów przyjmujących miglustat niż nieotrzymujących leczenia. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami stwierdzono w przypadku połykania jednej trzeciej ciastka. Wyniki te są znaczące w kontekście schorzenia neurologicznego, w którym dysfagia niezmiennie postępuje.

Ostrość słuchu pozostała niezmienną u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych leczonych miglustatem w porównaniu z grupą objętą opieką standardową. Jednak dane dotyczące tego punktu końcowego nie są znaczące.

Niewielki wzrost wartości standardowego wskaźnik sprawności poruszania się (tj. pogorszenie zdolności poruszania się) obserwowano podczas 12-miesięcznego okresu w obu analizowanych grupach, aczkolwiek wzrost ten był mniejszy u pacjentów przyjmujących miglustat niż w grupie leczonej standardowo, co można interpretować jako spowolnienie upośledzenia poruszania się w grupie aktywnie leczonej.

Wzrost średniej wartości MMSE o 1,2 punktu zanotowano u pacjentów z NP-C leczonych miglustatem przez okres 12 miesięcy, natomiast w grupie opieki standardowej obniżenie tej wartości (-0,3 punktu). Zmiana o 2 lub więcej punktów była uznawana przez autorów badania RCT za istotną klinicznie. Więcej pacjentów stosujących miglustat niż pacjentów leczonych standardowo uzyskało wzrost wyniku całkowitego MMSE o 2 lub więcej punktów.

W badaniu *Patterson 2007* wykazano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych leczonych miglustatem były zaburzenia ze strony układu żołądkowo – jelitowego oraz centralnego i obwodowego układu nerwowego. Terapia miglustatem jest związana z częstym występowaniem biegunki, wzdęć z oddawaniem wiatrów, bólu brzucha i obniżenia masy ciała. W przeprowadzonych analizach, ilorazy szans wystąpie-



nia wzdęć, bólu brzucha oraz obniżenia masy ciała były wyższe u pacjentów stosujących miglustat niż u pacjentów objętych opieką standardową. Obliczone metodą Peto ilorazy szans wskazują na nieistotnie rzadsze występowanie zawrotów głowy, upadków, bólu w kończynach, opadania powiek oraz głuchoty w grupie pacjentów przyjmujących miglustat. Dane z badania wskazują, że stosowaniem miglustatu jest związane z drżeniem lub pogorszeniem już występującego drżenia, a także z częstszym występowaniem bólów głowy.

Najczęstsze działania niepożądane w grupie pacjentów pediatrycznych to biegunka i zmęczenie. Zaburzenia żołądkowo – jelitowe były zgłaszane rzadziej u dzieci niż u pacjentów dorosłych. Ogólnie, profil działań niepożądanych był porównywalny dla pacjentów pediatrycznych, młodocianych oraz dorosłych.

Wystąpiła niewielka liczba rezygnacji pacjentów z udziału w badaniu i nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami pod tym względem.

Podsumowując, uzyskane wyniki potwierdzają, że miglustat w dawce 200 mg podawany trzy razy dziennie poprawia lub stabilizuje poszczególne ważne markery choroby NP-C, co jest niezmiernie istotne w kontekście schorzenia neurodegeneracyjnego, które jest wyniszczające, postępujące i prowadzi nieuchronnie do śmierci.

11.2 Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa

W randomizowanych próbach klinicznych działania niepożądane dotyczyły głównie zaburzeń układu żołądkowo – jelitowego, metabolizmu i odżywiania, oraz centralnego i obwodowego układu nerwowego. Wśród tych trzech klas najczęściej odnotowywano biegunkę, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, ból brzucha, zaburzenia układu mięśniowo – szkieletowego i tkanki łącznej, drżenie oraz obniżenie masy ciała. Sytuacja w badaniach obserwacyjnych była podobna do stanu w badaniach RCT. Natomiast, w 40% przypadków w badaniu obserwacyjnym *Pastores 2005* stwierdzono występowanie parestezji, której nie odnotowano podczas żadnego z opisanych badań z randomizacją. Zaburzenia układu mięśniowo – szkieletowego oraz tkanki łącznej ze względu na fakt, iż są one typowe dla przebiegu choroby Gauchera, mogły nie być wynikiem działania miglustatu.

[Redacted text block]



Wyniki dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji leczenia z badania *Patterson 2007* są zgodne z wynikami uzyskanymi u pacjentów z chorobą Gauchera. Pomimo faktu, iż leczenie miglustatem jest związane z nietolerancją ze strony układu żołądkowo – jelitowego oraz utratą masy ciała, a także może powodować drżenie lub pogorszenie wcześniej występującego drżenia, stosunek zysku do ryzyka jest korzystny dla analizowanego leku.



12 OGRANICZENIA

Analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa oparto na jednej, randomizowanej próbie klinicznej z grupami równoległymi (*Patterson 2007*) w której oceniano efektywność kliniczną miglustatu w leczeniu pacjentów w wieku powyżej 12 roku życia z chorobą NP-C. Dodatkowo, uwzględniono grupę dzieci w wieku do 4 do 11 lat. Badanie to nie zostało zaślepione, co obniża jego wiarygodność. Jednakże, decyzja o przeprowadzeniu badania typu *open-label* brała pod uwagę ograniczenia etyczne związane z podawaniem placebo populacji pacjentów, u których często występują problemy z połykaniem.

Głównym ograniczeniem badania była wielkość jego populacji. 20 dorosłych/młodocianych pacjentów przydzielono losowo do grupy stosującej miglustat a 9 pacjentów do grupy otrzymującej opiekę standardową. Uważa się, że jest to względnie mała liczba pacjentów, pozwalająca na ekstrapolowanie wyników otrzymanych dla tej grupy na populację generalną oraz wyciąganie rzetelnych wniosków. Jednakże, trzeba brać pod uwagę, że było to podyktowane faktem, iż choroba Niemann-Picka typu C jest bardzo rzadkim schorzeniem, z bardzo niską chorobowością i zapadalnością. Ze względu na to, że liczba pacjentów w badaniu RCT była niewielka, dodatkowe wyniki stosowania miglustatu u 66 pacjentów z NP-C (*Pineda 2009b*, *Pineda 2010*) oraz 20 dzieci z NP-C (*Heron 20102*) (oba badania retrospektywne) zostały przedstawione w dyskusji rozdziale: efektywność praktyczna. Kolejnym istotnym ograniczeniem, które należy uwzględnić interpretując wyniki próby klinicznej jest znaczna heterogeniczność w zakresie nasilenia oraz występowania cech wyjściowych analizowanej populacji pomiędzy grupą chorych leczonych miglustatem a grupą przyjmującą opiekę standardową.

W badaniu *Patterson 2007* za pierwszorzędowy punkt końcowy uznano poziomy ruch sakkadowy gałek ocznych. SEM są szybkimi ruchami oczu kontrolowanymi wolą (w tym inicjacja sakady, jej prędkość i zakres), które są kluczowe dla prawidłowej zmiany skupienia wzroku z jednego obiektu na inny, w zakresie pola widzenia. Nieprawidłowe ruchy SEM można określić ilościowo [1, 2, 3] i są one typowe dla wczesnych objawów NP-C, co związane jest z upośledzeniem funkcji pnia mózgu.

Podczas naturalnego przebiegu NP-C, pogorszenie SEM nieustannie postępuje w kierunku nadjądrowego porażenia spojrzenia, przyczyniając się wyraźnie do słabej percepcji wzrokowej i utrudnienia uczenia się, obserwowanych w tych schorzeniach. Badania wskazują, że uszkodzenie pionowych ruchów SEM występuje wcześniej od poziomych [3]. W momencie diagnozy, pionowe ruchy SEM są zazwyczaj już mocno upośledzone i często występuje porażenie spojrzenia ku górze, tak jak to było w przypadku pacjentów włączonych do badania *Patterson 2007*. Uzasadnione jest założenie, że poprawa wartości HSEM-a lub redukcja stop-



nia jego upośledzenia może służyć jako marker skuteczności leczenia. Jednakże nie jest do końca jasne, czy zmiana ta przełoży się na istotną klinicznie korzyść dla pacjentów.

W przypadku punktów końcowych skuteczności klinicznej analiza ITT nie została zastosowana. Analiza HSEM u pacjentów, którzy nie stosowali benzodiazepin jest ograniczona ze względu na małą liczbę pacjentów w obu leczonych grupach.

Dane dotyczące pacjentów pediatrycznych są niewielkie. W tej grupie pacjentów wyniki HSEM- β , zdolności połykania, ostrości słuchu nie zostały zaprezentowane. Podczas analizy HSEM-a, wyniki dla grupy dzieci porównano z wynikami osób w wieku 12 lat lub starszych za pomocą statystyk opisowych. Nie ma danych związanych ze stosowaniem miglustatu u pacjentów poniżej 4 roku życia, gdyż do badania włączono wyłącznie dzieci w wieku między 4 a 11 lat.

Jednym z ograniczeń był brak istotnych klinicznie punktów końcowych.

Nie zaobserwowano poważniejszych ograniczeń odnośnie analizy bezpieczeństwa. Wskaźnik utraty pacjentów z badania był względnie niski.



13 DYSKUSJA

13.1 Wyszukiwanie

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznych wykonanego niezależnie przez 2 analityków odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (*Patterson 2007*), spełniające kryteria włączenia do części głównej analizy.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących problemu zdrowotnego, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych, z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Co więcej, nie użyto limitów dotyczących typu publikacji, co pozwoliło na identyfikację badań wtórnych oraz obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje na temat efektywności praktycznej i bezpieczeństwa interwencji w długim okresie obserwacyjnym.

W celu odnalezienia dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, przeszukano piśmiennictwo zidentyfikowanych doniesień naukowych (artykułów poglądowych, przeglądów systematycznych, meta-analiz i in. dostępnych danych prezentowanych w medycznych serwisach internetowych). Autorzy raportu rozważyli możliwość wystąpienia błędu publikacji. Starano się zminimalizować ten błąd poprzez rozszerzone wyszukiwanie, również o badania niepublikowane.

W wyniku wyszukiwania (październik 2012 r.) odnaleziono doniesienie z dwunasto miesięcznej fazy *extension* (*Wraith 2010, Patterson 2010*) badania *Patterson 2007*. Publikacja *Wraith 2010* uwzględniła pacjentów powyżej 12 roku życia, natomiast *Patterson 2010* dotyczyła pacjentów pediatrycznych (pomiędzy 4 a 11 rokiem życia). Odnalezione publikacje włączono do rozdziału dotyczącego efektywności klinicznej miglustatu.

Dodatkowo w ramach oceny efektywności praktycznej analizowanej interwencji w ocenianym wskazaniu zaprezentowano dane pochodzące z retrospektywnych, wielośrodkowych, kohortowych (*Pineda 2009a, Pineda 2010, Heron 2012*), których celem była ocena efektywności praktycznej.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania miglustatu prezentowane w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa prezentowano również o inne rejestrowane wskazanie do stosowania leku tj. dla populacji pacjentów z chorobą Gauchera na podstawie badań RCT oraz badań obserwacyjnych. Dodatkowo zaprezentowano wyniki z mniej wiarygodnych doniesień naukowych dotyczących stosowania miglustatu w analizowanym wskazaniu tym; badań obserwacyjnych, opisów przypadków a także danych prezentowanych w Okresowych Raportach dotyczących Bezpieczeństwa Leku (PSUR)



13.2 Wybór komparatora

Zgodnie z Wytycznymi AOTM, odnośnie oceny technologii medycznych (HTA) analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów [3].

Wybranie aktywnego komparatora dla miglustatu nie jest możliwe, gdyż brak jest specyficznego leczenia farmakologicznego choroby NP-C. Obecne leczenie jest jedynie paliatywne. Wiele objawów choroby Niemann-Picka typu C może być kontrolowanych lub łagodzonych przez leki i terapie wspomagające. Podczas gdy leki antyepileptyczne lub antydepresanty mogą pomóc w poprawie niektórych objawów choroby, substancje te nie mają wpływu na progresję choroby czy długoterminowe efekty zdrowotne. Terapie wymierzone w chorobę takie jak próby wykorzystania leków obniżających poziom cholesterolu lub przeszczepy szpiku kostnego, jak dotąd nie wykazały pozytywnych efektów modyfikujących przebieg choroby. Opieka standardowa była jedynym istniejącym komparatorem dla miglustatu.

W wybranej publikacji miglustat porównywano względem opieki standardowej, na którą składały się farmakoterapia, terapia fizykalna, mowy i zajęciowa zalecane w zaakceptowanych wskazaniach poszczególnym pacjentom przez jej/jego pediatrę pierwszego kontaktu lub neurologa.

13.3 Subpopulacje

Autorzy raportu zdecydowali się wykonać analizę w podgrupie osób dorosłych oraz dzieci z chorobą Niemann-Picka typu C. Możliwe było przeprowadzenie analizy dla dzieci w wieku od 4 do 11 lat oraz dla młodzieży/osób dorosłych w wieku 12 lat lub starszych. Dodatkową ocenę HSEM-a przeprowadzono dla dorosłych pacjentów, którzy nie stosowali leków z grupy benzodiazepin (o których wiadomo, że zaburzają SEM).



13.4 Wiarygodność wewnętrzna

Włączone badanie jest pierwotną, eksperymentalną, wielośrodkową, randomizowaną próbą kliniczną. Zgodnie z klasyfikacją AOTM należy do podgrupy IIA. Badanie charakteryzuje wysoka wiarygodność. Otrzymało ono 3 na 5 możliwych punktów w skali Jadad. Badanie *Patterson 2007* jest próbą kliniczną typu *open-label*, gdzie zaślepienie zostały osoby oceniające wyniki. Metoda randomizacji została opisana, a proces przeprowadzony prawidłowo. Schemat randomizacji został zaprojektowany przy pomocy bloku o wielkości 6, bez stratyfikacji. Podano opis wycofań i rezygnacji pacjentów z badania. Zasada *intention-to-treat* (ITT) została zastosowana tylko przy analizie bezpieczeństwa, lecz nie przy analizie punktów końcowych skuteczności klinicznej.

13.5 Wiarygodność zewnętrzna, odniesienie

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów.

Do badania *Patterson 2007* zostały włączone dzieci, osoby młode oraz pacjenci dorośli z chorobą Niemann-Picka typu C. Populacja ta była zgodna z populacją określoną w zarejestrowanym wskazaniu. Ponadto, odpowiada wybranej populacji określonej w projekcie programu lekowego "Leczenie choroby Niemann-Picka typu C z wykorzystaniem produktu leczniczego miglustat"[oraz zgodna z projektem programu lekowego. Należy wziąć pod uwagę, iż w przypadku pacjentów pediatrycznych do badania włączano jedynie dzieci w wieku od 4 do 11 lat. Nie ma informacji dotyczących pacjentów poniżej 4 roku życia. Zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia nie wpływają na możliwość odniesienia do praktyki klinicznej wyników otrzymanych dla włączonej populacji. Należy brać pod uwagę, że badana populacja była ograniczona pod względem wielkości, jednakże było to podyktowane specyfiką choroby (ultra-rzadki charakter choroby, niska chorobowość i zapadalność).

Dawkowanie miglustatu (200 mg, trzy razy dziennie) było zgodne ze wskazaniem dla leku. Czas trwania badania wynosił 12 miesięcy, a skuteczność leczenia oceniano regularnie. Taki okres obserwacyjny został uznany za odpowiedni dla prawidłowej oceny skuteczności klinicznej analizowanej interwencji.



13.6 Całkowity profil bezpieczeństwa

Wyniki uzyskane z oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie danych z randomizowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C, a także wyniki uzyskane z innych badań klinicznych oraz danych prezentowanych w PSUR-ach dotyczącego populacji pacjentów z chorobą Gauchera (typ I i typ III) są do siebie zbliżone.

W badaniu *Patterson 2007* widocznym jest, iż większość działań niepożądanych zdaje się częściej występować u osób zażywających miglustat niż w grupie objętej opieką standardową. Jednak, należy zaznaczyć, iż dla większości tych zdarzeń iloraz szans ich wystąpienia jest nieistotny statystycznie. Najczęściej terapii miglustatem towarzyszyły działania niepożądane dotyczące układu żołądkowo - jelitowego, obniżenie masy ciała oraz zaburzenia neurologiczne. Spadek masy ciała był szczególnie widoczny w pierwszych tygodniach leczenia miglustatem i zazwyczaj ustępował z czasem.

Ponieważ, zaburzenia układu żołądkowo – jelitowego (biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, itd.) można skutecznie leczyć za pomocą szeregu preparatów (np. loperamidu), a w niektórych przypadkach nawet ulegają spontanicznej redukcji, potencjalny problem stanowią zaburzenia natury neurologicznej. W czasie leczenia, u pacjentów pojawiły się bóle głowy, drżenie oraz pogorszenie się drżenia obecnego przed rozpoczęciem przyjmowania leku. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym dotyczącym układu nerwowego była neuropatia obwodowa.

Zdarzenie to wystąpiło zarówno w badaniu *Patterson 2007* jak i podczas badań klinicznych na pacjentach z chorobą Gauchera, gdzie w jednym przypadku było ono przyczyną rezygnacji z kontynuowania leczenia (*Elstein 2004, Cox 2000*) oraz w jedynym badaniu obserwacyjnym dotyczącym bezpieczeństwa leczenia miglustatem u pacjentów z chorobą NP-C. W odniesieniu do faktów przedstawionych w *Scientific Discussion for Zavesca* zamieszczonej na stronach EMA [1], może istnieć związek pomiędzy działaniem miglustatu a występowaniem zaburzeń neurologicznych (np. drżenie lub neuropatia obwodowa). W takiej sytuacji, prawdopodobieństwo niekorzystnego wpływu miglustatu na funkcje mózgu nie może zostać wykluczone. Dlatego też, zgodnie z zaleceniami z ChPL dla preparatu Zavesca® (miglustat), wszyscy pacjenci powinni podlegać wstępnym i okresowym badaniom neurologicznym. Szczególnie osoby, dla których odnotowano niepokojące objawy neurologiczne (np. drętwienie, mrowienie), powinny podlegać ostrożnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka płynącego ze stosowanej terapii.

W drugim dokumencie EMA podano, iż leczeniu miglustatem współtowarzyszy również ma-
łopłytkowość [2].



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu *Patterson 2007* przedstawiono zebrane dane dla subpopulacji pacjentów pediatrycznych. Ponadto, można przyjąć, iż przedstawione w publikacji *Schiffmann 2008* dane także odnoszą się do populacji pacjentów pediatrycznych, jednak część tych pacjentów było już młodocianych. W próbie klinicznej *Patterson 2007* odsetek rezygnacji z kontynuowania leczenia w grupie dzieci był porównywalny do odsetka w grupie osób dorosłych. Również profil działań niepożądanych był podobny między obiema grupami wiekowymi, z tym że wśród dzieci odnotowano więcej poważnych działań niepożądanych oraz nie stwierdzono żadnych, z powszechnie obecnych w grupie osób dorosłych, zaburzeń dotyczących układu nerwowego. Z drugiej strony, w badaniu *Schiffmann 2008* drżenie było drugim najczęściej odnotowywanym działaniem niepożądanym.

Opierając się na zgromadzonych informacjach można twierdzić, iż profil bezpieczeństwa terapii miglustatem u pacjentów (dzieci, młodzieży i dorosłych) z chorobą NP-C jest akceptowalny.

13.7 Dyskusja z innymi przeglądami

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych, nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych lub raportów HTA oceniających skuteczność i bezpieczeństwo miglustatu w leczeniu pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C.



14 EFEKTYWNOŚĆ PRAKTYCZNA

W celu odnalezienia badań dotyczących efektywności praktycznej leczenia miglustatem przeszukano bazy informacji medycznych, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła. Pozwoliło to na odnalezienie 2 międzynarodowych retrospektywnych badań z udziałem osób z chorobą NP-C: *Pineda 2009b*, *Pineda 2010 (Survey I; Survey II oraz Heron 2012)*. Ponadto, dla pełnego przedstawienia danych dla retrospektywnego badania (*Pineda 2009b*) postanowiono przedstawić dodatkowo dane zawarte w raporcie końcowym dla tego badania, który został udostępniony przez firmę *Actelion Pharma Polska Sp z o. o.*

14.1.1 *Pineda 2009 b*

Publikacja *Pineda 2009b (Survey I)* dotyczy międzynarodowego, wieloośrodkowego, retrospektywnego, kohortowego badania klinicznego przeprowadzonego w 25 wybranych specjalistycznych ośrodkach na terenie Australii, Belgii, Brazylii, Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii, Szwajcarii, Tajwanu, Holandii, Wielkiej Brytanii oraz Stanów Zjednoczonych. Wszyscy pacjenci z chorobą NP-C, którzy otrzymywali wcześniej lub w trakcie badania miglustat (również poza badaniami klinicznymi) w każdym z uczestniczących ośrodku, zostali włączeni do omawianego badania.

Zastosowano zmodyfikowaną wersję oceny specyficznego dla choroby upośledzenia, w celu oszacowania czterech obszarów (zdolności poruszania się, zdolności wykonywania zadań manualnych - manipulacji, artykulacji mowy, zdolności połykania), w których często dochodzi do zaburzeń u pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C. Oceny dokonywano podczas diagnozowania, rozpoczęcia terapii miglustatem oraz podczas ostatniej wizyty. Każdy z czterech parametrów oceniono za pomocą 4- bądź 5-stopniowej skali, która została zmodyfikowana w taki sposób by każdemu z czterech parametrów można było przypisać wartość w skali od 0 (najlepszy wynik) do 5 (najgorszy wynik), z równą wagą dla każdego z analizowanych aspektów. Obliczano także wynik całkowity (średnia ze wszystkich czterech poszczególnych parametrów = ogólny stan upośledzenia neurologicznego) oraz bezwzględną zmianę jego wartości w czasie. Analiza pacjentów odpowiadających na leczenie dotyczyła dwóch grup: a) osób, u których po leczeniu stwierdzono poprawę/stabilizację w ≥ 3 z 4 parametrów i b) pacjentów, u których poprawę/stabilizację zanotowano w < 3 parametrach. Dodatkową analizę wykonano w następujących podgrupach: 1) pacjenci, u których objawy choroby wystąpiły we wczesnym dzieciństwie (< 6 . roku życia), w okresie późnego dzieciństwa (między 6–11 rokiem życia), w okresie dojrzewania bądź w wieku dorosłym (≥ 12 . roku życia) oraz 2) pacjenci z postępującą neurologiczną manifestacją choroby pomiędzy diagnozą a rozpoczęciem leczenia.



Do badania włączono 66 pacjentów. Charakterystyki pacjentów przedstawiono poniżej.

Tabela 110.
Charakterystyki pacjentów i historia leczenia (Pineda 2009b-Survey I)

Charakterystyka	Miglustat
N	66
Płeć, n (%): Mężczyźni Kobiety	31 (47) 35 (53)
Grupa wiekowa, n (%): Dzieci Dorośli/osoby młodociane	36 (55) 30 (45)
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia [lata]: Średnia (SD) Zakres	12,8 (9,5) 0,6-43
Wiek w momencie postawienia diagnozy [lata]: Średnia (SD) Zakres	9,7 (7,6) 0-32
Czas pomiędzy diagnozą a historią leczenia [lata]: Średnia (SD) Zakres	3,1 (3,4) 0-15,2
Aktywnie leczenie, n (%) Przerwane leczenie, n (%)	54 (82) 12 (18)

Pacjenci znajdowali się po obserwacji przez średnio 3,1 roku między zdiagnozowaniem NP-C a rozpoczęciem leczenia miglustatem. W czasie przeprowadzania kwestionariusza, leczenie trwało u 54 z 66 pacjentów. Zostało ono przerwane w przypadku 12 osób. Przyczynami przerwania leczenia były zgon (n=4), utrata pacjenta z obserwacji (n=1), brak skuteczności (n=3), działania niepożądane (n=6) oraz "inne zdarzenia" (n=3). Mediana (zakres) czasu ekspozycji na lek wynosiła 533 (18-1646) dni. Ogólnie, 41/61 pacjentów (67%) otrzymywało miglustat w dawce większej lub równej 300 mg na dzień.

Większość pacjentów pozostało w stanie stabilnym bądź ich stan poprawił się w wyniku stosowania miglustatu w przypadku zdolności poruszania się (49/64; 76,6%), zdolności wykonywania zadań manualnych (48/63; 76,2%), artykulacji mowy (47/61; 77,0%), oraz zdolności połykania (51/63; 81,0%).



Tabela 111.

Bezwzględne wartości wyników uzyskanych dla czterech parametrów (sprawność poruszania się, sprawność wykonywania zadań manualnych, artykulacja mowy, sprawność połykania) w trzech punktach czasowych (Pineda 2009b Survey I)

Punkt czasowy	Sprawność poruszania się (n=63)	Manipulacja (n=61)	Artykulacja mowy (n=61)	Sprawność połykania (n=59)
	Średnia (95% CI)			
Diagnoza	0,18 (0,16; 0,20)	0,27 (0,24; 0,30)	0,14 (0,14; 0,18)	0,12 (0,10; 0,15)
Rozpoczęcie leczenia miglustatem	0,43 (0,39; 0,47)	0,48 (0,43; 0,52)	0,28 (0,28; 0,34)	0,36 (0,32; 0,41)
Ostatnia wizyta	0,48 (0,43; 0,53)	0,52 (0,48; 0,56)	0,33 (0,33; 0,40)	0,37 (0,32; 0,41)

Średnie wartości wyników uzyskanych dla każdego z czterech analizowanych parametrów wzrosły istotnie między momentem diagnozy a rozpoczęciem terapii (2 – 3 krotnie), co wskazuje na wyraźne, ogólne pogorszenie się wszystkich rozpatrywanych parametrów. Przeciwną sytuację obserwowano między rozpoczęciem leczenia, a ostatnią wizytą, gdzie wzrost wyników dla sprawności poruszania się, manipulacji i artykulacji mowy był niewielki, a dla sprawności połykania marginalny.

Zmiany w wartości wyniku całkowitego, skorygowane względem czasu pomiędzy obserwacjami, wykazały istotną redukcję rocznego wskaźnika progresji z +0,11 punktu/rok pomiędzy diagnozą a rozpoczęciem leczenia do -0,01 punktu/rok, pomiędzy rozpoczęciem leczenia a ostatnią wizytą. Stratyfikacja wskaźnika progresji ze względu na wiek w momencie diagnozy (<6 lat [n=22]; 6-11 lat [n=15]; ≥12 lat [n=20]) wykazała, iż progresja choroby została zahamowana we wszystkich wymienionych grupach wiekowych. U pacjentów pomiędzy 6 a 11 rokiem życia oraz u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych odnotowano poprawę wartości wyniku całkowitego upośledzenia po zakończeniu terapii miglustatem w porównaniu do okresu przed rozpoczęciem leczenia.

Roczny wskaźnik progresji u pacjentów z postępującą neurologiczną manifestacją choroby w momencie rozpoczęcia leczenia (n=43) wskazuje na poprawę po terapii miglustatem. Ogólnie, 49 z 65 (75,4%) pacjentów osiągnęło poprawę/stabilizację w co najmniej 3 parametrach po leczeniu miglustatem a u 16 (24,6%) stwierdzono poprawę/stabilizację w mniej niż 2 parametrach po zakończeniu terapii.



Tabela 112.

Odsetki pacjentów, u których stwierdzono poprawę/stabilizację ≥ 3 parametrów po zakończeniu leczenia, z uwzględnieniem grup wiekowych (Pineda 2009b-Survey I)

Grupa wiekowa	N	n (%)
<6 lat	26	17 (65,4)
6-11 lat	17	12 (70,6)
≥ 12 lat	22	20 (90,9)
Ogółem	65	49 (75,4)

Największa liczba pacjentów (90,9%) miała poprawę lub stabilizację ≥ 3 parametrów w grupie osób młodocianych/dorosłych. 65,4% pacjentów zdiagnozowanych we wczesnym dzieciństwie uzyskało poprawę/stabilizację ≥ 3 parametrów, w porównaniu z 70,6% pacjentami, u których chorobę zdiagnozowano w późnym dzieciństwie.

W publikacji Pineda 2009b zawarto także informacje na temat średnich różnic w punktacji wszystkich analizowanych parametrów upośledzenia choroby przed oraz po zastosowaniu leczenia miglustatem. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Table 113.

Średnie zmiany w punktacji parametrów upośledzenia choroby w zależności od wieku (liczba punktów/rok) (Pineda 2009b-Survey I)

Grupa wiekowa	N	Różnica średnich zmian (95% CI)
<6 lat	22	-0.070 (-0.275, 0.136)
6-11 lat	15	-0.157 (-0.394, 0.080)
≥ 12 lat	20	-0.162 (-0.329, 0.006)

Po leczeniu miglustatem, odnotowano zmniejszenie średniej liczby punktów ocenianych komponentów progresji choroby (polepszenie) we wszystkich analizowanych grupach wiekowych, przy czym należy podkreślić, iż najlepszy efekt terapeutyczny zarejestrowano w grupie pacjentów ≥ 12 r.ż.

W subpopulacji pacjentów z postępującą neurologiczną manifestacją choroby (n=43) pomiędzy diagnozą a rozpoczęciem leczenia wykazano, iż miglustat wykazał lepszy efekt terapeutyczny (w średniej rocznej zmianie liczby punktów poszczególnych komponentów upośledzenia choroby) w porównaniu do całkowitej kohorty. Średnie zmiany wynosiły odpowiednio: -0,210 (95% CI: -0,336; 0,085) dla populacji pacjentów z postępującą neurologiczną manifestacją choroby oraz -0,125 (95% CI: -0,235; 0,115) dla całej kohorty.

W materiałach nadesłanych przez Firmę Zlecającą oceniono jakość życia u pacjentów z NP-C. Kwestionariusz ankiety zawierał ocenę lekarza ogólnego zdrowia pacjentów przed i po leczeniu miglustatem. Ogólny stan zdrowia pacjentów przed leczeniem oceniono jako



dobry lub bardzo dobry u 34 z 64 badanych pacjentów (53,2%). Dostateczny lub słaby stan zdrowia odpowiednio u 20 (31,3%) i 10 (15,6%) pacjentów. Zmiany w ogólnym stanie zdrowia zostały zgłoszone u 60 pacjentów. Po terapii miglustatem u 22 (37,%) pacjentów stan zdrowia oceniono jako znacznie lub nieco lepszy, o wiele lub nieco gorszy u 14 (23%) pacjentów. Korzyści z leczenia miglustatem uznane przez lekarza jako doskonałe lub dobre u 41% pacjentów, dostateczne u 33% pacjentów, natomiast słabe lub brak korzyści u 26% pacjentów. Ponadto, lekarze oceniający wyrazili, chęć kontynuowania leczenia miglustatem w przypadku 52 (96%) z 54 pacjentów leczonych podczas ostatniej wizyty.

Próba kliniczna *Survey II* była międzynarodowym, wielośrodkowym, retrospektywnym badaniem przeprowadzonym w 7 ośrodkach na terenie Wielkiej Brytanii, Francji, Tajwanu, Szwajcarii, Włoch i Niemiec. Badanie to zostało przeprowadzone w celu potwierdzenia wyników uzyskanych podczas badania *Survey I* oraz aby lepiej zrozumieć prawidłowości postępujących zaburzeń neurologicznych u pacjentów z NP-C. Celem badania była retrospektywna ocena naturalnego przebiegu choroby oraz, gdzie to możliwe, porównanie go ze zmianami stopnia progresji zaburzeń neurologicznych po leczeniu miglustatem, podobnie jak było to analizowane w badaniu *Survey I*. Skala oceniająca cztery parametry (zdolność poruszania się, zdolność wykonywania zadań manualnych, artykulację mowy oraz zdolność potykania) była taka sama, jak ta zastosowana w *Survey I* i została ona zastosowana w taki sam sposób.

Dane uzyskano od 57 pacjentów (35 pediatrycznych i 22 dorosłych/młodościanych). Dane te zawierały wyniki dla 19 pacjentów, którzy brali wcześniej udział w *Survey I* i byli leczeni miglustatem. Charakterystyka tych 19 pacjentów została przedstawiona w poniższej tabeli.



Tabela 114.
Charakterystyka pacjentów oraz historia ich leczenia (Pineda 2009b-Survey II)

Charakterystyka	Miglustat
N	19
Płeć, n (%): Mężczyźni Kobiety	11 (58) 8 (42)
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia [lata]: Średnia (SD) Zakres	18,7 (8,0) 7 – 37
Wiek w momencie postawienia diagnozy [lata]: Średnia (SD) Zakres	13,6 (5,9) 3 – 26
Czas pomiędzy diagnozą a rozpoczęciem leczenia [lata]: Średnia (SD) Zakres	4,9 (4,1) 0,2 – 14,6
Czas trwania leczenia [lata]: Średnia (SD) Zakres	1,2 (0,8) 0,2 – 3,0
Aktywne leczenie, n (%) Przerwanie leczenia, n (%)	17 (89) 2 (11)

Pacjenci byli pod obserwacją przez średnio 4,9 roku od momentu diagnozy choroby NP-C do rozpoczęcia terapii miglustatem. Podczas dokonywania ostatniej oceny stanu zdrowia pacjentów, leczenie kontynuowało 17 spośród 19 pacjentów (leczenie przerwały dwie osoby). Przyczyną rezygnacji z leczenia było niepożądane działanie leku (n=1) oraz brak jego skuteczności (n=1). Leczenie miglustatem trwało średnio 1,2 roku, a średnia dzienna dawka wynosiła 453 mg, z zakresem od 200 do 600 mg.

W czasie naturalnego przebiegu choroby wśród pacjentów z *Survey II* (z przedziałem czasowym co najmniej 1 roku pomiędzy diagnozą a ostatnią wizytą), roczny wskaźnik progresji choroby był podobny w przypadku wszystkich czterech analizowanych parametrów: najniższa wartość wskaźnika została odnotowana dla artykulacji mowy a najwyższą dla zdolności połykania. W grupie 49 pacjentów, wartość wyniku całkowitego upośledzenia neurologicznego wzrosła o 0,11 punktu/rok. Wskaźnik ten był taki sam jak obserwowany w *Survey I* pomiędzy diagnozą a momentem rozpoczęcia leczenia. Dla każdego z czterech parametrów, wskaźnik progresji choroby miał charakter ciągły bez jakiegokolwiek spontanicznego obniżenia jego średniej wartości ani bez jakichkolwiek indywidualnych remisji choroby.



W podgrupie 19 pacjentów, roczny wskaźnik progresji nie różnił się od wartości wskaźnika odnotowanego dla pozostałych 38 pacjentów w badaniu *Survey II* oraz dla pozostałych 47 pacjentów z *Survey I*, co wskazywało, że kohortę tą można rozpatrywać jako reprezentatywną dla populacji ogólnej.

Tabela 115.

Progresja wartości wyniku całkowitego oraz wszystkich czterech parametrów w czasie naturalnego przebiegu choroby oraz po zakończeniu leczenia miglustatem; N=19 pacjentów (*Survey II*)

Parametr	Punkt czasowy	Średnia (95% CI)
Zdolność poruszania się	diagnoza	0,17 (0,12; 0,22)
	3-cia wizyta	0,38 (0,29; 0,47)
	początek leczenia	0,54 (0,41; 0,67)
	po leczeniu miglustatem	0,53 (0,36; 0,69)
Zdolność wykonywania zadań manualnych	diagnoza	0,23 (0,14; 0,32)
	3-cia wizyta	0,39 (0,28; 0,49)
	początek leczenia	0,56 (0,42; 0,70)
	po leczeniu miglustatem	0,53 (0,38; 0,67)
Artykulacja mowy	diagnoza	0,21 (0,11; 0,31)
	3-cia wizyta	0,28 (0,19; 0,37)
	początek leczenia	0,36 (0,25; 0,46)
	po leczeniu miglustatem	0,34 (0,26; 0,43)
Zdolność połykania	diagnoza	0,12 (0,03; 0,21)
	3-cia wizyta	0,25 (0,11; 0,38)
	początek leczenia	0,46 (0,32; 0,59)
	po leczeniu miglustatem	0,37 (0,25; 0,49)
Wynik całkowity	diagnoza	0,18 (0,13; 0,23)
	3-cia wizyta	0,32 (0,25; 0,40)
	początek leczenia	0,48 (0,39; 0,57)
	po leczeniu miglustatem	0,44 (0,34; 0,55)

Progresja choroby, widoczna jako wzrost wartości oceny zdolności poruszania się, zdolności manipulacji oraz artykulacji mowy, która była nieustanna podczas naturalnego przebiegu schorzenia, została zatrzymana po leczeniu miglustatem. Wartość wyniku oceny upośledzenia połykania, które postępowało najbardziej gwałtownie przed rozpoczęciem leczenia, obniżyła się po zakończeniu terapii, wskazując na częściowe przywrócenie zdolności połykania. Wynik całkowity wzrósł od wartości 0,18 w momencie postawienia diagnozy do 0,48 w momencie rozpoczęcia leczenia, a po zakończeniu terapii miglustatem obniżył się do wartości 0,44.

14.1.2 **Pineda 2010**

Publikacja *Pineda 2010* prezentuje wyniki leczenia miglustatem dla wyselekcjonowanej populacji 17 dzieci z chorobą NP-C leczonych w ośrodkach w Hiszpanii oraz Portugalii, będących częścią populacji analizowanej w ramach międzynarodowego, wieloośrodkowego,



retrospektywnego, kohortowego badania klinicznego przeprowadzonego w 25 wybranych specjalistycznych ośrodkach na terenie całego świata. Czas leczenia miglustatem wynosił od 6 miesięcy do 4 lat. Dawka leku została ustalona indywidualnie w zależności od masy ciała pacjenta, przy wykorzystaniu algorytmu jej obliczenia prezentowanego w CHPL producenta. Łącznie analizowano wyniki dla 17 dzieci (8 chłopców, 9 dziewczynek) w wieku od 2 do 16 lat. U jednego pacjentów nie obserwowano objawów neurologicznych charakterystycznych dla choroby, dlatego też pacjent ten nie otrzymywał leczenia i stanowił grupę kontrolną dla leczonych dzieci. Pacjenci zostali podzieleni na grupy w zależności od czasu wystąpienia pierwszych neurologicznych objawów choroby. Wyniki leczenia oceniano w następujących podgrupach: 1) pacjenci, u których objawy choroby wystąpiły we wczesnym dzieciństwie (<6. roku życia), w okresie późnego dzieciństwa (między 6–11 rokiem życia), w okresie dojrzewania bądź w wieku dorosłym (≥12. roku życia)

W odniesieniu do oceny funkcji poznawczych i poziomu rozwoju, nasilenie zaburzeń poznawczych wydaje się być silnie związane z wiekiem chorych, a tym samym stopniem zaawansowania choroby. Autorzy badania podają, iż funkcje poznawcze były gorsze u młodszych pacjentów, u których stopień zaawansowania choroby jest znacznie wyższy, podczas gdy u starszych pacjentów pozostawały na stałym niezmiennym poziomie.

W czasie trwania badania odnotowano 3 przypadki zgonów, z których jeden z nich związany był z progresją choroby, podczas gdy drugi przypadek został opisany jako związany z komplikacją spowodowanymi innym leczeniem. Miglustat był ogólnie dobrze tolerowany, częste działania niepożądane obejmowały biegunkę oraz wzdęcia z oddawaniem wiatrów. Nie odnotowano przypadków znacznej utraty masy ciała wśród leczonych pacjentów.

Podsumowując, wyniki retrospektywnego badania kohortowego (*Pineda 2009b, Pineda 2010*) wykazały, iż więcej pacjentów pozostaje w stanie stabilnym po leczeniu miglustatem biorąc pod uwagę cztery analizowane parametry (połykanie, zdolności manipulacyjne, poruszanie się, artykulacja mowy), wskazując, że miglustat zapewnia istotny klinicznie korzystny wpływ na neurologiczną progresję choroby u pacjentów z NP-C. Dane z retrospektywnych badań obserwacyjnych (*Survey I, Survey II*) są w pełni zgodne z wynikami próby klinicznej *Patterson 2007*.



14.1.3 Heron 2012

W tym rozdziale zaprezentowano także, wyniki dla prospektywnego, otwartego badania kohortowego analizującego progresję choroby oraz odpowiedź na leczenie miglustatem u pediatrycznych pacjentów z chorobą NP-C zdiagnozowanych we francuskich szpitalach. Do badania *Heron 2012* włączono 20 dzieci (11 dziewczynek i 9 chłopców) leczonych we Francji w latach 2006-2010. Ośmiu pacjentów zostało sklasyfikowanych do wczesno-niemowlęcej postaci choroby, 8 do późno-niemowlęcej postaci choroby oraz 3 do młodzieńczej postaci choroby. Mediana wieku diagnozy NP-C wynosiła 1,5 roku, natomiast mediana wieku rozpoczęcia leczenia miglustatem 6 lat.

Mediana czasu leczenia miglustatem wynosiła w grupie pacjentów z wczesno-niemowlęcą postacią choroby 1,3 lata, podczas gdy z późno-niemowlęcą oraz młodzieńczą postacią choroby 1 rok.

W tabeli poniżej przedstawiono historię choroby pacjentów z NP-C przed włączeniem do badania.

Tabela 116.
Historia choroby przed włączeniem do badania (*Heron 2012*)

Postać choroby	Objawy
Postać wczesno-niemowlęca N=8	<ul style="list-style-type: none">• Hepatosplenomegalia;• przedłużona cholestaza noworodkowa;• marskość wątroby ;• ciężkie nadciśnienie wrotne z żyłakami przełyku (brak krwawienia z przewodu pokarmowego);• zajęcie płuc;• wstępna hipotonia;• opóźniony rozwój motoryczny;• zaburzenia połykania.
Postać późno-niemowlęca, N=8	<ul style="list-style-type: none">• splenomegalia;• cholestaza noworodkowa;• początkowe spowolnienie funkcji motorycznych ;• niezreczność lub ataksja;• opóźniony rozwój mowy;• zaburzenia zachowywania I problemy z relacjami.
Postać młodzieńcza, N=3	<ul style="list-style-type: none">• powiększenie śledziony;• zaburzenia sprawności manualnych;• zaburzenia funkcji pozanwcznych;• zaburzenia połykania.

Objawy neurologiczne oceniano za pomocą skali niepełnosprawności, która oceniała cztery podstawowe neurologiczne parametry progresji choroby (zdolność poruszania się, umiejętności manipulacyjne, umiejętności językowe oraz zdolność połykania), które mierzono przed leczeniem oraz w różnych punktach czasowych podczas obserwacji.



W badaniu *Heron 2012* zaobserwowano, iż leczenie miglustatem może przyczynić się do poprawy lub stabilizacji objawów neurologicznych u dzieci z późno-niemowlęcą oraz młodzieńczą postacią choroby. Nie wykazano spójności pomiędzy rzeczywistym przebiegiem choroby a wynikami badań obrazowych (MRI, TK).

Wśród dzieci z wczesną-niemowlęcą postacią choroby zauważono, że lepsze efekty terapeutyczne osiągnęli pacjenci, u których leczenie miglustatem rozpoczęto w krótkim czasie od pojawienia się pierwszych objawów neurologicznych choroby.

Podsumowując, konieczna staje się dalsza ocena długoterminowej skuteczności podawania miglustatu u pacjentów z wczesno-niemowlęcą postacią choroby, u których leczenie rozpoczęto w momencie pojawienia się objawów neurologicznych choroby.

Bezpieczeństwo

Działania niepożądane obserwowano u 15 (75%) chorych, w tym: biegunka, bóle brzucha, utrata masy ciała i anoreksja. Działania niepożądane związane z układem pokarmowym występowały najczęściej podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia i zazwyczaj ustępowały w czasie kontynuowania leczenia w niższych dawkach. Większość działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. U 3 pacjentów przerwano leczenie miglustatem z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Trzech chorych zmarło w okresie obserwacji (1 pacjent z powodu niewydolności wątroby, 1 pacjent z powodu niewydolności oddechowej z proteinozą pęcherzyków płucnych oraz 1 pacjent z powodu zachtystowego zapalenia płuc).



15 ZAŁĄCZNIK

Table 117.
Wyniki wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	miglustat	4
2.	miglustat [substance Name]	0
3.	1 butyl 2 (hydroxymethyl) piperidine 3, 4, 5 triol	0
4.	1 butyl 2 hydroxymethyl 3, 4, 5 piperidinetriol	0
5.	1 butylmoranoline	0
6.	1 butyl moranoline	0
7.	n-butyl deoxynojirimycin	0
8.	n-(n-butyl)deoxy-nojirimycin	0
9.	n-(n-butyl)deoxynojirimycin	1
10.	n-butyldeoxynojirimycin	0
11.	SC 48334	0
12.	SC48334	0
13.	SC-48334	0
14.	zavesca	2
15.	vevesca	0
16.	ogt918	0
17.	ogt 918	0
18.	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #8 OR #9 OR #10 OR #12 OR #13 OR #15 OR #16 OR #17	4

Data ostatniego przeszukiwania 02.10.2012



15.1 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 118.
Wyniki wyszukiwania w bazie Pubmed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	miglustat	247
2.	miglustat [supplementary concept]	193
3.	1 butyl 2 (hydroxymethyl) piperidine 3, 4, 5 triol	0
4.	1 butyl 2 hydroxymethyl 3, 4, 5 piperidinetriol	111
5.	1 butylmoranoline	1
6.	1 butyl moranoline	52
7.	n-butyl deoxynojirimycin	265
8.	n-(n-butyl)deoxy-nojirimycin	0
9.	n-(n-butyl)deoxynojirimycin	55
10.	n-butyldeoxynojirimycin	271
11.	SC 48334	247
12.	SC48334	0
13.	SC-48334	247
14.	zavesca	250
15.	vevesca	1
16.	ogt918	0
17.	ogt 918	248
18.	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #8 OR #9 OR #10 OR #12 OR #13 OR #15 OR #16 OR #17	425

Data ostatniego przeszukiwania: 02.10. 2012.



Tabela 119.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	miglustat	764
2.	'miglustat'/exp	752
3.	1 butyl 2 (hydroxymethyl) piperidine 3, 4, 5 triol	0
4.	1 butyl 2 hydroxymethyl 3, 4, 5 piperidinetriol	0
5.	1 butylmoranoline	0
6.	1 butyl moranoline	0
7.	n-butyl deoxynojirimycin	40
8.	n-(n-butyl)deoxy-nojirimycin	0
9.	n-(n-butyl)deoxynojirimycin	2
10.	n-butyldeoxynojirimycin	119
11.	SC 48334	13
12.	SC48334	0
13.	SC-48334	13
14.	zavesca	257
15.	vevesca	6
16.	ogt918	0
17.	ogt 918	45
18.	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #8 OR #9 OR #10 OR #12 OR #13 OR #15 OR #16 OR #17	802

Data ostatniego przeszukiwania: 02.10. 2012.

Tabela 120.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

Numer	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	miglustat ti, ab, kw	11
2.	'miglustat [substance name]	0
3.	1 butyl 2 (hydroxymethyl) piperidine 3, 4, 5 triol	0



4.	1 butyl 2 hydroxymethyl 3, 4, 5 piperidinetriol	0
5.	1 butylmoranoline	0
6.	1 butyl moranoline	0
7.	n-butyl deoxynojirimycin	1
8.	n-(n-butyl)deoxy-nojirimycin	0
9.	n-(n-butyl)deoxynojirimycin	1
10.	n-butyldeoxynojirimycin	0
11.	SC 48334	1
12.	SC48334	0
13.	SC-48334	1
14.	zavesca	2
15.	vevesca	0
16.	ogt918	0
17.	ogt 918	2
18.	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #8 OR #9 OR #10 OR #12 OR #13 OR #15 OR #16 OR #17	14

Data ostatniego przeszukiwania: 02.10. 2012.

15.2 Wyniki kwestionariusza *Child Behaviour Checklist*

Tabela 121.

Kwestionariusz *Child Behaviour Checklist* (CBCL) uzupełniany przez rodziców, wartości T uzyskane przed i po 10 miesiącach leczenia (Santos 2008)

Parametry	Przed leczeniem	Po leczeniu
Problemy ogółem	70 ^a	60
Problemy internalizacyjne	74 ^a	56
Wycofanie	80 ^a	64
Problemy somatyczne	66	53
Lęk/depresja	68	52
Problemy społeczne	72 ^a	67
Problemy z myśleniem	54	51
Problemy z uwagą	70 ^a	69
Problemy eksternalizacyjne		



Parametry	Przed leczeniem	Po leczeniu
Zachowania łamiące zasady	50	52
Zachowania agresywne	59	54
Skale ukierunkowane na DSM*		
Problemy natury afektywnej	83 ^a	60
Problemy natury lękowej	63	59
Problemy somatyczne	61	50
ADHD	55	63
Problemy opozycyjno-buntownicze	52	52
Problemy z zachowaniem	52	52

a – wynik ogólnych pacjenta i dotyczący problemów internalizacyjnych, społecznych, związanych z koncentracją oraz afektywnych, znajdował się w klinicznym zakresie przed leczeniem oraz w normalnym zakresie po 10 miesiącach leczenia

* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

15.3 Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (wersja polska) [1]

Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj. funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia, natomiast najniższa wartość punktowa oznacza najwyższy poziom jakości życia.

1. Generalnie możesz powiedzieć, że stan twojego zdrowia jest:

- Doskonały
- Dobry
- Niezadowolający
- Bardzo dobry
- Zadowolający

2. Jak oceniasz stan swojego zdrowia w porównaniu z analogicznym okresem ubiegłego roku?

- Dużo lepiej niż rok temu
- Bardzo podobnie jak rok temu
- Dużo gorzej niż rok temu
- Trochę lepiej teraz niż rok temu
- Trochę gorzej niż rok temu

3. Poniżej wymieniono w punktach czynności wykonywane zazwyczaj w ciągu dnia. Czy aktualnie Twoje zdrowie ogranicza Twoje możliwości ich wykonania? Jeżeli tak, to jak bardzo?

Czynności	Bardzo ogranicza	Trochę ogranicza	Nie ogranicza wcale
czynności wymagające energii, takie jak: bieganie, podnoszenie ciężarów, uczestniczenie w sportach wymagających dużego zaangażowania			
czynności o umiarkowanej trudności, takie jak: przesuwanie stołu, odkurzanie, gra w kręgle lub golfa			



podnoszenie lub dźwiganie zakupów			
pokonywanie kilku pięter schodów			
pokonywanie jednego piętra schodów			
schylanie się lub przyklęknięcie			
spacer dłuższy niż 1 km			
spacer ok. 500 m			
spacer ok. 100 m			
kąpiel lub ubieranie się			

4. Czy w ostatnim miesiącu miałeś(-aś) problemy z pracą lub codzienną aktywnością, które wynikały ze stanu zdrowia i powodowały:

	Tak	Nie
konieczność skrócenia czasu pracy lub innych czynności		
gorsze samopoczucie niż oczekiwałeś(-aś)		
ograniczenie w rodzaju pracy lub innych czynności		
wystąpienie utrudnień w wykonywanej pracy lub innych czynności		

5. Czy w ciągu ostatniego miesiąca miałeś(-aś) problemy związane z wykonywaną pracą lub codziennymi czynnościami wynikające z problemów emocjonalnych (np. poczucie depresji, zdenerwowanie)?

	Tak	Nie
skrócenie czasu wykonywanej pracy lub innej aktywności		
osiągnięcia (rezultaty) mniejsze, niż oczekiwałbyś(-abyś)		
niemożność wykonywania pracy lub innej czynności tak starannie jak zwykle		

6. Czy w ciągu ostatniego miesiąca twoje problemy zdrowotne lub emocjonalne miały wpływ na zwyczajne czynności, kontakty z rodziną, przyjaciółmi, sąsiadami lub innymi grupami?

- Nie, wcale
- Czasami
- Bardzo duży
- Rzadko
- Nawet bardzo

7. Ile razy odczuwałeś(-aś) ból w ciągu ostatniego miesiąca?

- Nigdy
- Bardzo rzadko
- Rzadko
- Wyjątkowo
- Często
- Bardzo często

8. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca ból zakłócał Twoją normalną pracę (zawodową i domową)?

- Wcale



- Średnio
- Bardzo
- Trochę
- Nawet bardzo

9. Poniższe pytania dotyczą Twojego samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca. Na każde pytanie proszę udzielić jednej odpowiedzi najbardziej zbliżonej do stanu faktycznego. Ile razy wystąpił dany objaw w ciągu ostatniego miesiąca?

	Cały czas	Dużo czasu	Większość czasu	Mało czasu	Jakiś czas	Wcale
a) byłeś(-aś) pełen(-na) animuszu						
b) byłeś(-aś) bardzo zdenerwowany						
c) czułeś(-aś) się nic nie wart(-a)						
i nic nie było w stanie cię pocieszyć						
d) byłeś(-aś) wyciszony(-a) i spokojny(-a)						
e) byłeś(-aś) pełen(-na) energii						
f) byłeś(-aś) załamany(-a) i smutny(-a)						
g) czułeś(-aś) się zmarnowany(-a)						

10. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca Twoje zdrowie fizyczne lub stan emocjonalny wpływały na kontakty towarzyskie (spotkania z rodziną i przyjaciółmi)?

- Cały czas
- Część czasu
- Wcale
- Większość czasu
- Mało czasu

11. Jak bardzo prawdziwe lub fałszywe są według Ciebie poniższe stwierdzenia?

	Szczególnie prawdziwe	Czasami prawdziwe	Nie wiem	Czasami fałszywe	Szczególnie fałszywe
a) uważam, że stan mojego zdrowia jest lepszy niż innych osób, które znam					
b) jestem zdrowszy od innych osób, które znam					
c) przypuszczam, że stan mojego zdrowia ulegnie pogorszeniu					
d) stan mojego zdrowia jest doskonały					



15.4 Narzędzie służące do wstępnego rozpoznania choroby NP-C [2]

Tabela 122.

Narzędzie służące do wstępnego rozpoznania choroby NP- C na podstawie objawów choroby

Wskaźnik	Rodzaj objawów/symptomów					
	Trzewiowy		Neurologiczny		Psychiatryczny	
		Wynik		Wynik		Wynik
Bardzo silny (40 pkt za każdy objaw)			<ul style="list-style-type: none"> nadjądrowe porażenie spojrzania katapleksja 	<input type="checkbox"/>		
Silny (20 pkt za każdy objaw)	<ul style="list-style-type: none"> przedłużająca się żółtaczka noworodkowa o nieznannej etiologii lub cholestaza splenomegalia (w wywiadzie lub/i obecnie) z/bez powiększeniem wątroby 	<input type="checkbox"/>			<ul style="list-style-type: none"> zaburzenia funkcji poznawczych i/lub demencja, 	<input type="checkbox"/>
Umiarkowany (10 pkt za każdy objaw)			<ul style="list-style-type: none"> atakksja, niezgrabność oraz częste upadki dysartria, i/lub dysfagia dystonia 	<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> objawy psychiatryczne (halucynacje, urojenia, i/lub zaburzenia myślenia) 	<input type="checkbox"/>
Słaby (5 pkt za dany objaw)			<ul style="list-style-type: none"> nabyta, postępująca spastyczność 	<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> oporne na leczenie objawy psychiatryczne inne zaburzenia psychiczne 	<input type="checkbox"/>
Pomocniczy (1pkt za dany objaw)	<ul style="list-style-type: none"> obrzęk płodu rodzeństwo u którego wystąpiło wodobrzusze 	<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> hypotonia opóźnienie w rozwoju napady (częściowe lub uogólnione) mioklonia 	<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> destrukcyjne, agresywne zachowania w okresie młodzieńczym/dorosłym 	<input type="checkbox"/>



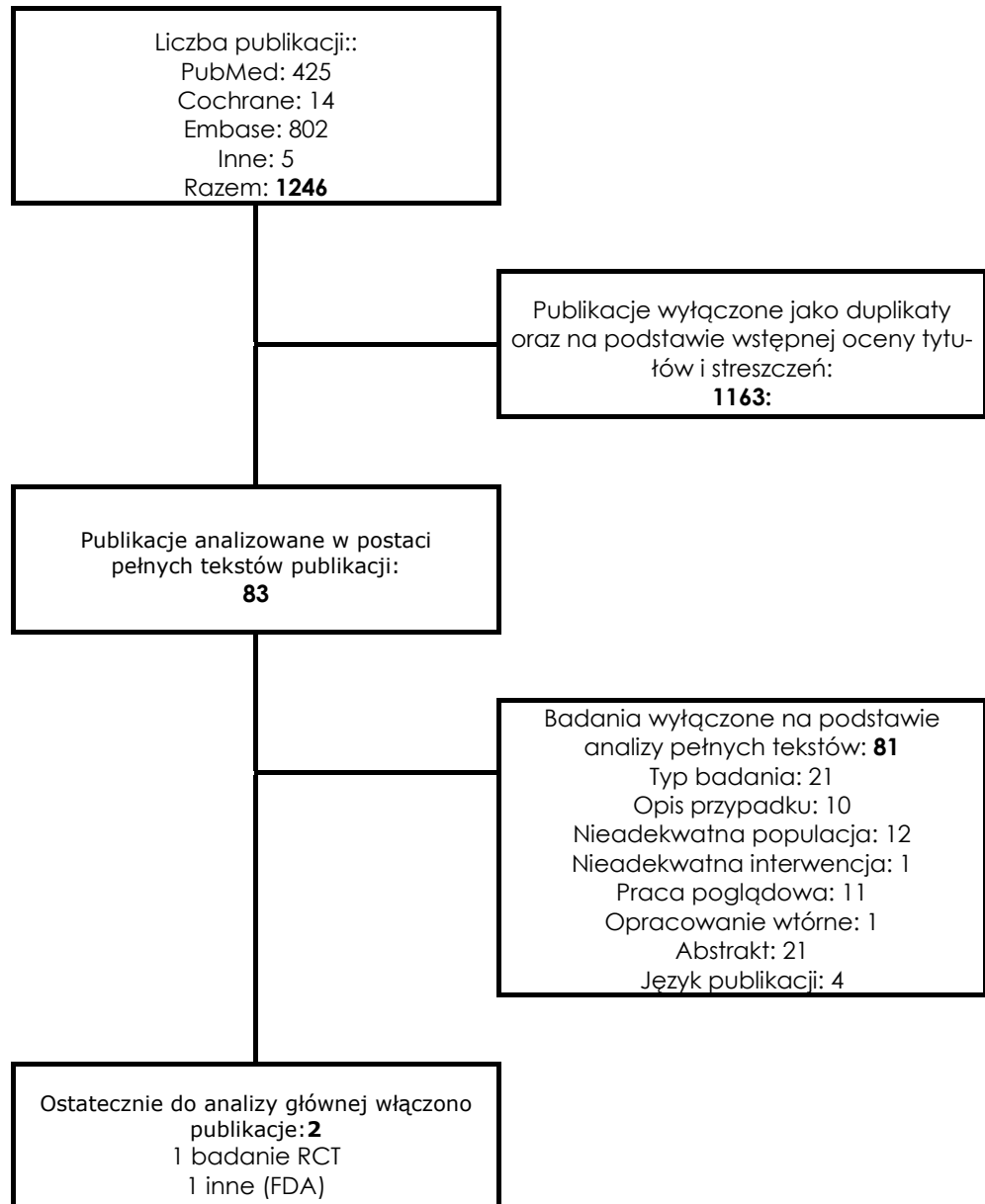
Wskaźnik	Rodzaj objawów/symptomów					
	Trzewiowy		Neurologiczny		Psychiatryczny	
		Wynik		Wynik		Wynik
Suma punktów w poszczególnych kategoriach						
Objawy dotyczące dwóch kategorii	Trzewiowe i psychiatryczne (40 pkt)		+ Trzewiowe i neurologiczne (40 pkt)		+ Neurologiczne i psychiatryczne (40 pkt)	
Związek rodzinny (NP-C)	Stwierdzono u rodziców/rodzeństwa (40 pkt)		+		Stwierdzono u kuzyna (10 pkt)	
Suma wszystkich punktów:						

W przypadku uzyskania ≥ 70 pkt, konieczna jest dalsza diagnostyka w kierunku NP-C; uzyskanie 40-69 pkt wskazuje na konieczność dalszego monitorowania pacjenta pod kątem ewentualnego pojawienia się dalszych objawów choroby (zaleca się również konsultacje w ośrodku zajmującym się leczeniem choroby NP-C) ; wynik ≤ 40 pkt wskazuje na niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia choroby NP-C.



15.5 Diagram selekcji publikacji

Wykres 2.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania i selekcji publikacji





15.6 Opis arkusza Jadad

Tabela 123.

Arkusz oceny wiarygodności badań zgodnie ze skalą Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa (np. alokacja na podstawie daty urodzenia itp.)?	-1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1
Max	5



16 OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ

Tabela 124.

Ocena wiarygodności badania (Patterson 2007)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa (np. alokacja na podstawie daty urodzenia itp.)?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
Suma	3



17 CHARAKTERYSTYKA WŁĄCZONYCH BADAŃ

Tabela 125.
Charakterystyka badania *Patterson 2007*

<i>Patterson 2007 – 3 punkty w skali Jadad</i>						
Populacja			Interwencja		Punkty końcowe	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku 12 lat i starsi, pacjenci pediatryczni; Pacjenci z chorobą Niemann-Picka potwierdzoną przez obniżoną estryfikację cholesterolu oraz nieprawidłowe barwienie filipin w hodowanych fibroblastach, którzy byli zdolni współpracować podczas badań fizykalnych i innych testów. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Istotna klinicznie biegunka (więcej niż 3 płynne stolce w ciągu dnia przez ponad 7 dni) występująca bez określonej przyczyny w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; Istotne zaburzenia żołądkowo-jelitowe; Inne choroby współistniejące. 			<p>Pacjentów spełniających kryteria włączenia przydzielono losowo do jednej z 2 grup otrzymującej:</p> <ul style="list-style-type: none"> miglustat opiekę standardową <p>Czas trwania leczenia: 12 miesięcy</p> <p>Opieka standardowa składała się z farmakoterapii, terapii fizykalnej, mowy i zajęciowej zaleconych w zaakceptowanych wskazaniach u każdego pacjenta przez jej/jego pediatrę pierwszego kontaktu lub neurologa. Obie grupy przyjmowały inne leki towarzyszące w standardowych wskazaniach przez cały okres trwania badania.</p>		<ul style="list-style-type: none"> HSEM Zdolność połykania Ostrość słuchu Zdolność poruszania się Funkcje poznawcze Jakość życia (skala SF-36 - dorosłości, skala CHQ-PF50 - dzieci) Zgony Działania niepożądane ogółem Poważne działania niepożądane Biegunka Zaparcia Obniżenie masy ciała, Ból w nadbrzuszu Wymioty, Drżenie, Zaburzenia wzrostu Neuropatia obwodowa Ślinotok, 	
Parametr	Miglustat		Opieka standardowa		Miglustat	Opieka standardowa
	Wiek poniżej 12. roku życia	Wiek – 12 lat i starsi	Wiek – 12 lat i starsi			
N	12	20	9		Dorośli: 200 mg przyjmowane doustnie, trzy razy na dobę.	-
Płeć, n (%): Mężczyźni	5 (42)	9 (45)	5 (56)			



Patterson 2007 – 3 punkty w skali Jadad						
Populacja				Interwencja		Punkty końcowe
Kobiety	7 (58)	11 (55)	4 (44)	Dzieci: dawka dostosowana do powierzchni ciała.		<ul style="list-style-type: none"> • Infekcja wirusowa, • Odwodnienie • Splątanie • Bezsenna • Letarg • Zaburzenia pamięci • Depresja • Ból głowy • Nudności • Zapalenie nosogardzieli • Zmęczenie • Spastyczny chód • Utrata apetytu • Dysfagia • Parestezja • Nieprawidłowy chód • Skaleczenie • Uczucie ciężkości w podbrzuszu • Zawroty Głowy • Upadek • Ból kończyny • Głuchota • Kaszel • Ataksja
Wiek [lata]: Średnia (SD)	7.2 (2.5)	25.4 (9.8)	22.9 (7.5)			
Zakres	4-11	12-42	13-32			
2-11	12 (100)	0	0			
12-17	0	5 (25)	4 (44)			
≥18	0	15 (75)	5 (56)			
Waga [kg]: Średnia (SD)	27.9 (10.5)	74.8 (22.3)	64.8 (13.5)			
Wzrost [cm]: Średnia (SD)	124.3 (19.9)	168.6 (15.7)	167.8 (10.4)			



Patterson 2007 – 3 punkty w skali Jadad

Populacja				Interwencja		Punkty końcowe
						<ul style="list-style-type: none"> • Opadanie powieki • Zapalenie zatok • Hyperrefleksja

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania: Eksperymentalne, randomizowane (podtyp IIA).

Podejście do testowanej hipotezy: badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi leczenia miglustatem nad opieką standardową

Czy podano precyzyjne dane dotyczące kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z badania klinicznego: Tak

Sposób określenia wielkości próby: Zaplanowaną wielkość próby wybrano na podłożu pragmatycznym.

Sposób randomizacji: Randomizacja blokowa.

Ukrycie kodu randomizacji: Nie podano.

Zaślepienie badania klinicznego: Brak.

Utrata pacjentów z badania: Z badania wycofano 6 osób: 3 pacjentów w grupie miglustatu, 1 pacjenta w grupie terapii standardowej i 2 pacjentów pediatrycznych.

Analiza „intention-to-treat”: Zasada ITT nie została zastosowana w analizie skuteczności klinicznej.

Sponsorzy: Actelion Pharmaceutical, Allschwill, Switzerland.

Stan upublicznienia: Lancet Neurol 2007; 6: 765-72



18 FORMULARZE EKSTRAKCJI DANYCH

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały)..... Data.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....					
Populacja			Interwencja		Punkty końcowe
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>					
Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	



Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Czy podano precyzyjne dane dotyczące kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z badania klinicznego:

Sposób określenia wielkości próby:

Sposób randomizacji:

Ukrycie kodu randomizacji:

Zaślepienie badania klinicznego:

Utrata pacjentów z badania:

Analiza „intention-to-treat”:

Sponsorzy:

Stan upublicznienia:



Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały): Data:

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)



Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna (p)
		N	n	[%]	N	n	[%]	

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)



Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)



Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istośćność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)



19 PIŚMIENNICTWO

19.1 Problem decyzyjny

1. ARA Parseghian Medical Research Foundation. Website: <http://www.parseghian.org/aboutniemannpickc.html>.
2. Garver WS, Francis GA, Jelinek D et al. The National Niemann-Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems. *Am J Med Genet A* 2007; 143A(11): 1204-1211. **(typ badania)**
3. Genereview (Patterson, MC) - Niemann-Pick Disease, type C: GeneReview. Website: <http://www.genetests.org>.
4. Imrie J, Dasgupta S, Besley GT et al. The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. *J Inher Metab Dis* 2007; 30(1): 51-59. **(typ badania)**
5. Love S, Bridges LR, Case CP. Neurofibrillary tangles in Niemann-Pick disease type C. *Brain* 1995; 118(Pt 1): 119-129. **(typ badania)**
6. Niemann-Pick Disease Group (UK). Website: <http://www.niemannpick.org.uk>.
7. Patterson MC VMSK. Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In: Scriver CR BASWVD, editor. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill, 2001: 3611-33. **(typ badania)**
8. Patterson MC, Di Bisceglie AM, Higgins JJ et al. The effect of cholesterol-lowering agents on hepatic and plasma cholesterol in Niemann-Pick disease type C. *Neurology* 1993; 43(1): 61-64. **(typ badania)**
9. Patterson MC. A riddle wrapped in a mystery: understanding Niemann-Pick disease, type C. *Neurologist* 2003; 9(6): 301-310. **(typ badania)**
10. Poster (Imrie J et al.) - Presentation and natural history of Niemann-pick disease type C in the UK.; Shire conference (Paris). 2008.
11. Report (Actelion) - Miglustat in Niemann-Pick type C disease - Clinical Overview; Doc. No. D-08.477. 10-9-2008.
12. Report (Actelion) - Natural history of neurological disease in patients with Niemann-Pick type C disease: a retrospective study (Survey II); Doc No. D-08.453. 5-9-2008.
13. Sevin M, Lesca G, Baumann N et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain* 2007; 130(Pt 1): 120-133 **(typ badania)**.
14. Sleat DE, Wiseman JA, El Banna M et al. Genetic evidence for nonredundant functional cooperativity between NPC1 and NPC2 in lipid transport. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(16): 5886-5891 **(typ badania)**
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zavesca® :23.08.2012
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000435/human_med_001171.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
16. Suzuki K, Parker CC, Pentchev PG et al. Neurofibrillary tangles in Niemann-Pick disease type C. *Acta Neuropathol* 1995; 89(3): 227-238. **(typ badania)**
17. Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. *Clin Genet* 2003; 64(4): 269-281. **(praca poglądowa)**
18. Vanier MT. Lipid changes in Niemann-Pick disease type C brain: personal experience and review of the literature. *Neurochem Res* 1999; 24(4): 481-489 **(praca poglądowa)**
19. Walkley SU, Zervas M, Wiseman S. Gangliosides as modulators of dendritogenesis in normal and storage disease-affected pyramidal neurons. *Cereb Cortex* 2000; 10(10): 1028-1037. **(typ badania)**
20. Projekt programu lekowego "Leczenie choroby Niemann-Picka typu C z wykorzystaniem produktu leczniczego miglustatu". 17.08.2012 r.



21. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F; NP-C Guidelines Working Group. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab.* 2012 Jul;106(3):330-44. **(praca poglądowa)**
22. Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, Pineda M, Sedel F, Topçu M, Vanier MT, Widner H, Wijburg FA, Patterson MC. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab.* 2009 Sep-Oct;98(1-2):152-65. **(praca poglądowa)**
23. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Jun 3;5:16. **(praca poglądowa)**
24. FDA- <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
25. Committee for Orphan Medicinal Products Public summary of positive opinion for orphan designation of miglustat for the treatment of Niemann-Pick disease, type C. London, 17 November 2009 Doc.Ref.: EMEA/COMP/25188/2006 Rev.1.
26. AOTM (Agencji Oceny Technologii Medycznych): <http://www.aotm.gov.pl>
27. FDA Briefing Document. Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) to evaluate ZAVESCA (miglustat) for the treatment of progressive neurological manifestations in adult and pediatric patients with Niemann-Pick type C disease. January 12, 2010.
28. FDA Advisory Briefing Book for miglustat (OGT 918, Zavesca®) in Niemann-Pick type c disease NDA 021-348/s-007. 1 December 2009.
29. Marcin Zarowski Barbara Steinborn, Barbara Gurda, Lenka Dvorakova, Hana Vlaskova b, Sanjeev V. Kothare. Treatment of cataplexy in Niemann-Pick disease type C with the use of miglustat. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011 Jan;15(1):84-7. **(opis przypadku)**
30. Orphanet Report Series. Prevalence or reported number of published cases listed in alphabetical order of disease May 2012 - n°1. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=EN
31. Helena Poupětová, Jana Ledvinová, Linda Berná, Lenka Dvořáková, Viktor Kožich, Milan Elleder. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inher Metab Dis* (2010) 33:387–396. **(typ badania)**
32. Stowarzyszenie chorych na Niemann-Picka i choroby pokrewne. <http://niemannapicka.pl/children.php>
33. 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. Agencja Oceny Technologii Medycznych www.aotm.gov.pl
34. 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. Agencja Oceny Technologii Medycznych www.aotm.gov.pl
35. Opinia eksperta medycznego.
36. Aktualnego status refundacyjny preparatu Zavesca® w krajach europejskich na podstawie materiałów udostępnionych przez Firmę Zlecającą Actelion Pharma Polska Sp z o.o. [stan październik 2012].
37. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
38. Harris CM, Taylor DS, Vellodi A. Ocular motor abnormalities in Gaucher disease. *Neuropediatrics* 1999; 30(6): 289-293. **((typ badania))**
39. Higgins JJ, Patterson MC, Dambrosia JM et al. A clinical staging classification for type C Niemann-Pick disease. *Neurology* 1992; 42(12): 2286-2290. **(typ badania)**



19.2 Metodyka

1. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) kwiecień 2009, wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010.
2. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
3. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet.* 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011.
5. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

19.3 Badania włączone do analizy głównej

1. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol* 2007; 6(9): 764-772.
2. FDA Briefing Document. Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) to evaluate ZAVESCA (miglustat) for the treatment of progressive neurological manifestations in adult and pediatric patients with Niemann-Pick type C disease. January 12, 2010.

19.4 Efektywność kliniczna miglustatu w leczeniu pacjentów z chorobą Niemanna-Picka typu C (faza extension)

1. 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. *J Child Neurol* 25: 300-305, 2010. **(typ badania)**
2. 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. *Mol Genet Metab* 99: 351-357, 2010. **(typ badania)**

19.5 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

1. Chien YH, Lee NC, Tsai LK et al. Treatment of Niemann-Pick disease type C in two children with miglustat: initial responses and maintenance of effects over 1 year. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(5): 826. **(opis przypadku)**
2. Chien YH, Peng SF, Yang CC, Lee NC, Tsai LK, Huang AC, Su SC, Tseng CC and Hwu WL. Long-term efficacy of miglustat in paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. *J Inherit Metab Dis* 2012. **(opis przy-**



- padku)**
3. Cox T, Lachmann R, Hollak C et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000; 355(9214): 1481-1485. **(nieadekwatna populacja)**
 4. Elstein D, Dweck A, Attias D et al. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood* 2007; 110(7): 2296-2301. **(nieadekwatna populacja)**
 5. Elstein D, Hollak C, Aerts JM. Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 2004; 27(6): 757-766. **(nieadekwatna populacja)**
 6. Fecarotta S, Amitrano M, Romano A, Della Casa R, Bruschini D, Astarita L, Parenti G and Andria G. The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann-Pick disease type C after therapy with miglustat. *Am J Med Genet Part A* 155: 540-547, 2011. **(opis przypadku)**
 7. Galanaud D, Tourbah A, Lehéricy S et al. 24 month-treatment with miglustat of three patients with Niemann-Pick disease type C: follow up using brain spectroscopy. *Mol Genet Metab* 2009; 96(2): 55-58. **(opis przypadku)**
 8. Giraldo P, Latre P, Alfonso P et al. Short-term effect of miglustat in every day clinical use in treatment-naïve or previously treated patients with type I Gaucher's disease. *Haematologica* 2006; 91(5): 703-706. **(nieadekwatna populacja)**
 9. Giraldo P, Alfonso P, Atutxa K, Fernandez-Galan MA, Barez A, Franco R, Alonso D, Martin A, Latre P and Pociuvi M. Real-world clinical experience with long-term miglustat maintenance therapy in type I Gaucher disease: the ZAGAL project. *Haematologica* 94: 1771-1775, 2009. **(nieadekwatna populacja)**
 10. Hollak CEM, Hughes D, Van Schaik IN, Schwierin B and Bembi B. Miglustat (Zavesca(registered trademark)) in type I Gaucher disease: 5-Year results of a post-authorisation safety surveillance programme. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18: 770-777, 2009. **(nieadekwatna populacja)**
 11. Lachmann RH, te Vruchte D, Lloyd-Evans E et al. Treatment with miglustat reverses the lipid-trafficking defect in Niemann-Pick disease type C. *Neurobiol Dis* 2004; 16(3): 654-658. **(opis przypadku)**
 12. Machaczka M, Hast R, Dahlman I, Lerner R, Klimkowska M, Engvall M and Hgglund H. Substrate reduction therapy with miglustat for type I Gaucher disease: A retrospective analysis from a single institution. *Upsala J Med Sci* 117: 28-34, 2012. **(nieadekwatna populacja)**
 13. OGT-918-011, Open-label, non comparative, multi-center study to evaluate the long term efficacy, safety and tolerability of oral miglustat as a maintenance therapy after switch for enzyme replacement in adult patients with stable type I Gaucher disease. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00319046?term=miglustat&rank=4>) oraz (http://trials.actelion.com/asp/Trial_Registry/RStudyInfo.asp?ST=OGT-918-011). **(nieadekwatna populacja)**
 14. Paciorkowski AR, Westwell M, Ounpuu S et al. Motion analysis of a child with Niemann-Pick disease type C treated with miglustat. *Mov Disord* 2008; 23(1): 124-128. **(opis przypadku)**
 15. Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. An open-label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. *Clin Ther* 2005; 27(8): 1215-1227. **(nieadekwatna populacja)**
 16. Perez-Poyato MS, Gordo MMO and Marfa MP. Initiation and discontinuation of substrate inhibitor treatment in patients with Niemann-Pick type C disease. *Gene* 506: 207-210, 2012. **(opis przypadku)**
 17. [REDACTED]
 18. Di Rocco M, Dardis A, Madeo A, et al. Early miglustat In infantile Niemann-Pick disease type C, *Pediatric Neurology* 2012; 47: 40-43. **(opis przypadku)**



19. Santos ML, Raskin S, Telles DS et al. Treatment of a child diagnosed with Niemann-Pick disease type C with miglustat: A case report in Brazil. *J Inher Metab Dis* 2008; [Epub ahead of print]. **(opis przypadku)**
20. Schiffmann R, Fitzgibbon EJ, Harris C et al. Randomized, controlled trial of miglustat in Gaucher's disease type 3. *Ann Neurol* 2008; 64(5): 514-522. **(nieadekwatna populacja)**
21. Zarowski M, Steinbarn B, Gurda B, et al. Treatment of cataplexy in Niemann-Pick disease type C with the use of miglustat, *European Journal of Paediatric Neurology* 2010: 1-4. **(opis przypadku)**

19.6 Ograniczenia

1. Harris CM, Taylor DS, Vellodi A. Ocular motor abnormalities in Gaucher disease. *Neuropediatrics* 1999; 30(6): 289-293. **(typ badania)**
2. Higgins JJ, Patterson MC, Dambrosia JM et al. A clinical staging classification for type C Niemann-Pick disease. *Neurology* 1992; 42(12): 2286-2290 **(typ badania)**
3. Patterson MC, Di Bisceglie AM, Higgins JJ et al. The effect of cholesterol-lowering agents on hepatic and plasma cholesterol in Niemann-Pick disease type C. *Neurology* 1993; 43(1): 61-64. **(typ badania)**

19.7 Dyskusja

1. Scientific Discussion for Zavesca on EMEA pp. 22 – 25.
2. Withdrawal assessment report for Zavesca. EMEA/CHMP/254026/2008.
3. AOTM (Agencji Oceny Technologii Medycznych): <http://www.aotm.gov.pl>

19.8 Badania dotyczące efektywności praktycznej

1. Report (Actelion) - Natural history of neurological disease in patients with Niemann-Pick type C disease: a retrospective study (Survey II); Doc No. D-08.453. 5-9-2008. **(typ badania)**
2. (Pineda b)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. *Mol Genet Metab* 98: 243-249, 2009. **(typ badania)**
3. Pineda M, Perez-Poyato MS, O'Callaghan M, Vilaseca MA, Pocovi M, Domingo R, Ruiz Portal L, Verdu Perez A, Temudo T, Gaspar A, Garcia Penas JJ, Roldan S, Martin Fumero L, Blanco de la Barca O, Garcia Silva MT, Macias-Vidal J and Coll MJ. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: A case series. *Mol Genet Metab* 99: 358-366, 2010. **(typ badania)**
4. 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. *Orphanet J Rare Dis* 7: 2012. **(typ badania)**.



19.9 Opis skal

1. Tylka J, Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. *Kardiol Pol* 2009; 67: 1165-1169.
2. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F; NP-C Guidelines Working Group. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab*. 2012 Jul;106(3):330-44. **(praca poglądowa)**

19.10 Badania wykluczone

1. Belmatoug N, Burlina A, Giraldo P, Hendriksz CJ, Kuter DJ, Mengel E and Pastores GM. Gastrointestinal disturbances and their management in miglustat-treated patients. *J Inherit Metab Dis* 34: 991-1001, 2011. **(opracowanie wtórne)**
2. Bonnot O. Niemann-pick disease type C - example of an inborn error of metabolism producing psychiatric manifestations. *Eur Psychiatr Rev* 4: 84-88, 2011. **(praca poglądowa)**
3. Cardoso MT, Chaves P, Costa DC, Nadais G, Vasconcelos C, Teles J, Lacerda L and Leao E. Niemann pick type c in adult patients: Results evaluation of miglustat therapy. *J Inherit Metab Dis* 34: S194, 2011. **(język publikacji)**
4. Champion H, Ramaswami U, Imrie J, Lachmann R, Cox TM and Wraith JE. Dietary intervention in patients receiving substrate reduction therapy with miglustat. *Mol Genet Metab* 98: 63, 2009. **(abstrakt)**
5. Champion H, Ramaswami U, Imrie J, Lachmann RH, Gallagher J, Cox TM and Wraith JE. Dietary modifications in patients receiving miglustat. *J Inherit Metab Dis* 2010. **(nieadekwatna populacja)**
6. Chien YH, Peng SF, Hwu WL, Yang CC, Lee NC, Tsai LK, Huang AC, Su SC and Tseng CC. Persistent effect of miglustat on children with Niemann-Pick C disease. *J Inherit Metab Dis* 34: S193, 2011. **(język publikacji)**
7. Erickson RP. A first therapy for Niemann-Pick C. *Lancet Neurol* 6: 748-749, 2007. **(praca poglądowa)**
8. Fecarotta S, Astarita L, Bruschini D, Pisani L, Romano A, Del Giudice E, Mansi G, Amitrano M, Dolezalova H, Della Casa R, Parenti G and Andria G. Efficacy of miglustat on the neurological involvement in Italian patients with niemann-pick disease type C. *Mol Genet Metab* 98: 70, 2009. **(abstrakt)**
9. Haliloglu G, Yuce A, Gurakan F and Topcu M. Miglustat treatment in Niemann-Pick disease type C (NP-C): Clinical experience in two patients. *Eur J Paediatr Neurol* 15: S52, 2011. **(abstrakt)**
10. Jahnova H, Dvorakova L, Hulkova H, Hrebicek M and Jesina P. Diagnosis and treatment options for niemann-pick disease type C. *Ceska Slov Neurol Neurochir* 75: 303-308, 2012. **(język publikacji)**
11. Kolnikova M, Sykora P and Behulova D. Efficacy and tolerability of miglustat in patients with Niemann - Pick C disease. *Eur J Paediatr Neurol* 15: S49, 2011. **(abstrakt)**
12. Kuter DJ, Mehta A, Hollak C, Giraldo P, Hughes D, Belmatoug N, Brand M, Muller A, Schaaf B, Giorgino R and Zimran A. Miglustat therapy in type 1 Gaucher disease: Long-term treatment experience from a multicenter, retrospective cohort study. *Blood* 118: 2011. **(abstrakt)**
13. Lourenco C, Camelo JS, Santos MLSF, Van Der Linden V, Turcato M and Marques W. Substrate reduction therapy in Niemann-Pick disease type C: Report of five Brazilian patients. *Mol Genet Metab* 96: S30, 2009.
14. Lourenco C, Van Der Linden V, Santos M, Ribeiro E, Albuquerque R, Boy R, Souza F, Giugliani R and Marques W. Treating Niemann-pick type C in Brazil: Follow-up of 28 patients. *Mol Genet Metab* 102: S26-S27, 2011 **(abstrakt)**
15. Maalouf K, Das AM and Naim HY. M. Niemann-Pick type C: Restoration of lipid rafts and other biochemical anomalies by n-butyl-deoxinojirimycin. *J Inherit Metab Dis* 34: S193, 2011. **(abstrakt)**
16. Nevsimalova S, Prihodova I, Tauberova A, Koumarova L and Jahnova H. Longitudinal follow-up of Niemann-



- Pick type C disease patients. Eur J Paediatr Neurol 15: S51, 2011. **(abstrakt)**
17. Paladio, N. [Miglustat (Zavesca) in the treatment of Niemann-Pick type C disease]. 2009. **(język publikacji)**
 18. Pastores GM. Miglustat: substrate reduction therapy for lysosomal storage disorders associated with primary central nervous system involvement. Recent Patents CNS Drug Discov 1: 77-82, 2006. **(praca poglądowa)**
 19. Patterson M, Pineda M, Sedel F, Mengel E, Hwu WL, Rohrbach M, Bembi B, Korenke C, Luzy C, Schieber P, Giorgino R and Wraith E. A multicentre retrospective survey of miglustat in patients with Niemann-Pick type C disease. Mol Genet Metab 96: S34, 2009. **(abstrakt)**
 20. Patterson M, Vecchio D, Jacklin E and Wraith E. Long-term clinical trial with miglustat in Niemann-Pick disease type C. Mol Genet Metab 96: S33-S34, 2009. **(abstrakt)**
 21. Patterson M, Porter F, Vaurio R and Brown T. Longitudinal study of cognition in subjects with Niemann-Pick disease, type C. Mol Genet Metab 96: S34, 2009. **(abstrakt)**
 22. Patterson M, Mengel E, Wraith E, Wijburg F, Vanier M, Schwierin B, Muller A, Silkey M, Giorgino R and Pineda M. Baseline data from a prospective international disease registry for Niemann-Pick disease type C. Mol Genet Metab 102: S34, 2011. **(abstrakt)**
 23. Patterson M, Pineda M, Mengel E, Wijburg F, Vanier M, Schwierin B, Muller A, Alsop J and Wraith E. Update from the international registry for Niemann-pick disease type C (NP-C) in clinical practice. Mol Genet Metab 105: S51, 2012. **(abstrakt)**
 24. Patterson MC and Platt F. Therapy of Niemann - Pick disease, type C. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids 1685: 77-82, 2004. **(praca poglądowa)**
 25. Perez-Poyato MS and Pineda M. New agents and approaches to treatment in niemann-pick type C disease. Curr Pharm Biotechnol 12: 897-901, 2011. **(praca popglądowa)**
 26. (Pineda c)Pineda M, Wraith JE, Wijburg F, Mengel E, Vanier MT, Schwierin B, Giorgino R and Patterson M. Designing a disease registry for Niemann-Pick disease type C. J Neurol 256: S91, 2009. **(abstrakt)**
 27. (Pineda d)Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Imrie J, Schwierin B and Bembi B. Safety monitoring of miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C. J Neurol 256: S167, 2009. **(abstrakt)**
 28. (Pineda e)Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu WL, Rohrbach M, Bembi B, Walterfang M, Korenke C, Marquardt T, Luzy C, Giorgino R and Patterson M. A multicentre retrospective cohort study of miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C. Eur J Paediatr Neurol 13: S115, 2009. **(abstrakt)**
 29. Pineda M, Mengel E, Wraith JE, Wijburg FA, Vanier MT, Schwierin B, Muller A, Silkey M, Giorgino R and Patterson MC. Data update from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C. J Neurol 258: S165-S166, 2011. **(abstrakt)**
 30. Poyato MSP, Marfa MP, Vilaseca MA, Gordo MMO, Macias J and Coll MJ. Cerebral PET and disability evaluation in patients with Niemann Pick disease Type C treated with miglustat. Eur J Paediatr Neurol 13: S13, 2009. **(abstrakt)**
 31. Rosenbaum AI and Maxfield FR. Niemann-Pick type C disease: Molecular mechanisms and potential therapeutic approaches. J Neurochem 116: 789-795, 2011. **(praca poglądowa)**
 32. Sedel F. Treatment approaches in NP-C: Limiting neurological deterioration. Eur Neuropsychopharmacol 21: S628, 2011. **(praca poglądowa)**
 33. Stirnemann J. Clinical study of the French cohort of Gaucher disease patients. Rev Med Interne 27: S18-S21, 2006. **(nieadekwatna populacja)**
 34. Tekturk P, Guzel V, Yapici Z, Kayserili H and Eraksoy M. A child with Niemann-Pick type C presenting with anti-epileptic drug-resistant epilepsy and treatment with miglustat. J Neurol 258: S231, 2011. **(abstrakt)**
 35. Timm F, Bock H, Santos SGR, Mello SS, Brites A, Burin MG, Saraiva-Pereira ML and Giugliani R. NPC Brazil network: A comprehensive program for the detection of niemann-pick c disease in Brazil. J Inherit Metab Dis 34: S192, 2011. **(abstrakt)**
 36. Van Der Tol L, Engelen M and Wijburg FA. Niemann-Pick disease type C: Significant clinical discordance between siblings. Mol Genet Metab 105: S62, 2012. **(abstrakt)**



37. Soehendra M, Harzer K, Aslanidis C et al. Adult form of Niemann-Pick disease type C: Case report and discussion of a new therapeutic option. Aktuelle Neurologie 2008; 35(5): 234-237. **(nieadekwatna interwencja)**



20 SPIS TABEL

Tabela 1. Średni wiek chorych w momencie rozpoznania i zdiagnozowania NP-C skategoryzowany w zależności od wieku wystąpienia zaburzeń neurologicznych (<i>Wraith 2009</i>).....	24
Tabela 2. Wiek występowania objawów klinicznych u chorych na NP-C	26
Tabela 3. Progresja objawów u pacjentów z NP-C	28
Tabela 4. Dawkowanie u pacjentów poniżej 12. roku życia	33
Tabela 5. Podstawowe informacje rejestracyjne dla miglustatu (<i>Zavesca®</i>)	34
Tabela 6. Aktualne informacje dotyczące refundacji preparatu <i>Zavesca®</i>	35
Tabela 7. Charakterystyka badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy	50
Tabela 8. Charakterystyka włączonego badania (<i>Patterson 2007</i>)	56
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (<i>Patterson 2007</i>)	57
Tabela 10. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>Patterson 2007</i>)	57
Tabela 11. Wyjściowe objawy choroby NP-C (<i>Patterson 2007</i>).....	58
Tabela 12. Opisy punktów końcowych (<i>Patterson 2007</i>)	59
Tabela 13. Średnie zmiany wartości HSEM-a od stanu początkowego do ostatniej dostępnej wartości u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych; miglustat vs. opieka standardowa (<i>Patterson 2007</i>).....	60
Tabela 14. Średnie zmiany wartości HSEM-a od stanu początkowego do ostatniej dostępnej wartości u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych, z wykluczeniem pacjentów stosujących benzodiazepiny; miglustat vs. opieka standardowa (<i>Patterson 2007</i>).....	60
Tabela 15. Średnia zmiana wartości HSEM-a od stanu początkowego do ostatniej dostępnej wartości u pacjentów pediatrycznych; miglustat (<i>Patterson 2007</i>).....	61
Tabela 16. Średnie zmiany wartości HSEM- β od stanu początkowego do ostatniej dostępnej wartości u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych; miglustat vs. opieka standardowa (<i>Patterson 2007</i>).....	61
Tabela 17. Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi, u których nie występowały problemy z polykaniem na wizycie początkowej i końcowej; miglustat vs. opieka standardowa (<i>Patterson 2007</i>)	62
Tabela 18. Pacjenci w wieku 12 lat lub starsi z normalną ostrością słuchu na wizycie początkowej i końcowej; miglustat vs. opieka standardowa (<i>Patterson 2007</i>).....	63
Tabela 19. Średnie zmiany wartości wskaźnika zdolności poruszania się od stanu początkowego do ostatniej dostępnej wartości u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych; miglustat vs. opieka standardowa (<i>Patterson 2007</i>).....	64
Tabela 20. Średnie zmiany wartości MMSE od stanu początkowego do ostatniej dostępnej wartości u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych; miglustat vs. opieka standardowa (<i>Patterson 2007</i>).....	65
Tabela 21. Liczby i odsetki pacjentów w wieku 12 lat lub starszych, u których zanotowano wzrost wartości MMSE o 2 lub więcej punktów, od stanu początkowego do ostatniej wizyty; miglustat vs. opieka standardowa (<i>Patterson 2007</i>)	66
Tabela 22. Iloraz szans wystąpienia wzrostu wartości całkowitej MMSE o 2 lub więcej punktów u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych; miglustat vs. opieka standardowa (<i>Patterson 2007</i>)	66
Tabela 23. Ocena jakości życia - poszczególne domeny skali SF-36; miglustat vs. opieka standardowa (<i>Patterson 2007</i>)	67
Tabela 24. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, których utracono z badania; miglustat vs. opieka standardowa (<i>Patterson 2007</i>)	68
Tabela 25. Iloraz szans utraty pacjenta z badania w grupie osób powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (<i>Patterson 2007</i>).....	69
Tabela 26. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, których utracono z badania z powodu działań niepożądanych; miglustat vs. opieka standardowa (<i>Patterson 2007</i>)	69
Tabela 27. Iloraz szans utraty pacjenta z badania z powodu działań niepożądanych w grupie osób powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (<i>Patterson 2007</i>).....	69
Tabela 28. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, których utracono z badania z innych powodów niż działania niepożądane; miglustat vs. opieka standardowa (<i>Patterson 2007</i>)	70
Tabela 29. Iloraz szans utraty pacjenta z badania z innych powodów niż działania niepożądane w grupie osób powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (<i>Patterson 2007</i>)	70



Tabela 30. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	71
Tabela 31. Iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat 200 mg vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	71
Tabela 32. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane (Patterson 2007).....	71
Tabela 33. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, którzy zgłosili występowanie biegunki; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	73
Tabela 34. Iloraz szans wystąpienia biegunki u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	74
Tabela 35. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły wzdęcia z oddawaniem wiatrów; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	74
Tabela 36. Iloraz szans wystąpienia wzdęć z oddawaniem wiatrów u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	74
Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpił ból brzucha; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	75
Tabela 38. Iloraz szans wystąpienia bólu brzucha u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	75
Tabela 39. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły wzdęcia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	75
Tabela 40. Iloraz szans wystąpienia wzdęć u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	76
Tabela 41. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły nudności; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	76
Tabela 42. Iloraz szans wystąpienia nudności u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	76
Tabela 43. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły wymioty; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	77
Tabela 44. Iloraz szans wystąpienia wymiotów u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	77
Tabela 45. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiła dysfagia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	77
Tabela 46. Iloraz szans wystąpienia dysfagii u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	77
Tabela 47. Liczby i odsetki pacjentów poniżej 12 roku życia, u których wystąpiło zmniejszenie apetytu; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	78
Tabela 48. Iloraz szans zmniejszenia apetytu u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	78
Tabela 49. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których doszło do obniżenia masy ciała; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	79
Tabela 50. Iloraz szans wystąpienia obniżenia masy ciała u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	79
Tabela 51. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiła neuropatia obwodowa; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	80
Tabela 52. Iloraz szans wystąpienia neuropatii obwodowej u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	80
Tabela 53. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpił ból głowy; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	80
Tabela 54. Iloraz szans wystąpienia bólu głowy u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	81
Tabela 55. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiło drżenie; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	81
Tabela 56. Iloraz szans wystąpienia drżenia u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	81



Tabela 57. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiło pogorszenie drżenia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	82
Tabela 58. Iloraz szans pogorszenia drżenia u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	82
Tabela 59. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiła bezsenność; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	82
Tabela 60. Iloraz szans wystąpienia bezsenności u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	82
Tabela 61. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiła parestezja; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	83
Tabela 62. Iloraz szans wystąpienia parestezji u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	83
Tabela 63. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których stwierdzono nieprawidłowy chód; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	83
Tabela 64. Iloraz szans wystąpienia nieprawidłowego chodu u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	84
Tabela 65. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiła spastyczność chodu; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	84
Tabela 66. Iloraz szans wystąpienia spastyczności chodu u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	84
Tabela 67. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiła depresja; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	85
Tabela 68. Iloraz szans wystąpienia depresji u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	85
Tabela 69. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły zawroty głowy; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	85
Tabela 70. Iloraz szans wystąpienia zawrotów głowy u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	86
Tabela 71. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, dla których odnotowano wzrost częstości upadania; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	86
Tabela 72. Iloraz szans wystąpienia upadku u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	86
Tabela 73. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpił ból kończyny; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	87
Tabela 74. Iloraz szans wystąpienia bólu kończyny u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	87
Tabela 75. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiło opadanie powiek; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	87
Tabela 76. Iloraz szans wystąpienia opadania powiek u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	87
Tabela 77. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiła głuchota; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	88
Tabela 78. Iloraz szans wystąpienia głuchoty u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	88
Tabela 79. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	89
Tabela 80. Iloraz szans wystąpienia zapalenia nosogardzieli u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	89
Tabela 81. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiło zmęczenie; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	89
Tabela 82. Iloraz szans wystąpienia zmęczenia u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	90
Tabela 83. Liczby i odsetki pacjentów powyżej 12 roku życia, u których wystąpiły zranień; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	90



Tabela 84. Iloraz szans wystąpienia zranień u pacjentów powyżej 12 roku życia; miglustat vs. opieka standardowa (Patterson 2007).....	90
Tabela 85. Liczby i odsetki pacjentów pediatrycznych, u których odnotowano poszczególne działania niepożądane (Patterson 2007).....	91
Tabela 86. Dane demograficzne oraz parametry wyjściowe pacjentów (Wraith 2010).....	93
Tabela 87. Podsumowanie charakterystyki choroby (Wraith 2010).....	93
Tabela 88. Średnie zmiany HSEM-a oraz HSEM- β u pacjentów, którzy ukończyli 12 i 24 msc. okres leczenia (Wraith 2010).....	94
Tabela 89. Odsetki analizowanych pacjentów, u których stwierdzono poprawę/stabilizację lub pogorszenie zdolności polykania na końcu badania (Wraith 2010).....	95
Tabela 90. Wskaźnik upośledzenia zdolności poruszania się -SAI (Wraith 2010).....	95
Tabela 91. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane* występujące w czasie trwania badania (Wraith 2010).....	97
Tabela 92. Średnie zmiany HSEM-a, HSEM- β i SAI s od wartości wyjściowych do 12 i 24 okresu leczenia (Patterson 2010).....	99
Tabela 93. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane* występujące w czasie trwania badania (Patterson 2010).....	100
Tabela 94. Działania niepożądane zestawione zgodnie z klasyfikacją układów narządowych wraz z częstotliwością ich występowania (ChPL dla preparatu Zavesca®).....	103
Tabela 95. Charakterystyka włączonych badań (Elstein 2007, Schiffmann 2008).....	105
Tabela 96. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w czasie leczenia miglustatem - 24 miesiące (Elstein 2007).....	107
Tabela 97. Działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów - 24 miesiące (Schiffmann 2008).....	108
Tabela 98. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w obrębie układu żołądkowo – jelitowego i nerwowego - 24 miesiące (Pastores 2005).....	110
Tabela 99. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia neurologiczne (Hollak 2009).....	114
Tabela 100. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły analizowane działania niepożądane (OGT-918-011).....	115
Tabela 101. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły analizowane działania niepożądane (Pineda 2009a).....	117
Tabela 102. Charakterystyka przypadków leczenia pacjentów z chorobą Niemann-Picka typu C przy zastosowaniu miglustatu.....	118
Tabela 103. Liczba pacjentów, u których stwierdzono działania niepożądane w okresie obserwacyjnym od 20.10.2007 do 19.10.2008, zgodnie z danymi z PSUR.....	124
Tabela 104. Działania niepożądane z poszczególnych klas układów narządowych, liczba zdarzeń pierwotnych i liczba działań niepożądanych w klasie (PSUR dla preparatu Zavesca® za okres od 20.10.2007 do 19.10.2008).....	125
Tabela 105. Liczba pacjentów, u których stwierdzono działania niepożądane w okresie obserwacyjnym od 20.10.2010 do 19.10.2011, zgodnie z danymi z PSUR.....	127
Tabela 106. Działania niepożądane z poszczególnych klas układów narządowych (PSUR dla preparatu Zavesca® za okres 2010-2011).....	128
Tabela 107. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE z badań porównujących miglustat 200 mg (3 razy dziennie) vs. opieka standardowa (skuteczność kliniczna).....	132
Tabela 108. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE z badań porównujących miglustat 200 mg (3 razy dziennie) vs. opieka standardowa (bezpieczeństwo).....	136
Tabela 109. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE, z badań porównujących miglustat 200 mg (3 razy dziennie) vs. standardowa opieka (bezpieczeństwo) – c.d.....	139
Tabela 110. Charakterystyki pacjentów i historia leczenia (Pineda 2009b-Survey I).....	154
Tabela 111. Bezwzględne wartości wyników uzyskanych dla czterech parametrów (sprawność poruszania się, sprawność wykonywania zadań manualnych, artykulacja mowy, sprawność polykania) w trzech punktach czasowych (Pineda 2009b Survey I).....	155
Tabela 112. Odsetki pacjentów, u których stwierdzono poprawę/stabilizację ≥ 3 parametrów po zakończeniu leczenia, z uwzględnieniem grup wiekowych (Pineda 2009b-Survey I).....	156
Table 113. Średnie zmiany w punktacji parametrów upośledzenia choroby w zależności od wieku(liczba punktów/rok) (Pineda 2009b-Survey I).....	156
Tabela 114. Charakterystyka pacjentów oraz historia ich leczenia (Pineda 2009b-Survey II).....	158



Tabela 115. Progresja wartości wyniku całkowitego oraz wszystkich czterech parametrów w czasie naturalnego przebiegu choroby oraz po zakończeniu leczenia miglustatem; N=19 pacjentów (<i>Survey II</i>).....	159
Tabela 116. Historia choroby przed włączeniem do badania (<i>Heron 2012</i>)	161
Tabela 117. Wyniki wyszukiwania w bazie CRD.....	163
Tabela 118. Wyniki wyszukiwania w bazie Pubmed	164
Tabela 119. Wyniki wyszukiwania w bazie Embase	165
Tabela 120. Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane	165
Tabela 121. Kwestionariusz <i>Child Behaviour Checklist (CBCL)</i> uzupełniany przez rodziców, wartości T uzyskane przed i po 10 miesiącach leczenia (<i>Santos 2008</i>)	166
Tabela 122. Narzędzie służące do wstępnego rozpoznania choroby NP- C na podstawie objawów choroby	170
Tabela 123. Arkusz oceny wiarygodności badań zgodnie ze skalą Jadad	173
Tabela 124. Ocena wiarygodności badania (<i>Patterson 2007</i>).....	174
Tabela 125. Charakterystyka badania <i>Patterson 2007</i>	175



21 SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Algorytm postępowania diagnostycznego w chorobie Niemann-Picka typu C	29
Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania i selekcji publikacji.....	172