



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: MIGLUSTATUM

*INDICAȚIE: tratamentul manifestărilor neurologice progresive la pacienții adulți și copii,
cu boală Niemann-Pick de tip C*

Data depunerii dosarului

23.11.2021

Numărul dosarului

20173

PUNCTAJ: 62



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Miglustatum

1.2. DC: Miglustat Accord 100 mg capsule

1.3 Cod ATC: A16AX06

1.4 Data eliberării APP: Aprilie 2018

1.5. Deținătorul de APP: Accord Healthcare, Polonia

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică: conținut în capsule, mărime

Forma farmaceutică	capsulă
Concentrație	100 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC-PEPCTFE/Al x 84 x1

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Medicament	Miglustat Accord
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	11150,54
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	132,74

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: Miglustat Accord este indicat pentru tratamentul manifestărilor neurologice progresive la pacienții adulți și copii, cu boală Niemann-Pick de tip C.

Doza în boala Niemann-Pick de tip C

Adulți

Doza recomandată pentru tratamentul pacienților adulți cu boală Niemann-Pick de tip C este de 200 mg de trei ori pe zi.

Copii și adolescenți

Doza recomandată pentru tratamentul pacienților adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste) cu boală Niemann-Pick de tip C este de 200 mg de trei ori pe zi.

La pacienții sub vârsta de 12 ani, doza trebuie ajustată în funcție de suprafața corporală, așa cum este prezentat mai jos:

Suprafața corporală (m ²)	Doza recomandată
> 1,25	200 mg de trei ori pe zi
> 0,88 – 1,25	200 mg de două ori pe zi
> 0,73 – 0,88	100 mg de trei ori pe zi
> 0,47 – 0,73	100 mg de două ori pe zi
≤ 0,47	100 mg o data pe zi

La unii pacienți poate fi necesară reducerea temporară a dozei din cauza diareei. Avantajele tratamentului pacienților cu Miglustat Accord trebuie evaluate periodic. Experiența privind utilizarea Miglustat Accord la pacienții cu boală Niemann-Pick de tip C și vârstă sub 4 ani este limitată.

Mod de administrare

Miglustat Accord se poate administra cu sau fără alimente.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu există date experimentale privind utilizarea Miglustat Accord la pacienții cu vârsta peste 70 ani.

Insuficiență renală

Datele farmacocinetice indică faptul că pacienții cu insuficiență renală prezintă o expunere sistemică crescută la miglustat. La pacienții cu un clearance al creatininei ajustat de 50-70 ml/minut și 1,73 m², administrarea începe cu doza de 100 mg de două ori pe zi la pacienții cu boală Gaucher de tip I și cu doza de 200 mg de două ori pe zi (ajustată în funcție de suprafața corporală la pacienții cu vârsta sub 12 ani), la pacienții cu boală Niemann-Pick de tip C. La pacienții cu un clearance al creatininei ajustat de 30-50 ml/minut și 1,73 m², administrarea începe cu doza de 100 mg o dată pe zi la pacienții cu boală Gaucher de tip I și cu doza de 100 mg de două ori pe zi (ajustată în funcție de suprafața corporală la pacienții cu vârsta sub 12 ani), la pacienții cu boala Niemann-Pick de tip C. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă – clearance al creatininei < 30 ml/minut și 1,73 m².

Insuficiență hepatică

Nu s-a evaluat utilizarea Miglustat Accord la pacienții cu insuficiență hepatică.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Accord Healthcare România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Miglustatum și DC Miglustat Accord, pentru indicația terapeutică „tratamentul manifestărilor neurologice progresive la pacienții adulți și copii, cu boală Niemann-Pick de tip C”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.

Boala Niemann-Pick de tip C (NPC) - Generalități

Boala Niemann-Pick de tip C (NPC) este o tulburare rară, lizozomală neuroviscerală, autozomal recesivă, estimată în prezent că apare la 1:100.000 până la 1:120.000 de născuți vii. Boala este cauzată de mutații bialelice fie ale genei NPC1 (la 95% dintre pacienți), fie ale genei NPC2 (la aproximativ 4% dintre pacienți).

NPC se caracterizează printr-o prezentare clinică eterogenă, cu o gamă largă de simptome viscerale, neurologice și psihiatrice. Tulburarea este clasificată în continuare în funcție de vârsta de debut a simptomelor inițiale, în principal afectarea neurologică. În consecință, sunt recunoscute cinci grupe de boli: sistemică perinatală (debut la vârsta < 3 luni), infantilă timpurie (3 luni până la 2 ani), infantilă târzie (2-6 ani), juvenilă (6-15 ani) și cu debut la adolescenți/adulți (> 15 ani).

Prezentarea bolii NPC în timpul perioadelor perinatale și infantile timpurii se poate suprapune; cea mai frecventă prezentare este icterul neonatal prelungit (de obicei hiperbilirubinemie directă), cu diferite grade de hepatosplenomegalie. Simptomele neurologice, de obicei, se dezvoltă treptat cu semne subtile. Hipotonia trunchială apare, în general, în primul an de viață. Ulterior, pacienții încep să piardă etapele de dezvoltare deja obținute; ataxia cerebeloasă și deteriorarea motorie ulterioară sunt frecvent observate în al doilea an de viață. Comunicarea este relativ bine menținută și se numără printre abilitățile ulterioare care se pierd. Paralizia supranucleară verticală a privirii, o manifestare precoce comună în NPC, poate fi prezentă, dar este dificil de recunoscut la o vârstă fragedă.

Cu toate acestea, pentru un grup substanțial de nou-născuți cu NPC perinatal sistemic sever (8-10% dintre pacienți), manifestările hepatice pot evolua rapid spre boală hepatică fulminantă sau insuficiență multi-organică, chiar înainte de apariția simptomelor neurologice și ulterior duc la deces în primul an de viață.

Datele obținute pentru pacienții cu NPC infantilă timpurie/neonatală sunt foarte reduse. Progresia neurologică are ca rezultat tulburări motorii și cognitive severe, tetraplegie, distonie, tulburare convulsivă și afectare bulbară și în consecință duce la disfagie și boală pulmonară cronică datorată aspirațiilor recurente; moartea apare adesea în decurs de 5 ani.

Miglustat (Zavesca) a fost aprobat inițial în Uniunea Europeană în 2009, pentru tratamentul adulților și copiilor cu NPC. Miglustat a fost prima și este în prezent singura terapie țintită aprobată pentru tratarea manifestării neurologice a NPC.

Important este faptul că nu are efect asupra manifestărilor viscerale, cum ar fi splenomegalia sau afectarea hepatică și, prin urmare, nu are niciun efect asupra tipului sistemic perinatal sever.

Câteva studii au demonstrat efecte favorabile ale miglustatului asupra evoluției naturale a bolii NPC, în principal în rândul pacienților adulți. Deși mecanismul său de acțiune în boala NPC nu este pe deplin înțeles, medicamentul are efecte benefice asupra transportului intracelular de lipide. Reduce aparent acumularea neurotoxică de glucozilceramidă, lactosilceramidă și ganglioizidele GM2 și GM3 din creier și întârzie progresia

simptomelor neurologice ale NPC. Cu toate acestea, doar date limitate, în mare parte descrieri de cazuri observaționale, sunt disponibile cu privire la utilizarea sa în NPC cu debut neonatal și infantil timpuriu.

Ghid de management clinic pentru boala Niemann-Pick tip C - Orphanet Journal of Rare Diseases 2018

Miglustat – terapie modificatoare a bolii

Miglustat, o terapie de reducere a substratului, este singurul medicament modificator al bolii aprobat în Uniunea Europeană pentru tratamentul manifestărilor neurologice în cazul pacienților cu boală NPC. La unii pacienți, s-a demonstrat că miglustat oprește sau atenuează progresia bolii.

Criterii de inițiere a terapiei cu Miglustat - Declarația # 31: Toți pacienții cu un diagnostic confirmat de NPC ar trebui luați în considerare pentru terapia cu miglustat.

Puterea recomandării: 2

Nivelul dovezilor: C

Opinia experților: acord complet (13%), acord majoritar (38%), acord parțial (13%), dezacord majoritar (25%) și dezacord complet (13%).

Pentru a înțelege efectele terapiei modificatoare a bolii în NPC, sunt necesare informații despre istoricul natural al progresiei bolii. În acest sens, a fost analizată o cohortă de 57 de pacienți NPC, iar 85,7% dintre aceștia, care au fost urmăriți mai mult de 1 an, au prezentat progresie neurologică a bolii. În această cohortă au fost incluși copii cu o vârstă < 6 ani, care au avut o evoluție normală, sugerând faptul că ar fi putut avea un fenotip cu debut tardiv. Rata de progresie a fost de 0,12 puncte pe an (IC 0,09 până la 0,15) folosind un sistem de notare NPC compus, unde scorul maxim de 4 indica o boală gravă. Ratele de progresie erau corelate cu vârsta la diagnosticare, cu cât vârsta era mai mică, cu atât pacienții prezentau cea mai mare progresie a bolii.

Un studiu de fază I/II cu miglustat a fost efectuat la 29 de pacienți cu vârsta ≥ 12 ani cu NPC diagnosticat. Pacienții au fost randomizați 2:1 pentru a primi miglustat 200 mg de 2 ori pe zi, sau îngrijire standard timp de 1 an, cu opțiunea pentru pacienții adulți de înscriere într-un studiu extensiv de 1 an, pentru a primi medicamentul activ. Un alt subgrup de 12 pacienți cu vârste ≤ 12 ani au primit miglustat la o doză calculată pe baza ariei suprafeței corporale. Tratamentul cu Miglustat a determinat îmbunătățirea obiectivului final primar (HSEM-mișcarea sacadată pe orizontală a ochilor) comparativ cu standardul de îngrijire. La 12 luni, viteza HSEM s-a îmbunătățit la pacienții tratați cu miglustat, comparativ cu cei cărora li s-a administrat standardul de îngrijire; rezultatele au fost semnificative la pacienții la care benzodiazepinele au fost excluse ($p = 0,028$). Copiii au prezentat o îmbunătățire a vitezei HSEM de magnitudine similară la 12 luni. Îmbunătățirea capacității de deglutiție, stabilitatea acuității auditive și o deteriorare mai lentă în ambulatoriu au fost indicii observați la pacienții tratați cu vârsta peste 12 ani. Cele mai frecvente EA (evenimente adverse) au fost diareea (85%), flatulența (70%) și pierderea în greutate (65%). Nu au fost raportate decese. Studiul a concluzionat că Miglustat este sigur și a îmbunătățit sau stabilizat mai mulți markeri

relevanți clinic ai NPC. Acesta este primul agent studiat în NPC pentru care există atât date ale studiilor preclinice, cât și date clinice care susțin un beneficiu modulator al bolii.

Au fost raportate date pe termen mai lung (24 de luni) ale pacienților din studiul de mai sus, ca parte a unei extensii deschise. 19/29 de pacienți din studiul pivot au finalizat studiul de doi ani, din care 15/19 au încheiat 24 de luni de terapie cu miglustat. Datele obținute la 24 de luni nu au atins obiectivul final primar de îmbunătățire a vitezei HSEM. Numărul mic de pacienți a generat intervale largi de încredere, ceea ce a condus la date nesigure; totuși a fost înregistrată o deteriorare modestă a vitezei în HSEM. Per total a existat o stabilizare a simptomelor neurologice (cogniție, deambulare și deglutiție) la 68% de pacienți din acest grup, cu tendință de îmbunătățire comparativ cu datele de istoric natural al bolii.

Declarația #32: Pacienții NPC care sunt pre-simptomatici sau prezintă doar hepatosplenomegalie, nu ar trebui tratați cu miglustat.

Gradul de recomandare: 2

Nivelul dovezilor: C

Opinia experților: acord complet (27%), acord majoritar (40%), parțial de acord (27%), dezacord majoritar (7%) și dezacord complet (0%).

Toți subiecții pre-simptomatici ar trebui să fie supuși regulat evaluării de către un neurolog și/sau un specialist în boli metabolice, astfel încât tratamentul să poată fi luat în considerare la un debut precoce al manifestării neurologice.

Declarația #33: Miglustat nu trebuie inițiat în NPC la pacienții cu boală neurologică/demență avansată.

Gradul de recomandare: 2

Nivelul dovezilor: C

Opinia experților: acord complet (47%), acord majoritar (33%), parțial de acord (20%), dezacord majoritar (0%) și dezacord complet (0%).

În prezent, există date limitate despre pacienții cu NPC cu boală neurologică avansată, tratați cu miglustat. Bazat pe experiența franceză a tratamentului cu miglustat în cazul a 20 de copii, scorurile de dizabilitate NPC s-au îmbunătățit sau stabilizat la 75% dintre pacienții cu boală cu debut infantil târziu (debutul simptomelor la vârsta < 5 ani), însă niciun pacient cu forma de debut infantil timpuriu (debutul simptomelor la vârsta < 1 an) nu a prezentat un rezultat neurologic bun. Doar un pacient din 9 copii tratați înainte de vârsta de 4 ani au prezentat stabilizare. Sunt necesare mai multe date pentru a determina eficacitatea miglustat la pacienții cu vârsta sub 4 ani.

Terapia cu Miglustat NU este adecvată pentru pacienții care au o boală neurologică profundă, care, în opinia medicului curant, ar face dificilă evaluarea eventualelor îmbunătățiri datorate terapiei. Asemenea simptome pot include, dar nu se limitează la:

- Demență profundă care duce la necesitatea îngrijirii timp de 24 de ore
- Incapacitatea deambulării fără un scaun cu roțile



c. Lipsa totală a comunicării verbale

d. Dificultăți de înghițire suficient de profunde încât să fie necesară alimentarea cu tub printr-o gastrostomie percutanată.

Declarația #34: Miglustat nu ar trebui să fie inițiat la pacienții cu NPC cu o altă boală amenințătoare de viață, cu o durată de viață estimată mai mică de 1 an.

Gradul de recomandare: 2

Nivelul dovezilor: C

Opinia experților: acord complet (73%), acord majoritar (20%), parțial de acord (7%), dezacord majoritar (0%) și dezacord complet (0%).

Deși literatura nu oferă dovezi în acest sens, majoritatea ghidurilor pentru alte terapii noi, cum ar fi terapiile de substituție enzimatică și unele ghiduri naționale, specifică cele de mai sus ca și criteriu de excludere.

Terapii experimentale

Studiile clinice care testează siguranța și eficacitatea preparatelor intratecale și intravenoase de 2-hidroxipropil- β -ciclodextrină și arimoclomol oral sunt în curs de desfășurare. Cu toate că boala este o dereglare a transportului colesterolului, nu s-a demonstrat faptul că medicamentele care reduc nivelele colesterolului ar fi eficiente în modificarea cursului bolii. În plus, o serie de alte terapii sunt evaluate în studii preclinice și în fazele inițiale ale studiilor clinice în curs de desfășurare.

Perioadele de urmărire, tranziție, planificare în avans a îngrijirii și testarea genetică

Perioada de urmărire

Declarația #35: NPC este o boală progresivă, iar pacienții necesită urmărire regulată. Obiectivele tratamentului ar trebui să fie stabilite la diagnostic și revizuite periodic, orientate către îmbunătățirea sau menținerea bunăstării fizice și psihosociale a persoanelor cu NPC și a familiilor acestora.

Gradul de recomandare: 1

Nivelul dovezilor: B

Opinia experților: acord complet (88%), acord majoritar (6%), parțial de acord (6%), dezacord majoritar (0%) și dezacord complet (0%).

Tranziție

Declarația #36: Majoritatea copiilor cu NPC cu debut infantil târziu și juvenil sunt de așteptat să ajungă la vârsta adultă cu nevoi medicale și psihosociale complexe. Procesul de tranziție de la serviciile pediatrie la cele pentru adulți ar trebui să fie planificat din timp și trebuie să includă servicii adecvate în comunitate, pentru a oferi o tranziție fără probleme de la copilărie la viața adultă. Persoanele cu NPC pot beneficia de o evaluare detaliată, care să identifice barierele ce limitează independența.

Gradul de recomandare: 1

Nivelul dovezilor: B

Opinia experților: acord complet (88%), acord majoritar (13%), parțial de acord (0%), dezacord majoritar (0%) și dezacord complet (0%).

Planificarea în avans a îngrijirii

Declarația #37: Furnizori de îngrijire din centrele de specialitate, familia, medicul/pediatrul și serviciile locale de îngrijiri paliative ar trebui să dezvolte legături strânse de lucru pentru a sprijini persoanele și familiile cu NPC pe toată



durata vieții, inclusiv: a) planificarea în avans a îngrijirii cu actualizare regulată, b) fluxul de comunicare și informare efectivă pentru pacienți și familiile lor, c) un punct de contact desemnat pentru fiecare stadiu de îngrijire. O persoană identificată ca fiind aproape de sfârșitul vieții poate beneficia de accesul continuu la serviciile de îngrijire paliativă, inclusiv pentru controlul simptomelor, sprijin psihologic și spiritual.

Gradul de recomandare: 1

Nivelul dovezilor: B

Opinia experților: acord complet (94%), acord majoritar (6%), parțial de acord (0%), dezacord majoritar (0%) și dezacord complet (0%).

Testarea genetică

Declarația #38: Solicitățile pentru testarea genetică pre-simptomatică a NPC sunt cel mai bine gestionate de la caz la caz. Testarea pre-simptomatică la minori nu este permisă în unele jurisdicții și, în orice caz, riscurile și beneficiile, atât din perspectiva copilului, cât și a părinților ar trebui discutate cu atenție în contextul unei consilieri formale efectuate de către o persoană calificată corespunzător. Toți pacienții pre-simptomatici identificați ar trebui înregistrați la centre specializate de supraveghere și depistare precoce a manifestărilor neurologice.

Gradul de recomandare: 2

Nivelul dovezilor: B

Opinia experților: acord complet (81%), acord majoritar (6%), parțial de acord (13%), dezacord majoritar (0%) și dezacord complet (0%).

Declarația #39: Testarea prenatală pentru NPC ar trebui să fie oferită tuturor cuplurilor aflate la risc și necesită o consiliere atentă din partea geneticienilor clinici și specialiștilor NPC. Analiza genetică moleculară a probelor de vilozități coriale este strategia ce trebuie aleasă, pe baza mutațiilor identificate în familie.

Gradul de recomandare: 1

Nivelul dovezilor: B

Opinia experților: acord complet (75%), acord majoritar (13%), parțial de acord (6%), dezacord majoritar (6%) și dezacord complet (0%).

Concluzii

Aceste ghiduri sunt rezultatul unei colaborări internaționale a experților în tratamentul NPC, iar dovezile prezentate, care au stat la baza stabilirii acestor ghiduri sunt cele mai bune dovezi disponibile experților. Aceste ghiduri se adresează managementul copiilor și adulților afectați de boala NPC și au scopul de a facilita îngrijirea optimă a tuturor pacienților NPC, indiferent de accesul lor la îngrijirea sănătății. În plus, definește standardul de îngrijire față de care practica poate fi auditată și cele mai bune practici pot fi răspândite. Grupul de lucru se angajează să revizuiască aceste ghiduri după o perioadă de 5 ani, pentru a include date referitoare la rezultatele cercetărilor viitoare și noile terapii aprobate.

Conform OMS 1353/2020 ce modifică și actualizează OMS 861/2014, anexa nr.I, art.1, lit.c),

*"c) **comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, **care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz.** Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau costvolum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată."*

Pe baza recomandărilor ghidului de management clinic pentru boala Niemann-Pick tip C 2018, precum și a definiției comparatorului prezentate anterior, putem afirma faptul că **DCI Miglustat reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă, pentru indicația „tratamentul manifestărilor neurologice progresive la pacienții adulți și copii, cu boală Niemann-Pick de tip C”**.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Franța

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data 20 noiembrie 2019, acordă un **beneficiu moderat** medicamentului generic cu DC Miglustat Accord, care este un generic al DC Zavesca 100 mg capsule, beneficiului real adițional (ASMR IV) fiind considerat minor pentru indicația „tratamentul manifestărilor neurologice progresive la pacienții adulți și copii, cu boală Niemann-Pick de tip C” (aviz din 16.12.2009).

NICE

Pe site-ul autorității de reglementare britanice NICE nu există publicat un raport de evaluare a eficacității și siguranței tratamentului cu DCI Miglustat pentru indicația de la punctul 1.9.



SMC

Conform avizului SMC 632/10 din data de 04.06.2010, DCI Miglustat **nu este recomandat** pentru utilizare în cadrul NHSScotland, pentru indicația de la punctul 1.9, întrucât deținătorul autorizației de introducere pe piață nu a depus o solicitare de evaluare către SMC cu privire la acest produs, în acest sens. Ca urmare, nu se poate emite recomandarea de utilizare a acestuia în cadrul NHSScotland.

IQWIG/G-BA

Pe site-urile autorităților de reglementare din Germania nu există publicat un raport de evaluare al beneficiului tratamentului cu DCI Miglustatum pentru indicația de la punctul 1.9.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Miglustatum și DC Miglustat Accord 100 mg capsule este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **16** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Austria, Belgia, Cehia, Cipru, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Olanda, Solvacia, Slovenia, Suedia.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Studiul observațional „Favorable outcomes following early onset oral miglustat in early infantile Niemann Pick Type C” (5) prezintă caracteristicile clinice și evoluția bolii pentru șase pacienți cu genotip NPC1 al bolii cu debut infantil timpuriu, cărora li s-a inițiat precoce terapia cu miglustat (Tabelul nr. 1).

Pacienții homozigoți cu varianta agresivă c.2279_2281delTCT NPC1 sunt destinați fie dezvoltării formei de boală perinatală letală severă sau subtipului de boală infantilă timpurie, cu evoluție severă, neurodegenerare rapid progresivă și letalitate timpurie în primii ani de viață.

Această discordanță între pacienții cu genotipuri NPC1 similare care pot prezenta variabilele fenotipului clinic (perinatal și infantil precoce) este deja documentată în NPC. Când miglustat a fost inițiat la pacienții în vârstă de trei ani, cu deteriorare rapidă (pacienții 1 și 6, Tabel 1), nu a fost observat un efect benefic asupra progresiei bolii. Cu toate acestea, când terapia a început mult mai devreme, la vârsta de un an, evoluția bolii a fost considerabil favorabilă.

Acest studiu coroborează rapoartele anterioare ale cohortelor NPC pediatrice franceze și spaniole tratate cu miglustat. Mai exact, deteriorarea ulterioară a evoluției bolii neurologice a fost demonstrată la majoritatea pacienților cu debut infantil timpuriu, comparativ cu ratele mai mari de stabilizare a bolii sau chiar ameliorare în rândul pacienților cu debut infantil târziu și debut juvenil.

Majoritatea pacienților cu debut infantil timpuriu incluși în aceste două cohorte au început tratamentul după vârsta de doi ani, probabil când boala era deja semnificativ progresivă. În mod remarcabil, unul dintre pacienții din cohorta franceză cu debut infantil timpuriu a început tratamentul la vârsta de 9 luni și a prezentat o îmbunătățire constantă pe parcursul a 15 luni de terapie, însă ulterior, starea lui a început să se deterioreze progresiv.

În mod obișnuit, terapia cu miglustat este recomandată pentru tratamentul NPC la cel mai timpuriu semn de afectare neurologică pentru toate grupele de vârstă. Cu toate acestea, în prezent, datele referitoare la instituirea tratamentului timpuriu cu miglustat fie în cazul bolii NPC cu debut neonatal, fie în cazul debutului infantil timpuriu, sunt foarte limitate. Având în vedere raritatea subgrupului cu debut infantil timpuriu, studiile riguros proiectate și controlate sunt aproape irealizabile, iar cunoștințele noastre despre efectul medicamentului asupra progresiei bolii se bazează în principal pe descrierea de cazuri observaționale.

Majoritatea pacienților cu NPC cu debut timpuriu care au fost tratați cu miglustat, au început tratamentul relativ târziu, când boala era deja în progresie, iar beneficiul tratamentului era substanțial limitat. Doar câteva rapoarte de caz au descris terapia cu miglustat înainte de vârsta de un an la pacienții cu NPC cu debut timpuriu. Într-un astfel de raport, tratamentul a fost inițiat foarte devreme, la vârsta de 4 luni, la un pacient cu NPC infantil timpuriu (cu mutații heterozigote NPC1) care prezenta deja hipotonie și întârziere în dezvoltare. Acest pacient a făcut progrese neurologice și a fost capabil să meargă independent la vârsta de 24 de luni. Pe baza acestor rapoarte sporadice dar încurajatoare, tratamentul preventiv precoce cu miglustat a fost sugerat în cazul pacienților cu NPC cu debut timpuriu, chiar înainte de apariția simptomelor neurologice. Totuși, la majoritatea acestor pacienți, genotipurile sunt unice și, prin urmare, boala, în principal progresia neurologică, este practic neprevăzută.



Un raportul suplimentar a descris un pacient cu NPC cu debut tardiv, fratele unei surori mai mari care deja manifesta tulburări neurologice, care a început tratamentul la vârsta de 16 luni înainte să apară afectarea neurologică. În același raport autorii descriu cazul unei paciente cu NPC cu debut infantil timpuriu care a început terapia cu miglustat încă de la vârsta de 7 luni. La acești doi pacienți, tratamentul inițiat devreme părea să demonstreze un efect benefic clar. Totuși, un raport de urmărire ulterioară pentru 3 ani documentează afectarea neurologică progresivă în ciuda terapiei, sugerând faptul că terapia cu miglustat la acești pacienți poate întârzia sau încetini progresia bolii neurologice, însă are un efect limitat pe termen lung.

Dovezile acestui studiu susțin ipoteza sugerată anterior că terapia cu miglustat trebuie inițiată cât mai devreme posibil și chiar înainte de apariția dovezilor de afectare neurologică, de preferință imediat după diagnosticul genetic, în special în cazul bolii cu debut timpuriu. În ciuda inițierii tratamentului cu miglustat în jurul vârstei de 3 ani, doi dintre pacienții incluși în studiu au prezentat un curs devastator al bolii. Acest lucru indică o fereastră îngustă de oportunitate pentru rezultate de succes și subliniază importanța diagnosticului timpuriu. Astfel, în formele de boală cu debut foarte timpuriu al NPC (debut infantil), tratamentul trebuie început devreme, chiar înainte de apariția simptomelor neurologice, care presupun afectarea ireversibilă a sistemului nervos central. Acest lucru este în opoziție cu NPC cu debut tardiv (formele de boală juvenil și adult), în care miglustatul este încă eficient chiar și în stadiile ulterioare ale bolii.

În cele din urmă, subliniem și mai mult importanța suspiciunii de boală NPC la sugarii cu semne inițiale de splenomegalie și hiperbilirubinemie directă, cu sau fără insuficiență hepatică, având în vedere disponibilitatea și eficiența tratamentului inițiat precoce.

Concluzii

Acest raport confirmă rolul miglustatului ca terapie modificare a boli în formele de NPC neonatal și infantil timpuriu, numai atunci când este inițiat foarte devreme în cursul bolii. Sunt necesare studii viitoare suplimentare în cazul pacienților cu NPC infantil, cu perioade mai lungi de urmărire, pentru a defini efectul terapeutic pe termen lung al miglustatului.

Tabelul nr. 1. Manifestări clinice ale pacienților cu varianta patogenă homozigotă a genei NPC1 c.2279_2281delTCT (p.Phe760del) – studiu observațional

	Patient 1 (older brother)	Patient 2 (younger brother)	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Gender	Male	Male	Female	Male	Female	Male
Current age (or age at death)	Died at 6Y	3.5Y	Died at 5Mo	Died at 2Mo	Died at 3.5Y	5Y
Prenatal manifestations	IUGR	Hepatomegaly	Hepatosplenomegaly, IUGR, oligohydramnios	Hepatosplenomegaly, fetal ascites, prematurity of 31 weeks	IUGR	Fetal ascites
Postnatal manifestations						
Hepatosplenomegaly (age of diagnosis)	Yes (6 weeks)	Yes (prenatally)	Yes (prenatally)	Yes (prenatally)	Yes (infancy)	Yes (neonatally)
Cholestatic jaundice	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes
Hepatic failure	No	No	Fulminant	Fulminant	No	Severe with recovery
Congenital thrombocytopenia	No	No	yes	yes	yes	yes
Skeletal features	Coarse face, pectus carinatum and barrel chest, kyphotic deformation	Coarse face, barrel chest, kyphotic deformation	No	No	Coarse face, barrel chest, kyphotic deformation	Coarse face, pectus carinatum and barrel chest, kyphotic deformation
Neurological manifestations						
Hypotonia (age at diagnosis)	Yes (12Mo)	Yes (10Mo)	No	No	Yes (8Mo)	Yes (10Mo)
Dysmetria	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Convulsive disorder (age at onset)	Yes (2.5Y)	No	No	No	Yes (2Y)	Yes (3Y)
Best motor milestone achieved (age)	Assisted sitting (15Mo)	Assisted walking (21Mo)	Head control	Head control	Assisted standing (12Mo)	Assisted sitting (15Mo)
Best cognitive milestone achieved (age)	~10 spoken words (15 Mo)	Appropriate speech (36Mo)	social smile	Eye contact	2-3 words (12Mo)	Two words (15Mo)
Age of initial loss of already achieved milestones	18Mo	3Y	No loss	No loss	12Mo	18Mo
Gastrostomy tube insertion (age)	Yes (24Mo)	No	No	No	Yes (30Mo)	Yes (3Y)
Oxygen supplementation	Yes	No	No	No	Yes	Yes
Hearing impairment	Mild	Mild	Not evaluated	Not evaluated	Moderate	Moderate
Current neurology condition (or before death)	Vegetative	Moderate hypotonia, dysmetria	Hypotonia	Hypotonia	Vegetative	Vegetative
Brain MRI (age, findings)	Yes (18 Mo, thin corpus callosum, mild ventriculomegaly and enlarged subarachnoid space)	Yes (Intrauterine, normal; 2.5Y and 3.5Y, normal)	Not performed	Not performed	Yes (18Mo, delayed maturation of white matter; 36Mo, severe cortical atrophy, thinning of corpus callosum and demyelination)	Not performed
Miglustat treatment (age of beginning)	Yes (3.3Y)	Yes (12Mo)	No	No	No	Yes (3Y)
Disease subtype	Early infantile	Early infantile	Severe perinatal	Severe perinatal	Early infantile	Early infantile
Reference	Current study	Current study	Spiegel et al. ⁹	Spiegel et al. ⁹	Spiegel et al. ⁹	Personal communication

Abbreviations in Table 1: Mo = months, Y = years, IUGR = Intrauterine growth restriction, MRI = Magnetic resonance imaging.

Pe baza datelor prezentate anterior, putem afirma faptul că DCI Miglustat reprezintă singura alternativă terapeutică la pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni, diagnosticați cu boala Niemann-Pick tip C.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Studii clinice de eficacitate – revizuire sistematică (1)

În ultimul deceniu s-a dezvoltat și utilizat o gamă largă de markeri pentru a evalua efectele terapiei cu miglustat.

Secțiunile de mai jos examinează datele despre eficacitatea miglustatului din trei categorii de rapoarte publicate: 1) studii/rapoarte de cazuri la pacienți pediatrici (Tabelul nr.4); 2) studii pe adulți și pe cohorte de vârstă (Tabelul nr. 3) și 3) rapoarte cheie de caz pentru un singur pacient (Tabelul nr.2).

Constatările sunt discutate în funcție de tipul de caracteristici ale bolii pe care le abordează, inclusiv: markeri neuropatologici; manifestări specifice neurologice și psihiatrice; afectare clinică generală/handicap și rezultatele tratamentului (supraviețuire).

Rezultatele cele mai semnificative s-au obținut în următoarele studii și rapoarte de caz, prezentate în tabelul de mai jos :

Studiu/Referințe	Vârsta mediană (interval) la debutul bolii	Durata mediană (interval) tratament	Efectele raportate ale tratamentului
Patterson et al. (2010)	7 (4 – 11) ani	2,9 (2 – 4) ani	• HSEM stabilizat, deglutiție, SAI • Stabilizare la 80% din pacienți la 24 luni
Heron et al. (2012)	3 (< 1- 7) ani	EI : 1,3 (NR) ani LI : 1,0 (NR) ani JUV : 1,0 (NR) ani	• Ameliorare/stabilizare neurologică cu frecvență mai mare la pacienții LI și JUV vs. EI
Patterson et al. (2007)	Pacienți cu miglustat 25 (12-42) ani Tratament standard 23 (13-32) ani	Adolescenți/Adulți 1 (0,5-1,2) ani Copii 1 (0,2-1,1) ani	• HSEM stabilizat, deglutiție, SAI • Progresia bolii stabilă la 80% din pacienți
Wrait et al. (2009)	A/A : 23 (NR) ani LI/JUV : 7 (NR) ani	1,0 (NR) ani	• Stabilizare la 21/29 (72%) pacienți per total • Stabilizare la 8/10 (80%) copii
Galanaud et al. (2009)	17 (16-19) ani	2,0 (NR) ani	• Îmbunătățire sau stabilizare clinică • Îmbunătățirea susținută a raportului Cho/Cr
Fecarotta et al. (2015)	13 (< 1-44) ani	5,9 (4,0-8,0) ani	• Stabilizarea/îmbunătățirea manifestărilor neurologice • Beneficii mai mari cu un tratament timpuriu
Patterson et al. (2015)	10 (< 1-45) ani	3,9 (1,1-9,8) ani	• Reducerea progresiei bolii • Beneficii mai mari la pacienții mai în vârstă

Sedel et al. (2016)	17 (9-32) ani	1,6 (0,5-8) ani	• Raport Cho/NAA îmbunătățit • Reducerea progresiei bolii
Di Rocco et al. (2012)	Pacient 1 : 7 luni Pacient 2 : 19 luni	Pacient 1 : 5 ani Pacient 2 : 7 ani	• Stabilizare neurologică
Chien et al. (2013)	NR (4-8) ani	4 (4-6) ani	• Funcția de deglutiție stabilizată • Funcția cognitivă îmbunătățită/stabilizată • Stabilizarea deambulării pentru 2 ani
Szakszon et al. (2014)	10 ani	3 ani	• Recuperare completă din psihoză

HSEM-mișcarea sacadată pe orizontală a ochilor; EI-infantil timpuriu; LI-infantil târziu; JUV-juvenil; SAI-indicele standard de deambulare; Cho-colină; Cr-creatină; NAA-N- acetil aspartat

Tabel nr. 2. Rezumatul rapoartelor cheie de caz

Study / ref	Design	Pts / controls (N)	Mean (range) pt age ^a	Biomarkers and surrogate biomarkers	Median (range) treatment duration ^b	Reported treatment effects
Chien et al. (2007) [53]	Case report on 2 pts. with 1-yr follow up	El, JUV pts. (N = 2)	–	• VFS • HSEM-α, visual pursuit • Cog. function (MMSE)	1 yr	• Improved/stabilised swallowing and ambulation • Stable plasma ChT
Santos et al. (2008) [109]	Single-pt. case report with 12-mo follow up	JUV pt. (N = 1)	–	• Disability scale • Psychology and behaviour (CBCL)	1 yr	• Stable disability scores • Improved speech, movement and seizures • Improved cog. Function • Reduced depression/affective symptoms
Scheel et al. (2010) [87]	Single-pt. case report with 12-mo follow up	A/A pt. vs. age-matched controls (N = 18)	29 yrs	• DTI • Saccadic eye movements	1 yr	• Improved FA in the corpus callosum
Di Rocco et al. (2012) [124]	Case report on 2 pts. with up to 7 yrs' follow up	El pts. (N = 2)	Pt 1: 7 mo Pt 2: 19 mo	• Neurological examination • Mental development scale • MRI	Pt 1: 5 yrs Pt 2: 7 yrs	• Neurological stabilisation
Chien et al. (2013) [52]	Single-centre case series with up to 6-yr follow up	El, JUV pts. (N = 5)	NR (4–8) yrs	• VFS • Cog. function (MMSE) • SAI	4 (4–6) yrs	• Swallowing function stabilised • Improved/stabilised cognitive function • 2-year stabilisation of ambulation
Mattsson et al. (2013) [110]	Single-pt. case report	A/A pt. (N = 1)	44 yrs	• Neurological examination • Ocular motor examination • MRI, SPECT, EEG	NR	• Improved speech (from mutism to complete, coherent sentences)
Szakszon et al. (2014) [102]	Single-pt. case report with 3-yr follow up	JUV pt. (N = 1)	10 yrs	• Neurological examination • Psychiatric consultation • MRI	3 yrs	• Complete recovery from psychosis
Maubert et al. (2015) [107]	Case report in sibling pair	A/A pt. (N = 1)	Pt 1: 22 yrs Pt 2: 21 yrs	• Neurological examination • Cog. function (MMSE)	Pt 1: 1.7 yr Pt2: NA	• Stable psych. Symptoms and cog. Function • Cessation of anti-psychotic therapy • Greater independence
Cuisset et al. (2016) [99]	Single-pt. case report in atypical NP-C	JUV pt. (N = 1)	10 yrs	• Swallowing (VFS) • SAI	3 yrs	• Global improvement • Improved cog. and ambulatory function • Abolition of seizure activity
Abe and Sakai (2017) [97]	Single-pt. case report with 20-yr follow up	JUV pt. (N = 1)	20 yrs	• Neurological examination • Swallowing (clinical) • MRI	4 yrs	• Improved swallowing capacity • Improved and muscle tone
Study / ref	Design	Pts / controls (N)	Mean (range) pt age ^a	Biomarkers and surrogate biomarkers	Median (range) treatment duration ^b	Reported treatment effects
Benussi et al. (2017) [59]	Prospective, single-centre case-control study	A/A pts. vs. healthy controls (N = 22)	35 (25–57) yrs	• TMS • Cog. function (MMSE, other)	1.0 (NA) yr	• Improved LTP-like cortical plasticity • Improved short-latency afferent inhibition • Improved/stabilised movement
Hassan et al. (2017) [93]	Single-pt. case report in a pt. with cerebellar ataxia	A/A pt. (N = 1)	–	• TMS • Cog. function	1.3 yrs	• Reduced short-latency afferent inhibition (sensorimotor integration)

^aAge at disease onset or diagnosis; ^bsingle-patient follow up for case reports; A/A adolescent/adult-onset, CBCL Child behaviour checklist, ChT chitotriosidase, DTI diffusion tensor imaging, EEG electroencephalography, EI early-infantile, FA fractional anisotropy, HSEM horizontal saccadic eye movements, JUV juvenile, LI late infantile, MMSE mini-mental state examination, MRI magnetic resonance imaging, NR not reported, SAI, standard ambulation index, TMS transcranial magnetic stimulation, VFS video-fluoroscopic analysis

Tabel nr.3. Rezumatul studiilor pe adulți și pe cohorte de vârstă

Study / ref	Design	Pts / controls (N)	Mean (range) pt age ^a	Biomarkers and surrogate biomarkers	Median (range) treatment duration	Reported treatment effects
Patterson et al. (2007) [56]	12-mo prospective multicentre Phase II RCT	JUV and A/A pts. (N = 29)	Migliorati pts. 25 (12–42) yrs. Std care: 23 (13–32) yrs	• HSEM-α/HSEM-β • Swallowing • SAI • Hearing	Adol/adults 1 (0.5–1.2) yr Children 1 (0.2–1.1) yr	• Stabilised SEM, swallowing, SAI • Disease progression stable in 80% pts
Pineda et al. (2009) [42]	Retrospective multicentre observational study	EI, LI, JUV, A/A pts. (N = 66)	10 (0–32) yrs	• NP-C disability scale • Disability score	1.5 (0.1–4.5) yrs	• Stabilised disability scores • Stabilised cerebral hypometabolism • Greater benefits in LI and JUV vs. EI pts
Wraith et al. (2009) [114]	Post hoc analysis from Phase II RCT	LI, JUV, A/A pts. (N = 29)	A/A: 23 (NR) yrs LI/JUV: 7 (NR) yrs	• Disease stability	1.0 (NR) yr	• Stabilisation in 21/29 (72%) pts. overall • Stabilisation in 8/10 (80%) children
Galanud et al. (2009) [79]	Single-centre case series with 24-mo follow up	A/A pts. (N = 3)	17 (16–19) yrs	• MRI • MRS	2.0 (NR) yrs	• Clinical improvement or stabilization • Sustained improvement in Cho/Cr ratio
Wraith et al. (2010) [43]	12-mo open-label extension and continued extension of Phase II RCT	A/A pts. (N = 21)	25 (12–42) yrs	• HSEM-α • Swallowing • SAI • Cog. function (MMSE)	1.9 (0.1–2.0) yrs	• Stabilised HSEM-α, ambulation and swallowing
Walterfang et al. (2012) [121]	Systematic literature review and longitudinal meta-analysis	EI, LI, JUV and A/A pts. (N = 97)	NR	• Survival • Dysphagia	NR	• Potential survival benefit • Survival related to reduced dysphagia
Fecarotta et al. (2015) [48]	Prospective open-label multicentre observational study	EI, LI, JUV, A/A pts. (N = 25)	13 (< 1–44) yrs	• Disability scale • Clinical swallowing studies • Developmental delay • Cog. impairment	5.9 (4.0–8.0) yrs	• Stabilised/improved neurological manifestations • Greater benefits with earlier treatment
Bowman et al. (2015) [57]	Prospective open-label single-centre observational study	A/A pts. vs. healthy controls (N = 26)	28 (14–47) yrs	• MRI • HSEM-α, HSG • Disability scale • Ataxia (BARS)	2.8 (NR) yrs	• Protective effect on cerebellar Purkinje neurones • Benefits in key brain regions
Patterson et al. (2015) [46]	Registry-based multicentre observational study	EI, LI, JUV, A/A pts. (N = 92)	10 (< 1–45) yrs	• Disability scale	3.9 ^b (1.1–9.8) yrs	• Reduced disease progression • Greater benefits in older pts
Sedel et al. (2016) [80]	Prospective open-label multicentre observational study	JUV and A/A pts. (N = 16)	17 (9–32) yrs	• Disability scale • MRS	1.6 (0.5–8) yrs	• Improved Cho/NAA ratio • Reduced disease progression
Lau et al. (2016) [88]	Prospective, open-label single-centre observational study	EI, LI, JUV, A/A pts. (N = 39)	11 (1–22) yrs	• NNSS • DTI	NR	• Lower NNSS severity scores across a range of cerebellar DTI measures
Bradbury et al. (2016) [67]	Prospective open-label single-centre observational study	EI, LI, JUV, A/A pts. (N = 36)	11 (2–51) yrs	• CSF calbindin • NNSS	NR (0.5–1.25) yrs	• Reduced CSF calbindin vs. controls
Masingue et al. (2017) [58]	Retrospective open-label single-centre observational study	A/A pts. vs. healthy controls (N = 26)	MRI: 18 (5–56) yrs DTI: 16 (5–30) yrs	• Disability scale • MRI • DTI	5.0 ^b (1.0–9.0) yrs	• Improved FA in some brain regions • Clinical and MRI metrics not correlated
Heitz et al. (2017) [111]	Retrospective open-label single-centre observational study	A/A pts. (N = 21)	35 (NR) yrs	• Cog. function (MMSE/FAB) • Disability scale	1.5 (NR) yrs	• Stable neuropsychological scores

^aAge at disease onset or diagnosis; ^bmean duration; A/A adolescent/adult onset, BARS Brief ataxia rating scale, Cho choline, ChT chitotriosidase, Cr creatine, CSF cerebrospinal fluid, DTI diffusion tensor imaging, EI early-infantile, FA fractional anisotropy, FAB frontal assessment battery, HSEM horizontal saccadic eye movements, HSG horizontal saccadic gain, JUV juvenile, LI late infantile, MMSE mini-mental state examination, MRI magnetic resonance imaging, MRS magnetic resonance spectroscopy, NAA N-acetyl aspartate, NNSS NIH neurological severity scale, NR not reported, pt./pts. patient(s), RCT randomised controlled trial, SAI standard ambulation index

Tabel nr. 4. Rezumatul studiilor/seriilor de cazuri la copii și adolescenți

Study / ref	Design	Pts / controls (N)	Mean (range) pt age ^a	Biomarkers and surrogate biomarkers	Median (range) treatment duration	Reported treatment effects
Patterson et al. (2010) [41]	12-mo prospective multicentre Phase II RCT, 12-mo extension and continued extension	LI, JUV pts. (N = 12)	7 (4–11) yrs	• HSEM-α and HSEM-β • Swallowing • SAI	2.9 (2–4) yrs	• Stabilised HSEM, swallowing, SAI • Stabilisation in 80% pts. at 24 mo
Pineda et al. (2010) [45]	Paediatric multicentre case series with up to 52-mo follow up	EI, LI, JUV pts. (N = 16)	NR (1–15) yrs	• Disability scale • Cog. function (DDST, WISC-R) • Cranial imaging (PET) • Biomarkers (ChT, CCL18)	NR (0.5–4) yrs	• Stabilised disability scores • Stable cerebral hypometabolism • Generally stable ChT and CCL18 • Greatest benefits in older pts.
Héron et al. (2012) [44]	Paediatric prospective open-label multicentre observational study	EI, LI, JUV pts. (N = 20)	3 (< 1–7) yrs	• Disability scale • MRI • MRS	EI: 1.3 (NR) yrs LI: 1.0 (NR) yrs JUV: 1.0 (NR) yrs	• Neurological improvement/stabilisation more frequent in LI and JUV vs. EI pts
Fecarotta et al. (2011) [51]	Prospective open-label single-centre observational study	EI and JUV pts. (N = 4)	NR (< 1–11) yrs	• VFS • Disability scale	NR (3.0–4.0) yrs	• Improved swallowing function • Decreased aspiration
Karimzadeh et al. (2013) [47]	Paediatric multicentre case series with up to 26-mo follow up	EI, LI, JUV pts. (N = 21)	NR (< 1–11) yrs	• Disability scale • Psychomotor development	EI: 0.8 (NR) yrs LI: 1.2 (NR) yrs JUV: 1.3 (NR) yrs	• Ambulation, fine/gross motor movements, swallowing, speech and VSSP generally stabilised • Reduced psychomotor delay

^aAge at disease onset or diagnosis; ChT chitotriosidase, DDST Denver developmental screening test, EI early-infantile, HSEM horizontal eye movements, JUV juvenile, LI late infantile, MRI magnetic resonance imaging, MRS magnetic resonance spectroscopy, NR not reported, PET positron emission tomography, pt./pts. patient(s), RCT randomised controlled trial, SAI standard ambulation index, VFS video-fluoroscopic analysis, WISC-R Wechsler Intelligence Scale for Children

Conform datelor prezentate anterior, *terapia cu Miglustat pentru tratamentul manifestărilor neurologice progresive la pacienții adulți și copii, cu boală Niemann-Pick de tip C determină menținerea remisiunii și oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.*

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

ORPHANET definește boala Niemann-Pick de tip C ca fiind o boală lizozomală rară, de depozitare a lipidelor, caracterizată prin semne clinice variabile, în funcție de vârsta de debut, cum ar fi icter sau coleastă neonatală prelungită inexplicabilă, splenomegalie izolată inexplicabilă și simptome neurologice progresive, adesea severe, cum ar fi declinul cognitiv, ataxia cerebeloasă, paralizia supranucleară verticală a privirii (VSPG), dizartrie, disfație, distonie, convulsii, cataplexie gelastică și tulburări psihice.

Prevalența la naștere a bolii Niemann-Pick de tip C (NPDC) variază între 1/45.000-286.000 la nivel mondial.

Datele obținute sugerează o rată de incidență pentru NPC1 și NPC2 de 1/92.104 și, respectiv, 1/2.858.998. Evaluarea variantelor comune NPC1, totuși, sugerează că poate exista un fenotip NPC1 cu debut tardiv, cu o incidență semnificativ mai mare, de ordinul 1/19.000 - 1/36.000.

Incidența combinată determinată a bolii NPC clasică este de 1/89.229 sau 1,12 pacienți afectați la 100.000 de născuți vii, respectiv o incidență de 0,112 la 10.000 (3).

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 7 – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	0

2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare 0

3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)

3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie 25

4. Stadiul evolutiv al patologiei

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni 10

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:
 a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau
 b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni 10

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale 10

TOTAL 62

Precizare DETM

Făcând referire la nota din subsolul Tabelului nr.7 la ordin, respectiv:

„NOTĂ:

1. Pentru indicațiile pentru care un medicament corespunzător unor DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii **pentru care DCI este singura alternativă terapeutică** s-a depus documentația pentru evaluarea tehnologiilor medicale pe tabelul nr. 7, iar autorizația de punere pe piață **a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011** și medicamentul este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWiG/G-BA”,

facem precizarea că, medicamentul **evaluat** este **Miglustat Accord 100 mg** având autorizația de punere pe piață emisă prin procedură națională în luna aprilie 2018, conform APP nr.10678/2018/01-02; ca urmare, cele 30 de puncte cumulative pe criteriul 2 din tabel **nu se pot acorda**.

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Miglustat și DC Miglustat Accord 100 mg capsule, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%.*

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de introducere pe piață și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Miglustat și DC Miglustat Accord 100 mg capsule pentru indicația: „Miglustat Accord este indicat pentru tratamentul manifestărilor neurologice progresive la pacienți adulți și copii, cu boală Niemann-Pick de tip C”.

Referințe bibliografice:

1. Pineda et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2018) 13:140-Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6094874/pdf/13023_2018_Article_844.pdf)
2. ORPHANET (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=646)
3. Genetics in medicine 18 (2016) High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets (<https://www.nature.com/articles/gim201525>)
4. RCP Miglustat Accord (https://www.anm.ro/RCP/RCP_10678_12.04.18.pdf)
5. Mol Genet Metab Rep., June 2021, Favorable outcomes following early onset oral miglustat in early infantile Niemann Pick Type C (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7941164/>)
6. SMC ADVICE (Microsoft Word - miglustat_Zavesca_NON-SUBMISSION FINAL June 2010.doc for website.doc (scottishmedicines.org.uk))
7. Orphanet Journal of Rare Diseases 2018, Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C (<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0785-7>)
8. Orphanet J Rare Dis 2012, Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22676771/>)

Raport finalizat la data de: 28.09.2022

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu