



Miglustat (Zavesca®) en el tractament de Niemann-Pick tipus C

CT11/2009
Juny 2009



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, creada al maig de 1994. El seu objectiu és promoure que la introducció, adopció, difusió i utilització de tecnologies mèdiques es faci d'acord amb criteris d'eficàcia, seguretat, efectivitat i eficiència demostrades, així com promoure la recerca orientada a les necessitats de salut de la població i a les de coneixement del sistema sanitari. L'Agència és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologia mèdica, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

L'autora del present document declara no tenir cap contracte amb la companyia farmacèutica que té registrat el medicament que s'avalua, no beneficiar-se o haver-se beneficiat de cap beca o ajuda per part de la companyia i no tenir cap altra relació comercial o professional que pugui influir en la valoració objectiva i científica del fàrmac avaluat.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Paladio N. Miglustat (Zavesca®) en el tractament de Niemann-Pick tipus C. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2009.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. 1a edició, juny 2009, Barcelona
Correcció: Isabel Parada (AATRM)
Disseny: Isabel Parada (AATRM)
Dipòsit legal: B-36081-2009

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

Miglustat (Zavesca®) en el tractament de Niemann-Pick tipus C

Núria Paladio



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

AGRAÏMENTS

S'agraeix a la Dra. Mercedes Pineda, metgessa adjunta del Servei de Neurologia de l'Hospital de Sant Joan de Déu i especialista en el tractament de la malaltia de Niemann-Pick tipus C, els seus comentaris i aportacions al present document.

El contingut final d'aquest document és responsabilitat de l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques.

ÍNDEX

Resum.....	6
Executive summary	7
Introducció.....	8
Objectius	11
Metodologia.....	11
Resultats	12
Avaluació comparada.....	19
Conclusions.....	22
Recomanacions d'ús	23
Annex 1. La tecnologia.....	24
Annex 2. Metodologia.....	31
Annex 3. Escala de discapacitat.....	34
Annex 4. Avaluacions basals i de seguiment en pacients tractats amb miglustat	35
Abreviacions.....	36
Bibliografia	37

RESUM

Antecedents

La malaltia de Niemann-Pick tipus C (NPC) és una malaltia rara, crònica i progressiva caracteritzada per l'acumulació de colesterol no esterificat i glicolípidis als lisosomes intracel·lulars. Les alternatives actuals de tractament són paliatives i dirigides a millorar la simptomatologia i la qualitat de vida dels pacients. El 19 de desembre de 2008 l'EMEA va aprovar el miglustat per al tractament de les manifestacions neurològiques progressives en nens i adults amb NPC.

Objectius

Avaluar l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència del miglustat comparat amb el tractament estàndard de suport a pacients (pediàtrics, adolescents i adults) amb NPC, i definir criteris d'indicació en l'àmbit públic del Servei Català de la Salut-CatSalut.

Metodologia

Revisió sistemàtica de l'evidència científica. S'ha inclòs un assaig clínic de fase II, multicèntric, aleatoritzat i obert de 12 mesos de seguiment. L'estudi va incloure 29 pacients adolescents/adults aleatoritzats (2:1) a rebre miglustat 200 mg/8 h o tractament estàndard. L'estudi va incloure també una mostra de 12 pacients pediàtrics tots ells tractats amb miglustat. S'han inclòs també dos estudis d'extensió que analitzen l'eficàcia del miglustat a llarg termini i un estudi retrospectiu presentat a les autoritats reguladores en el procés de registre. No s'ha identificat cap avaluació econòmica del miglustat en pacients amb NPC.

Resultats

Els resultats de l'estudi pivotal mostren que el miglustat millora la velocitat del moviment ocular sacàdic horitzontal (HSEM, de les sigles en anglès *horizontal saccadic eye movement*) en pacients adolescents/adults si es compara amb el tractament estàndard. La magnitud de l'efecte va ser similar en la població pediàtrica. S'ha observat una millora de la capacitat per deglutir/ingerir, estabilització de l'agudesa auditiva i deteriorament més lent de l'índex estàndard de deambulació en el grup de pacients adolescents/adults tractats amb miglustat. No s'ha observat el manteniment de la millora en l'HSEM a llarg termini en el mateix grup de pacients. El miglustat ha demostrat beneficis clínics en la disminució de la progressió de la malaltia a nivell central en 1 estudi d'efectivitat.

El perfil de seguretat de miglustat 200 mg/8 h és similar a l'observat en pacients amb malaltia de Gaucher (100 mg/8 h), especialment en relació amb la pèrdua de pes i amb les alteracions gastrointestinals.

Conclusions

L'evidència científica en el moment de l'aprovació és molt limitada. Per aquest motiu es considera que el miglustat és un fàrmac d'ús excepcional. Es defineixen criteris clínics d'inici i seguiment del tractament en l'àmbit públic del CatSalut.

EXECUTIVE SUMMARY

Background

Niemann Pick Type C (NPC) disease is a rare, chronic and progressive disease characterised by the accumulation of non-esterified cholesterol and glycolipids in intracellular lysosomes. Current treatment alternatives are palliative and aimed at improving the symptomatology and quality of life of patients. On December 19 2008 the EMEA approved the use of miglustat for the treatment of the progressive neurologic manifestations of NPC in children and adults.

Objectives

To assess the efficacy, safety and efficiency of miglustat versus standard supportive treatment in patients (children, adolescents and adults) with NPC.

Studies included

A phase II, multicentre, randomised, open clinical trial with a 12 month follow-up period has been included. The study included 29 adolescent/adult patients (2:1) who were randomly assigned to receive either 200 mg/8h of miglustat or standard treatment. The study also included a sample of 12 paediatric patients, all of whom were treated with miglustat. Two extension studies that assess the long-term efficacy of miglustat and a retrospective study presented to the regulatory authorities in the registry process have also been included.

No economic assessment of miglustat in patients with NPC has been identified.

Results

The results of the pivotal study show that miglustat improves the velocity of horizontal saccadic eye movement (HSEM) in adolescent/adult patients when compared to standard treatment. The magnitude of the effect was similar in the paediatric population. Improved capacity to swallow/ingest, stabilisation of hearing acuity and slower deterioration of the standard ambulatory index have been reported in the group of adolescent/adult patients treated with miglustat. Long-term maintenance of HSEM improvement has not been observed in the same group of patients. Miglustat has demonstrated clinical benefits in the reduction of the disease's progression at a central level in one effectiveness study.

The safety profile of miglustat 200 mg/8h is similar to the profile observed in patients with Gaucher's disease (100 mg/8h), especially in regards to weight loss and other gastrointestinal disturbances.

Conclusions

Scientific evidence at the time of approval is very limited. Therefore, use of miglustat is considered exceptional. Treatment initiation and follow-up clinical criteria are defined within the public scope of the CatSalut.

INTRODUCCIÓ

Descripció de la malaltia

La malaltia de Niemann-Pick tipus C (NPC) és una malaltia autosòmica recessiva caracteritzada per l'acumulació de colesterol no esterificat i glicolípid (esfingolipidosi), a diversos teixits, especialment al fetge, la melsa i el cervell. És produïda per un defecte en el transport intracel·lular de lípids^{1,2} com a conseqüència d'una mutació en els gens NPC1 (95%) o NPC2 (5%)³.

És una malaltia crònica i progressiva que afecta persones de totes les edats. L'edat d'aparició dels primers símptomes neurològics és un factor pronòstic important de la progressió de la malaltia³.

Clínica

La clínica dels pacients amb NPC és molt variada i heterogènia. Els principals símptomes i signes descrits inclouen icterícia neonatal, hepatosplenomegàlia, malaptesa, atàxia, distonia, convulsions, paràlisi de la mirada vertical i deteriorament cognitiu (demència)^{3,4,5}.

Es defineixen diferents fenotips segons l'edat d'aparició dels primers símptomes neurològics:

- a. Forma perinatal (1 any de vida), amb afectació hepàtica i ascitis fetal d'aparició en els primers dies de vida i mort abans del primer any de vida.
- b. Forma infantil prematura (<2 anys), que es manifesta com una alteració/insuficiència hepàtica greu i organomegàlia i produeix la mort abans dels 5 anys de vida.
- c. Forma infantil tardana (de 3 a 5 anys), que cursa amb deteriorament neurològic de ràpida evolució i organomegàlia variable i mort abans dels 11 anys.
- d. Forma juvenil (dels 5 als 16 anys), que cursa amb alteració progressiva, però d'evolució lenta, de la capacitat de moviment i demència. La mort dels pacients sol produir-se abans dels 25 anys.
- e. Forma de l'adult (a partir dels 16 anys), similar a la forma juvenil però que pot cursar amb trastorns psiquiàtrics fins als 50 anys.

Des del punt de vista bioquímic es defineixen també dos fenotips: el "clàssic", que inclou pacients amb importants acumulacions de colesterol a lisosomes (87%); i el "variant", que inclou pacients amb pocs canvis en els dipòsits (13%)^{3,6,7}.

Diagnòstic

S'ha de sospitar de malaltia d'NPC en pacients que presentin qualsevol dels següents signes i símptomes^a:

- a. Ascitis fetal i/o malaltia hepàtica neonatal (especialment si va acompanyada d'icterícia i infiltrats pulmonars).

^a <http://genetics.emory.edu/newsletter/files/newsletter46.pdf>

- b. Hipotonia infantil sense progressió durant mesos o anys seguida de paràlisi de la mirada vertical, atàxia progressiva, disàrtria, distonia i, en alguns casos, convulsions i cataplexia.
- c. Augment de la grandària del fetge o la melsa, especialment durant l'edat pediàtrica.
- d. Malaltia psiquiàtrica similar a depressió o esquizofrènia en adolescents i adults.

El diagnòstic definitiu d'NPC és bioquímic i té com a objectiu demostrar l'alteració de l'homeòstasi intracel·lular de colesterol a partir de cultius de fibroblasts procedents de biòpsies de pell. Les proves més habituals són la tinció amb *filipin*, que permet detectar acumulació de colesterol, i la determinació de la capacitat d'esterificació de colesterol. Un percentatge reduït de pacients amb la forma "variant" d'NPC poden presentar símptomes clínics d'NPC, però proves bioquímiques normals⁶.

La presència de mutacions en un dels al·lels dels gens NPC1 o NPC2 és també un criteri per a la confirmació del diagnòstic.

Epidemiologia

La malaltia d'NPC afecta persones d'ambdós sexes, i en major grau en algunes regions d'EUA i a subpoblacions de beduïns procedents d'Israel.

S'ha descrit una incidència d'1 cas cada 150.000 naixements vius als països occidentals^{4,8}, però alguns autors apunten que aquesta xifra podria estar subestimada atesa l'heterogeneïtat clínica de la malaltia i la disponibilitat limitada de proves bioquímiques específiques per a la seva identificació⁶.

No es disposa de dades d'incidència i prevalença d'NPC específiques de Catalunya, però entre l'any 1968 i 2003 es van diagnosticar un total de 45 casos a l'Estat espanyol³. Es té constància de 8 pacients seguits en 2 centres hospitalaris públics catalans. Com a mínim, 3 d'aquests pacients estan rebent tractament amb miglustat en l'actualitat.

Tractament de la malaltia de Niemann-Pick C

No existeix cap alternativa curativa per a pacients amb NPC. Les opcions disponibles són de suport i dirigides a millorar la qualitat de vida dels pacients.

La fisioteràpia, la teràpia ocupacional i la logopèdia constitueixen, a data d'avui, els principals eixos del tractament. Pot administrar-se tractament farmacològic simptomàtic per reduir els efectes de la distonia, la cataplexia, les convulsions, els trastorns del son i els problemes gastrointestinals. S'han utilitzat també hipolipemians com la colestiramina, les estatines i el dimetilsulfòxid, però aquests han demostrat pocs efectes sobre les manifestacions de la malaltia al sistema nerviós central⁹.

Miglustat

El 19 de desembre de 2008 l'EMEA va aprovar l'ús del miglustat (Zavesca®) per al tractament de les manifestacions neurològiques en nens i adults amb malaltia d'NPC^b, fins aleshores només disponible per a pacients amb malaltia de Gaucher tipus I, en els quals el tractament de substitució enzimàtica no es consideri adequat. Es tracta d'un medicament orfe. L'ampliació d'indicació no ha estat encara aprovada per la Food and Drug Administration (FDA).

El miglustat pertany als anomenats tractaments de reducció de substrat^c. Actua com un inhibidor reversible de la glucosilceramida sintasa, enzim implicat en les primeres etapes de la síntesi de glucoesfingolípids. Les seves propietats fisicoquímiques afavoreixen el seu pas a través de la barrera hematoencefàlica (BHE) i per aquest motiu podria reduir els efectes derivats de l'acumulació de glucoesfingolípids al cervell^{1,10}. Estudis en models de ratolins han permès observar que l'eficàcia del miglustat en el sistema nerviós central depèn de dos factors principals: la quantitat de miglustat que travessa la BHE (el 20% de la concentració plasmàtica) i l'activitat enzimàtica residual que depèn, alhora, de la mutació específica en cada cas¹⁰.

És un fàrmac d'ús hospitalari que s'administra per via oral. La posologia aprovada és de 200 mg/8 h en adults. La dosi en pacients menors de 12 anys d'edat ha d'ajustar-se basant-se en la superfície corporal. Es troba disponible en càpsules de 100 mg dispensades en capsas de 84 càpsules (CNM 7563049). El cost d'adquisició d'una capsa (medicació suficient per a 14 dies a la dosi recomanada de 200 mg cada 8 hores) és de 6.535,62 € PVL, IVA no inclòs^d.

A l'Annex 1 s'adjunta la versió actualitzada en castellà de la fitxa tècnica (consultada el 5 de juny de 2009)¹¹.

^b Indicació ratificada pel Parlament Europeu el 29 de gener de 2009.

^c Els tractaments de reducció de substrat es diferencien dels tractaments de substitució enzimàtica principalment en el fet que no consisteixen en l'administració exògena de l'enzim deficitari sinó que es basen en la disminució de síntesi dels metabòlits que poden acumular-se als lisosomes.

^d Preu a data de 5 de juny (segons informació aportada per Actelion, laboratori responsable de la comercialització del fàrmac).

OBJECTIUS

- 1) Avaluar l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència del miglustat comparat amb el tractament estàndard de suport en pacients (pediàtrics, adolescents i adults) amb NPC.
- 2) Definir els criteris d'indicació del miglustat en pacients amb NPC d'acord amb l'evidència científica disponible en l'àmbit públic del CatSalut.

METODOLOGIA

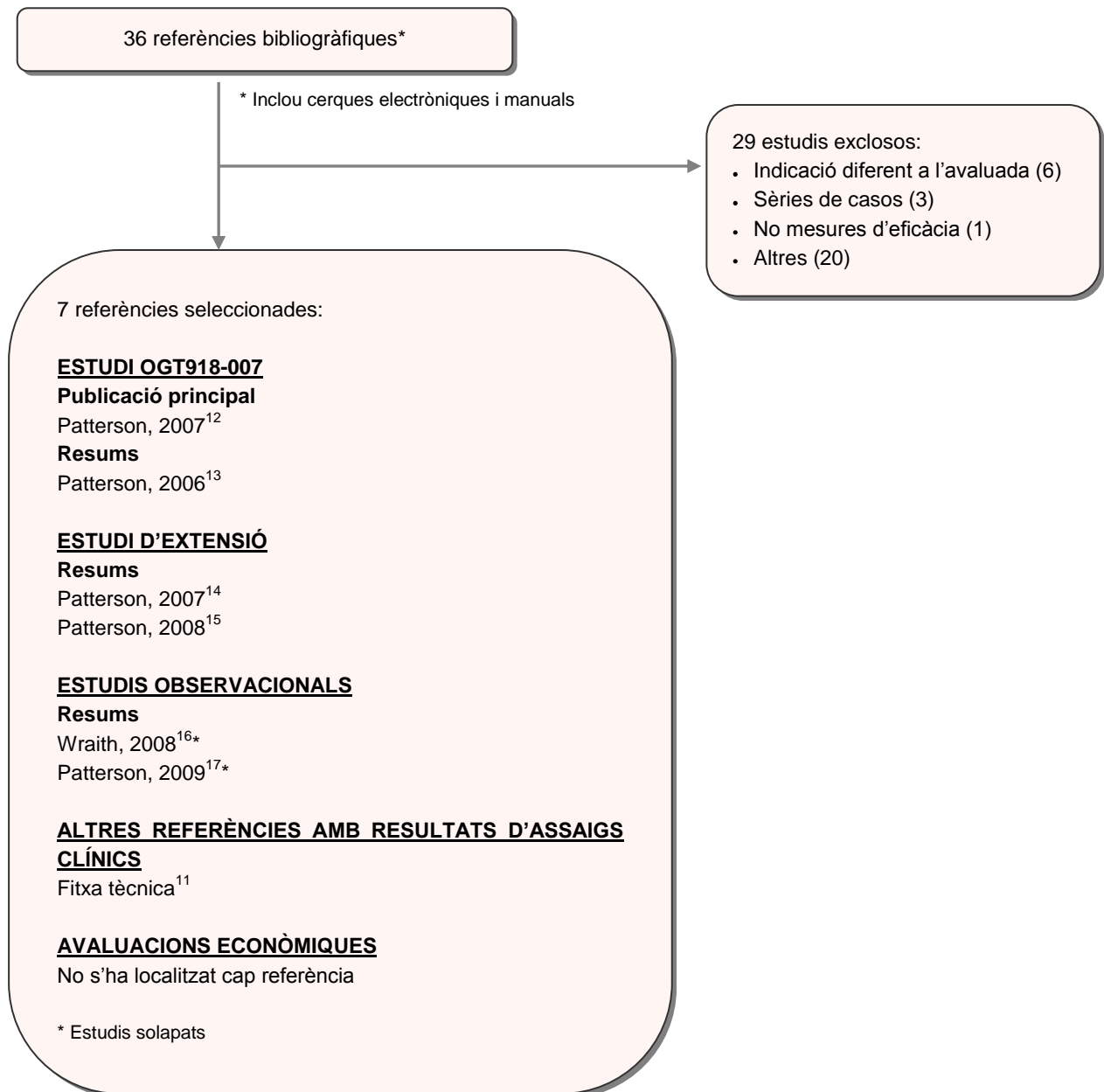
Revisió sistemàtica de l'evidència científica. La descripció detallada de la metodologia aplicada en l'elaboració d'aquest document es pot consultar a l'Annex 2.

RESULTATS

Identificació d'estudis

El procés de selecció d'estudis es presenta a la Figura 1.

Figura 1. Selecció d'estudis



Resum de l'evidència clínica

Estudis inclosos

Les dades principals d'eficàcia i seguretat del miglustat en NPC provenen d'un únic assaig clínic aleatoritzat, obert i multicèntric (OGT918-007)^{12,13}. La publicació no indica la fase de desenvolupament de l'estudi però segons les dades consultades al registre d'assaigs clínics d'EUA es tracta d'un estudi de fase II^e. Els pacients van ser posteriorment inclosos en un estudi d'extensió de 12 i 24 mesos addicionals de seguiment^{14,15}. S'han presentat també els resultats d'un estudi multicèntric i retrospectiu que va incloure pacients tractats amb miglustat fora de l'assaig clínic (ús compassiu)^{16,17}.

Els estudis d'extensió no han estat publicats en revistes de revisió d'experts (*peer review*) i només es troben disponibles en format resum. L'estudi retrospectiu i observacional no ha estat tampoc publicat però s'espera que estigui disponible en breu (comunicació personal)^f.

Característiques principals dels estudis

La Taula 1 presenta les principals característiques dels estudis inclosos.

Taula 1. Resum de les característiques principals dels estudis amb miglustat

Estudi	OGT918-007 ¹² (n= 41)	Patterson 2007 ¹⁴ (n=19)	Patterson 2008 ¹⁵ (n=16)	Patterson, 2009 ^{1f} (n=66)
Disseny	Fase I Aleatoritzat Obert Multicèntric (2)	Estudi d'extensió Obert No comparatiu	Estudi extensió Obert No comparatiu	Retrospectiu No comparatiu Multicèntric (25)
Objectiu principal	Eficàcia i seguretat	Eficàcia i seguretat	Eficàcia (seguretat?)	Efectivitat
Participants	NPC pediàtrics, juvenils i adults	NPC pediàtrics, juvenils i adults que finalitzen estudi OTG918- 007	NPC juvenils i adults que finalitzen estudi extensió Patterson 2007	NPC
Intervenció	Miglustat 200 mg/8 h Tractament estàndard	Miglustat 200 mg/8 h	Miglustat 200 mg/8 h	Miglustat en ús compassiu (300- 600 mg/dia)
Període seguiment	12 mesos	12 mesos	24 mesos	--
Tipus de publicació	Article	Resum	Resum	Resum

^e <http://clinicaltrials.gov/>

^f L'autora principal de l'estudi ha facilitat un esborrany del manuscrit. Els resultats han estat presentats en diversos fóruns científics i part d'aquests es descriuen en el present informe. **NOTA: En versions inicials del document s'havia indicat la necessitat de tractar les dades com a confidencials. Durant el procés de revisió del document l'autora ha comunicat que el manuscrit ha estat acceptat per a publicació. Paral·lelament s'ha actualitzat l'informe públic d'avaluació de l'EMA amb informació relativa a l'ús del miglustat en NPC i disponible a:** <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/zavesca/Zavesca-H-435-II-29-AR.pdf>. Per aquests motius es considera que les dades poden fer-se públiques.

ESTUDI PIVOTAL¹²

L'estudi OGT918-007 va incloure pacients amb diagnòstic confirmat d'NPC ≥ 12 anys aleatoritzats a rebre miglustat 200 mg/8 h (n=20) o tractament estàndard de suport⁹ (n=9) (aleatorització 2:1 centralitzada i no estratificada). Addicionalment, 12 pacients de 4-11 anys (població pediàtrica) van rebre miglustat a dosis ajustades segons superfície corporal^h. Dos centres (EUA i Regne Unit) van reclutar tots els pacients inclosos. Els criteris d'inclusió van ser, a més de diagnòstic confirmat d'NPC, capacitat per col·laborar en les exploracions físiques i proves d'avaluació. Es van excloure pacients amb diarrea significativa (més de 3 deposicions líquides per dia, durant més de 7 dies) sense causa definida dins dels 3 mesos previs al reclutament, malaltia gastrointestinal o altres malalties concomitants. En tots els casos es va permetre l'administració de medicació concomitant (analgèsics, antidiarreics, sedants o hipnòtics, antiepilèptics,...) per controlar símptomes de la malaltia. Els resultats disponibles corresponen a les anàlisis realitzades als 12 mesos d'inici del tractament.

L'objectiu de l'estudi va ser analitzar l'efecte del miglustat sobre marcadors de gravetat d'NPC. La variable principal d'eficàcia va ser el canvi de la velocitat del moviment ocular sacàdic horitzontal (HSEM, de les sigles en anglès *horizontal saccadic eye movement*) mesurada a partir de la pendent de la recta de regressió (HSEM- α)ⁱ. Altres variables d'estudi (variables secundàries) van incloure el coeficient de la recta de regressió d'HSEM (HSEM- β) i l'avaluació de l'agudesa auditiva, la capacitat per deglutir líquids i sòlids, la capacitat de deambulació (índex estàndard de deambulació), la capacitat cognitiva (examen mental abreviat) i l'aparició d'esdeveniments adversos. La variable principal d'estudi va ser avaluada de manera centralitzada i les variables secundàries pels investigadors de cada un dels centres participants. La mostra de pacients inclosa en les anàlisis varia en funció de la variable. No s'indiquen les raons d'exclusió.

L'edat mitjana va ser de 25,5 anys en el grup amb miglustat (rang 12-42) i 22,9 anys en el grup amb tractament de suport (rang 13-32). En la població pediàtrica, l'edat mitjana va ser de 7,5 anys. El percentatge de pacients ≥ 12 anys amb afectació neurològica va ser superior en el grup miglustat comparat amb el tractament estàndard. Segons els investigadors, la majoria de pacients tenien manifestacions clíniques greus.

Sis pacients van abandonar l'estudi: 3 en el grup ≥ 12 anys amb miglustat (10%), 1 en el grup ≥ 12 anys amb tractament de suport (11%) i 2 en el grup 4-11 anys (7%). El 50% dels abandonaments van ser per esdeveniments adversos.

ESTUDI D'EXTENSIÓ^{14,15}

Finalitzat l'estudi OTG918-007 es va oferir a tots els pacients, tant els aleatoritzats inicialment a rebre miglustat com els a rebre tractament estàndard de suport, la possibilitat de rebre miglustat durant 12 mesos addicionals¹⁴. Un total de 19 pacients amb la forma juvenil/adulta i 10 pacients <12 anys van firmar el consentiment informat. L'objectiu principal d'aquesta fase d'extensió fou la mesura de la velocitat d'HSEM.

⁹ Inclou: tractament farmacològic (no especificat), fisioteràpia, logopèdia i teràpia ocupacional.

^h No s'indica la posologia (mg/m²) en aquest grup però es descriu a la fitxa tècnica (Annex 1).

ⁱ Segons els investigadors, la disminució de la pendent ha d'interpretar-se com una millora en la velocitat HSEM.

Posteriorment, 16 (84%) pacients adults/juvenils (però cap pacient <12 anys) van ser inclosos en un segon estudi d'extensió de 24 mesos de seguiment¹⁵. D'aquests, 15 (94%), 11 (69%) i 9 (56%) van ser avaluats als 12, 18 i 24 mesos, respectivament (mesos 36, 42 i 48 des de la inclusió a l'estudi pivotal). No es descriuen les causes d'abandonament però s'indica que no van ser per esdeveniments adversos. Es va mesurar la capacitat de deglució (n=14), l'índex de deambulació (n=12) i es van registrar els esdeveniments adversos. Els resultats es presenten en relació amb els valors basals a l'entrada a l'assaig pivotal.

ESTUDI OBSERVACIONAL^{16,17}

Un total de 66 pacients tractats amb miglustat fora de l'assaig clínic pivotal van ser inclosos en un estudi observacional¹⁷. Els resultats dels primers 44 pacients van ser presentats prèviament¹⁶, però aquests no es descriuen en el present informe. Es tracta d'un estudi multicèntric i multinacional, realitzat a 25 centres d'EUA, Europa i Austràlia. Els metges van completar un qüestionari sobre les dades demogràfiques i de salut general dels pacients, el tractament rebut i l'evolució de la malaltia quant a 4 símptomes bàsics: atàxia, distonia, disàrtria i disfàgia, valorats amb una escala de 0-4 o 0-5 segons el cas (Annex 3). Les valoracions es van fer al diagnòstic, a l'inici del tractament amb miglustat i en la darrera visita. Posteriorment, els valors de cada paràmetre es van combinar per obtenir un únic valor com a variable de mesura de la progressió de la malaltia.

Els pacients es van agrupar en dos grups en funció de la resposta: 1) responedors (millora o estabilització de ≥ 3 paràmetres); i 2) no responedors (millora o estabilització de < 3 paràmetres). Es van realitzar anàlisis de subgrups segons edat al diagnòstic: < 6 anys (n=22), 6-11 anys (n=15) i ≥ 12 anys (n=20).

Tots els pacients (o els seus representants legals) van firmar el consentiment informat.

El temps mitjà des del diagnòstic fins a l'inici del tractament va ser de 3,1 anys (edat mitjana 12,8 anys, rang 0,6-43 anys). El temps mitjà d'exposició a miglustat va ser d'1,5 anys (rang 0,1-4,5 anys). En el moment d'administració del qüestionari 12 pacients havien abandonat l'estudi. Els motius d'abandonament van ser: mort (4), pèrdua de seguiment (1), manca d'efectivitat (3), esdeveniments adversos (6) i d'altres (3).

Qualitat metodològica dels estudis

L'estudi OTG918-007 és un assaig clínic aleatoritzat (mètode centralitzat), multicèntric (2 centres) i obert (però l'anàlisi de la variable principal és cega) de fase II comparatiu amb el tractament estàndard de suport. Es descriuen els abandonaments i retirades però no la perspectiva de les anàlisis (per intenció de tractar o per protocol) i el denominador en els càlculs. Es considera que, des del punt de vista metodològic, es tracta d'un estudi de qualitat moderada. No obstant això, els resultats han d'interpretar-se amb precaució. D'una banda, per la mostra reduïda de pacients inclosa, la fase de desenvolupament en què es realitza (s'ha de recordar que els estudis de fase II no són confirmatoris) i la no comparació de resultats en la població pediàtrica.

Els dos estudis d'extensió i l'estudi retrospectiu no van utilitzar grup comparador i es considera que aquests estudis tenen una probabilitat molt alta de biaix. Malgrat això,

considerant, d'una banda, que els estudis d'extensió podien aportar informació d'eficàcia i seguretat a llarg termini i, de l'altra, que l'estudi retrospectiu ha estat també base de l'aprovació de l'EMEA, s'han inclòs en la revisió. L'estudi d'extensió inclou una cohort de pacients tractats en condicions reals en 12 països. Es considera que des del punt de vista de generabilitat dels resultats aquesta cohort és més representativa que la inclosa en l'estudi pivotal. Els resultats no han estat publicats en revistes de revisió d'experts (*peer review*) i novament han de ser interpretats amb precaució.

Eficàcia del miglustat en NPC

Estudi pivotal¹²

L'anàlisi principal d'eficàcia en pacients ≥ 12 anys inclou 18 pacients en el grup miglustat i 8 en el grup amb tractament estàndard. Es va observar una millora no significativa de la velocitat d'HSEM en el grup miglustat (disminució de 0,431 ms/deg) comparat amb el tractament de suport (augment de 0,0774 ms/deg) ($p=0,091$) (Taula 2). Les diferències van ser significatives quan es van excloure de l'anàlisi els pacients que havien rebut benzodiazepines^j (5 del grup miglustat i 1 del grup amb tractament estàndard) ($p=0,028$), però no hi ha dades que indiquin que l'anàlisi estava prevista pel protocol.

En la població pediàtrica també es va observar una millora de la velocitat d'HSEM (disminució de 0,465) (Taula 2).

Taula 2. Resum de les dades principals d'eficàcia

Variable	Pacients ≥ 12 anys			Pacients 4-11 anys
	Miglustat (n=18)	Tractament estàndard (n=8)	p-valor*	Miglustat (n=12)
HSEM- α (ms/deg) (DE)**	-0,431 (0,221)	+0,074 (0,291)	0,291	-0,465 (0,127)

DE: desviació estàndard; HSEM: velocitat del moviment ocular sacàdic horitzontal

* p-valor de la comparació del canvi

** una disminució (-) ha d'interpretar-se com una millora i un augment (+) com un empitjorament

En relació amb les variables secundàries i en pacients ≥ 12 anys (Taula 3) es va observar una millora de HSEM- β . El canvi, però, va ser inferior en el grup miglustat comparat amb el tractament estàndard ($p= 0,834$). També es va observar una millora de la capacitat de deglució en el grup de miglustat en tots els tipus de menjar, però les diferències només van ser estadísticament significatives en els menjars amb més dificultat ($p=0,044$). Es va observar alguna millora en la conservació de la capacitat auditiva, en l'índex estàndard de deambulació i en la puntuació de l'examen mental abreviat, indicant un efecte favorable en la capacitat cognitiva. Les diferències entre grups de tractament no van arribar a la significació estadística.

^j Segons indiquen els investigadors, les benzodiazepines poden produir alteracions del moviment sacàdic ocular.

Taula 3. Resum de les variables secundàries d'eficàcia

Variable	Pacients ≥ 12 anys		
	Miglustat	Tractament estàndard	p-valor*
HSEM-β (ms/deg)	NE	NE	0,834
Capacitat de deglució**:			
5 ml aigua	25%	0%	n.s
1 culleradeta de puré	10%	0%	n.s.
1 culleradeta de sòlid tou	0%	-12%	n.s.
1/3 de galeta	20%	-12%	0,044
Índex de deambulació (DE)***	0,2 (0,7)	0,7 (0,9)	0,052
Examen mental abreujat (DE)	1,2 (2,5)	0,3 (2,8)	0,165

DE: desviació estàndard; HSEM: velocitat del moviment ocular sacàdic horitzontal; NE: no especificat; n.s.: no significatiu
 * p-valor de la comparació del canvi entre grups. ** diferència absoluta del canvi (% de pacients sense dificultats per deglutir als 12 mesos de tractament -% de pacients sense dificultats per deglutir a l'entrada a l'estudi). *** canvi de la puntuació de l'índex de deambulació a l'entrada a l'estudi i als 12 mesos de tractament.

Estudi d'extensió^{14,15}

Es va observar un augment de l'HSEM-α respecte el valor basal (empitjorament) en la població juvenil/adulta^k als 24 i 48 mesos (temps total de seguiment). L'augment va ser menor en el grup tractat durant 24 mesos (diferència del tractament= -0,594; IC95% -2,078-0,889). El patró en la població pediàtrica va ser comparable al de pacients juvenils/adults tractats durant 24 mesos. Es va observar una major proporció de pacients amb estabilització o millora de la capacitat de deglució en el grup tractat durant 48 mesos comparat amb el de 24 mesos. Els canvis en l'índex de capacitat de deambulació van ser majors també en el grup amb 48 mesos de seguiment.

Estudi observacional¹⁷

La majoria de pacients van presentar estabilització o millora de l'atàxia (76,6%), distonia (76,2%), disàrtria (77,0%) i disfàgia (80,9%). Globalment, el 75,4% dels pacients van ser considerats com a bons responedors.

La progressió anual mitjana va passar de +0,11 punts/any (IC95% 0,04-0,18) des del diagnòstic fins a l'inici del tractament (indicatiu de progressió abans del tractament) fins a -0,01 punts/any (IC95% -0,08-0,06) des de l'inici del tractament fins a la última visita, (indicatiu d'estabilització).

L'anàlisi de subgrups mostra una disminució de la progressió de la malaltia en les tres categories d'edat però les diferències no van ser estadísticament significatives en cap cas. Cal remarcar, però, que la diferència és propera a la significació en el grup de pacients ≥12 anys (-0,163 IC95% -0,329-0,006), en qui també s'observa una major magnitud d'efecte comparat amb els altres grups d'edat.

^k La població de pacients inclou una proporció desconeguda d'aquells que van ser aleatoritzats a tractament estàndard en l'estudi pivotat.

D'acord amb la valoració dels metges, 22/60 (36,7%) dels pacients avaluable van millorar l'estat general de salut i 43/58 (74,1%) van experimentar beneficis excel·lents, bons o modestos.

Seguretat del miglustat en NPC

Els esdeveniments adversos més freqüents en pacients ≥ 12 anys tractats amb miglustat van ser diarrea (85%), flatulència (70%), pèrdua de pes (65%) i dolor abdominal (50%), bé a l'inici del tractament o de manera intermitent durant aquest. En tots els casos la incidència va disminuir amb el temps. En els pacients amb tractament estàndard de suport es va observar diarrea (44%) però no flatulències, pèrdua de pes ni dolor abdominal. La incidència d'esdeveniments adversos gastrointestinals va ser inferior en pacients pediàtrics. No es van observar alteracions en les corbes de creixement en pacients pediàtrics.

Dos (10,0%) pacients ≥ 12 anys del grup miglustat van abandonar l'estudi per esdeveniments adversos greus no relacionats amb l'administració del fàrmac (1 per estat de confusió i 1 per diarrea). Un pacient pediàtric va abandonar l'estudi per problemes de memòria. No es va registrar cap mort durant l'estudi.

D'acord amb els investigadors, la toxicitat observada és similar a la d'estudis previs amb miglustat en pacients amb malaltia de Gaucher tipus 1 en qui la dosi estudiada va ser de 100 mg cada 8 hores.

Només el primer estudi d'extensió aporta dades addicionals de seguretat. D'acord amb aquestes, els esdeveniments adversos més freqüents van ser pèrdua de pes (68%), diarrea (64%), tremolors (57%) i dolor abdominal (54%). El perfil de seguretat va ser similar en els pacients amb tractament durant 12 i 24 mesos.

AVALUACIÓ COMPARADA

En l'avaluació comparada s'ha valorat la idoneïtat de la població estudiada, el comparador utilitzat, els resultats d'eficàcia i de seguretat i d'eficiència. També s'hi incorporen dades d'altres fonts d'informació per complementar els resultats.

Població

L'EMEA ha aprovat l'ús del miglustat en pacients NPC. L'estudi en què es basa l'aprovació inclou pacients pediàtrics, adolescents i adults amb capacitat per col·laborar i exclou aquells amb problemes gastrointestinals greus, incloent-hi la diarrea. No es van incloure pacients amb malaltia neurològica molt avançada a l'inici del tractament.

L'estudi restrospectiu va incloure pacients pediàtrics, adolescents i adults amb NPC tractats amb miglustat per la via de l'ús compassiu en 25 centres especialitzats en el tractament de la malaltia.

No es disposa de dades en pacients amb la forma neonatal de la malaltia ni amb insuficiència hepàtica.

Es considera que la població de pacients en què es basa l'aprovació del miglustat en NPC és representativa de la població a tractar.

Pacients amb NPC	ADEQUAT	NO ADEQUAT	NO VALORABLE
------------------	----------------	------------	--------------

Comparador

No hi ha tractaments específicament adreçats a tractar pacients amb NPC.

Es considera que la comparació de miglustat enfront de tractament estàndard de suport (tractament farmacològic, fisioteràpia, logopèdia i teràpia ocupacional) és adequada atès que es tracta de l'única alternativa disponible en l'actualitat.

Tractament estàndard de suport com a comparador	ADEQUAT	NO ADEQUAT	NO VALORABLE
---	----------------	------------	--------------

Eficàcia

L'estudi pivotal es va dissenyar per estudiar els efectes del miglustat en la velocitat de l'HSEM comparat amb el tractament estàndard de suport. Els moviments oculars sacàdics anormals són sovint un dels primers signes neurològics observats en pacients amb NPC. En la majoria de pacients, les primeres anormalitats es presenten en el pla vertical i posteriorment en l'horitzontal. Amb el temps, aquests canvis progressen fins a paràlisi completa de la mirada supranuclear.

Els resultats obtinguts semblen indicar una millora de l'HSEM en pacients que han rebut miglustat, però aquesta no és estadísticament significativa comparat amb el tractament estàndard de suport (excepte en una anàlisi no prevista pel protocol en què s'exclouen els pacients tractats amb benzodiacepines) tot i l'aleatorització 2:1 a favor del miglustat. Es tracta d'un estudi de fase II els resultats dels quals no són en cap cas confirmatoris. No s'ha observat tampoc que aquesta millora es mantingui en el temps segons es desprendria dels estudis d'extensió

No s'han demostrat millores en la qualitat de vida dels pacients ni la disminució dels tractaments de suport en pacients tractats amb miglustat.

L'estudi retrospectiu mostra que la gran majoria de pacients tractats amb miglustat milloren o mantenen estables els paràmetres d'atàxia, distonia, disàrtria i disfàgia segons l'escala de discapacitat proposada per Iturriaga et al.³, una escala no validada per al seguiment de la malaltia d'NPC, alhora que mostren indicis d'estabilització de la malaltia quan reben miglustat. Atesa la naturalesa de l'estudi (realitzat en condicions de pràctica clínica habitual), els resultats no poden interpretar-se com a resultats d'eficàcia sinó com a resultats d'efectivitat. És un estudi no comparatiu i no controlat amb una probabilitat molt alta de biaix.

Malgrat els intents per definir factors pronòstic de resposta al tractament basats en les característiques dels pacients, la baixa freqüència de la malaltia en dificulta la seva identificació. No obstant això, hi ha indicis per pensar que els pacients amb formes més precoces o d'evolució més ràpida de la malaltia tenen menys probabilitat de beneficiar-se del miglustat. Els resultats de l'estudi observacional semblen indicar també que l'edat a l'inici del tractament pot ser un indicador de resposta i que els pacients més joves podrien beneficiar-se en menor grau. Tal com s'indica a l'informe d'avaluació de l'EMEA, les dades disponibles són massa limitades per extreure cap conclusió ferma sobre els majors/menors beneficis del miglustat segons subgrups de pacients.

Malgrat que els estudis semblen indicar efectes positius del miglustat en pacients amb NPC, es considera que l'evidència disponible sobre l'eficàcia/efectivitat del miglustat en pacients amb NPC és molt limitada.

Eficàcia de miglustat vs. tractament estàndard	ADEQUAT	NO ADEQUAT	NO VALORABLE
---	---------	------------	---------------------

Seguretat

Els esdeveniments adversos més freqüents en tots els estudis van ser de tipus gastrointestinal, pèrdua de pes i dolor abdominal. S'ha descrit també un percentatge important de pacients amb tremolors.

La fitxa tècnica del miglustat destaca la possibilitat de disminució de la velocitat de creixement en pacients pediàtrics i adolescents.

Malgrat que es considera que la ràtio risc/benefici és favorable al miglustat des de la perspectiva comparada no es disposa d'informació i per aquest motiu es considera no valorable.

Seguretat de miglustat vs. tractament estàndard	ADEQUAT	NO ADEQUAT	NO VALORABLE
--	---------	------------	---------------------

Eficiència

No hi ha dades de cost-efectivitat del miglustat en pacients amb NPC.

Eficiència de miglustat vs. tractament estàndard	ADEQUAT	NO ADEQUAT	NO VALORABLE
---	---------	------------	---------------------

CONCLUSIONS

- L'NPC és una malaltia rara, crònica i progressiva que cursa amb deteriorament neurològic i organomegàlia.
- El miglustat fou autoritzat per l'EMA (desembre 2008) per al tractament de les manifestacions neurològiques progressives en adults i nens amb NPC prèvia designació com a medicament orfe per a aquesta indicació. És un tractament de reducció enzimàtica. Actua com a inhibidor de la glucosilceramida sintasa i disminueix l'acumulació lisosomal de glucoesfingolípid.
- L'evidència científica en el moment de la seva aprovació és molt limitada i basada en un estudi aleatoritzat de fase II (nivell d'evidència 1 i grau de recomanació B) i un estudi retrospectiu (nivell d'evidència 3 i grau de recomanació D), que analitzen els efectes del miglustat sobre el sistema nerviós central.
- No hi ha informació disponible sobre el cost-efectivitat del miglustat en pacients amb NPC.

Analitzada i valorada l'evidència científica disponible en relació amb el miglustat en el tractament d'NPC, es considera que aquest és un fàrmac d'**ús excepcional**.

RECOMANACIONS D'ÚS

1. D'acord amb l'evidència disponible i per consens amb clínics experts en el diagnòstic i tractament de pacients amb NPC, es defineixen els següents criteris d'indicació de miglustat en l'àmbit públic del Servei Català de la Salut:
 - Diagnòstic bioquímic i genètic d'NPC (forma infantil tardana, juvenil o adulta).
2. No es consideraran candidats a iniciar tractament amb miglustat:
 - Pacients amb malaltia neurològica avançada definida a partir de la puntuació global en l'escala de discapacitat (Annex 3).
 - Pacients amb demència greu en fase terminal.
 - Pacients amb la forma neonatal.
 - Pacients amb malalties greus la prognosi de les quals no es pugui veure modificada per l'administració de miglustat.
 - Pacients amb història de malaltia gastrointestinal greu, inclosa la malaltia inflamatòria intestinal.
 - Pacients amb insuficiència hepàtica.
 - Pacients amb insuficiència renal greu (aclarament de creatinina <30 ml/min/1,73m²)
 - Dones embarassades.
 - Homes o dones en edat fèrtil que no prenguin mesures contraceptives adequades.
3. L'objectiu del tractament amb miglustat és disminuir la progressió de la malaltia a nivell del sistema nerviós central. Per tal d'avaluar la resposta en el temps es recomana, a més de les visites rutinàries de seguiment, realitzar una avaluació basal, dues avaluacions trimestrals durant el primer any i, posteriorment, avaluacions anuals. La descripció de proves a realitzar es presenten a l'Annex 4.
4. Es considerarà la continuació del tractament amb miglustat en cas:
 - que s'observi un empitjorament en la puntuació global de l'escala de discapacitat d'NPC.
 - d'aparició de malaltia i complicacions greus relacionades amb el miglustat que posin en perill la vida dels pacients.
 - que els pacients no segueixin la pauta posològica (pacients no adherents).
 - pacients que no puguin fer les visites i/o proves de seguiment.
5. Així mateix, es recomana que l'àmbit de prescripció es restringeixi a centres hospitalaris de referència en el tractament d'NPC i que s'incloguin els pacients tractats en un registre de seguiment.

ANNEX 1. LA TECNOLOGIA

Ficha técnica ZAVESCA®¹¹

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zavesca 100 mg cápsulas duras.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 100 mg de miglustat.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Las cápsulas son de color blanco, llevan impreso "OGT 918" en negro en la tapa y "100" en negro en el cuerpo de la cápsula.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zavesca está indicado en el tratamiento oral de pacientes adultos con la enfermedad de Gaucher tipo 1 leve o moderada. Zavesca se utilizará únicamente en aquellos casos en los que no sea adecuado el tratamiento enzimático sustitutivo (ver secciones 4.4 y 5.1).

Zavesca está indicado para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas progresivas en pacientes adultos y pacientes pediátricos con enfermedad de Niemann-Pick C (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser dirigido por un médico con conocimientos sobre el tratamiento de la enfermedad de Gaucher o de la enfermedad de Niemann-Pick C, respectivamente.

Zavesca puede tomarse con o sin comida.

Posología en enfermedad de Gaucher Tipo 1

Para el tratamiento de pacientes adultos con la enfermedad de Gaucher tipo 1, se recomienda una dosis inicial de 100 mg administrada tres veces al día.

Temporalmente, puede resultar necesario reducir la dosis a 100 mg una o dos veces al día en caso de producirse diarrea.

No se cuenta con experiencia del uso de Zavesca en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Zavesca en niños o adolescentes con enfermedad de Gaucher tipo 1. No se dispone de experiencia en el uso de Zavesca en pacientes mayores de 70 años de edad.

Posología en enfermedad de Niemann-Pick C

La dosis recomendada para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes con enfermedad de Niemann-Pick C es de 200 mg tres veces al día.

La dosis en pacientes menores de 12 años de edad debería ajustarse en base al área de superficie corporal, como se ilustra a continuación:

Área de superficie corporal (m ²)	Dosis recomendada
> 1.25	200 mg tres veces al día
> 0.88 - 1.25	200 mg dos veces al día
> 0.73 - 0.88	100 mg tres veces al día
> 0.47 - 0.73	100 mg dos veces al día
≤ 0.47	100 mg una vez al día

La reducción temporal de la dosis puede ser necesaria en algunos pacientes debido a la diarrea.

El beneficio para el paciente del tratamiento con Zavesca debe ser evaluado regularmente (ver sección 4.4).

Hay experiencia limitada con el uso de Zavesca en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C menores de cuatro años.

Insuficiencia Renal

Los datos farmacocinéticos indican un aumento de la exposición sistémica al miglustat en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina corregido de 50-70 ml/min/1,73 m², debe iniciarse la administración de Zavesca con una dosis de 100 mg dos veces al día, en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, y a una dosis de 200 mg dos veces al día (ajustado según el área de superficie corporal en pacientes menores de 12 años) en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C. En pacientes con aclaramiento de creatinina corregido de 30-50 ml/min/1,73 m², deberá iniciarse la administración de Zavesca con una dosis de una única cápsula de 100 mg al día, en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 y una dosis de 100 mg dos veces al día (ajustado según el área de superficie corporal en pacientes menores de 12 años) en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C. No se recomienda el uso de Zavesca en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia Hepática

No se ha evaluado Zavesca en pacientes con insuficiencia hepática.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Aunque no se ha contrastado el tratamiento con Zavesca directamente con la Terapia Enzimática de Sustitución (TES) en pacientes previamente no tratados con enfermedad de Gaucher tipo 1, no existen indicios de que Zavesca tenga una eficacia y seguridad superior con respecto a TES. La TES es el tratamiento estándar para pacientes que precisan terapia para la enfermedad de Gaucher tipo 1 (ver sección 5.1). No se han evaluado específicamente ni la eficacia ni la seguridad de Zavesca en pacientes con enfermedad de Gaucher grave.

Aproximadamente el 38% de los pacientes en ensayos clínicos con enfermedad de Gaucher tipo 1, y el 58% de los pacientes en un ensayo clínico en enfermedad de Niemann-Pick C padecen temblor. En la enfermedad de Gaucher tipo 1, este temblor se ha descrito como un temblor fisiológico exagerado de las manos. Normalmente los temblores se presentan durante el primer mes, resolviéndose, en muchos casos durante el tratamiento, al cabo de entre uno y tres meses. La disminución de la dosis puede mejorar el temblor, por lo general en unos días, si bien a veces puede resultar necesario interrumpir el tratamiento.

Se recomienda un control regular de los niveles de vitamina B12 debido a la alta prevalencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con Zavesca en presencia y ausencia de patologías concomitantes, como pueden ser el déficit en vitamina B12 y la gammapatía monoclonal. La neuropatía periférica parece ser más común en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I en comparación con la población general. Todos los pacientes deberán someterse a una evaluación neurológica basal y periódica. Los pacientes que desarrollen síntomas de entumecimiento y hormigueo deberán someterse nuevamente a una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios del tratamiento.

Se han comunicado trastornos gastrointestinales, principalmente diarrea, en más del 80% de los pacientes, bien al inicio del tratamiento o de forma intermitente durante el mismo (ver sección 4.8). Probablemente el mecanismo sea la inhibición de las disacaridasas en el tracto gastrointestinal. En la mayoría de los casos son leves y cabe esperar que se resuelvan espontáneamente durante el tratamiento. En la práctica clínica se ha observado que la diarrea responde a modificaciones de la dieta (reducción de la ingesta de lactosa y de otros hidratos de carbono), a la administración de Zavesca entre comidas y/o al tratamiento con productos medicinales antidiarreicos como la loperamida. En algunos pacientes puede ser necesaria la reducción temporal de la dosis. De acuerdo con la práctica clínica, se deben descartar otras etiologías en aquellos pacientes que presenten diarrea crónica u otros trastornos gastrointestinales persistentes que no respondan a estas medidas. No se ha evaluado el uso de Zavesca en pacientes con antecedentes de patología gastrointestinal significativa, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal.

Los pacientes varones deberán mantener una anticoncepción eficaz mientras dure el tratamiento con Zavesca. Los estudios realizados en ratas han demostrado que miglustat tiene un efecto adverso sobre la espermatogénesis y parámetros espermáticos y que disminuye la fertilidad (ver secciones 4.6 y 5.3). Hasta que no se disponga de más información, los pacientes varones deberán suspender el tratamiento con Zavesca antes de realizar intentos de concepción y mantener métodos anticonceptivos fiables durante los tres meses siguientes a la suspensión.

Teniendo en cuenta la experiencia limitada existente, Zavesca deberá emplearse con cautela en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Existe una estrecha relación entre la función renal y el aclaramiento de miglustat, y existe un importante aumento en la exposición al miglustat en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2). Actualmente no se cuenta con experiencia clínica suficiente en estos pacientes para efectuar recomendaciones de posología. No se recomienda el uso de Zavesca en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min/1,73m²).

Enfermedad de Niemann-Pick C

El beneficio del tratamiento con Zavesca para las manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C debe evaluarse regularmente, esto es, cada 6 meses; la continuación del tratamiento debe volver a evaluarse después de al menos un año de tratamiento con Zavesca.

Se ha informado de una reducción del crecimiento en algunos pacientes pediátricos con enfermedad de Niemann-Pick C en la fase temprana de tratamiento con miglustat, donde el reducido incremento de peso inicial puede acompañarse de un reducido aumento de la estatura. El crecimiento debería monitorizarse en pacientes pediátricos y adolescentes durante el tratamiento con Zavesca; el balance beneficio/riesgo debería ser reevaluado individualmente para la continuación de la terapia.

En algunos pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C tratados con Zavesca se observaron reducciones leves del recuento de plaquetas sin asociarse a hemorragias. En los pacientes incluidos en el ensayo clínico, un 40%-50% de los pacientes tenían recuentos de plaquetas por debajo del límite inferior de normalidad basal. En estos pacientes se recomienda monitorizar el recuento de plaquetas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Existen datos limitados que sugieren que la administración simultánea de Zavesca y Cerezyme en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 puede dar lugar a una disminución de la exposición al miglustat (en un pequeño estudio en grupos paralelos se observó una reducción de aproximadamente el 22% en C_{max} y una disminución del 14% en el AUC de miglustat). Asimismo, en este estudio se constató un efecto nulo o limitado de Zavesca en la farmacocinética de Cerezyme.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de miglustat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluida la distocia (ver sección 5.3).

Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Miglustat atraviesa la placenta por lo que no debe emplearse durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deberán emplear métodos anticonceptivos.

No se sabe si el miglustat se excreta en la leche materna. No se recomienda el uso de Zavesca durante la lactancia.

Los pacientes varones deberán emplear métodos anticonceptivos fiables mientras estén tomando Zavesca y durante los tres meses siguientes a la finalización del tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Zavesca sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se han notificado mareos como reacción adversa frecuente, por lo que los pacientes que experimenten mareos no deberán conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

En nueve ensayos clínicos en diferentes indicaciones 206 pacientes fueron tratados con Zavesca a dosis de 50-200 mg tres veces al día durante una duración media de 2.2 años. De estos, 90 pacientes tenían enfermedad de Gaucher tipo I, y 40 tenían enfermedad de Niemann-Pick C. Las reacciones adversas fueron en general de intensidad leve a moderada y ocurrieron con una frecuencia similar en las diferentes indicaciones y dosis probadas. Las reacciones adversas más frecuentes fueron gastrointestinales, con diarrea y otras molestias abdominales, así como pérdida de peso.

A continuación se incluyen las reacciones adversas a medicamentos que se produjeron durante el tratamiento y que se consideraron relacionadas con el mismo por el investigador. Estas reacciones adversas ocurrieron en >1% de los pacientes y se clasifican según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia (muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 1/100$, < 1/10). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Trombocitopenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Pérdida de peso

Frecuentes: Anorexia, disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio, disminución de la libido

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Temblores,

Frecuentes: Neuropatía periférica, cefalea, parestesia, mareo, ataxia, hipoestesia

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, flatulencia, dolor abdominal,

Frecuentes: Náuseas, vómitos, distensión/molestia abdominal, estreñimiento, dispepsia

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Espasmos musculares

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, astenia

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Estudios de conducción nerviosa anormales,

Se ha observado una pérdida de peso en aproximadamente el 60% de los pacientes. El nivel más bajo se registró a los 12 meses con un promedio de pérdida del 6-7% del peso corporal seguida de una tendencia a recuperar el peso basal.

Se ha estudiado Zavesca en indicaciones donde ciertos eventos notificados como reacciones adversas medicamentosas, tales como síntomas/signos neurológicos y trombocitopenia, podrían ser también debidos a la condición subyacente.

Se han notificado casos aislados de disfunción cognitiva durante los ensayos clínicos con Zavesca en la enfermedad de Gaucher tipo I. No se ha establecido una relación causal con Zavesca.

Sobredosis

No se han notificado síntomas agudos de sobredosis. En ensayos clínicos en pacientes VIH positivos Zavesca se ha administrado a dosis de hasta 3000 mg/día durante periodos de hasta seis meses. Entre los efectos adversos observados se encuentran granulocitopenia, mareos y parestesia. También se ha observado leucopenia y neutropenia en un grupo similar de pacientes que recibían dosis iguales o superiores a 800 mg/día.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del tracto alimentario y el metabolismo, Código ATC: A16AX06

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias Excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Enfermedad de Gaucher tipo 1

La enfermedad de Gaucher es un trastorno hereditario del metabolismo debido a un fallo en la degradación de la glucosilceramida, lo que provoca su acumulación en los lisosomas y produce una patología generalizada. Miglustat inhibe la glucosilceramida sintasa, la enzima responsable de la primera fase de la síntesis de la mayoría de los glucolípidos. La glucosilceramida sintetasa in vitro es inhibida por miglustat con una IC50 de 20-37 µM. Además, se ha demostrado experimentalmente in-vitro la acción inhibitoria de una glucosilceramida no lisosomal. La acción inhibitoria de la glucosilceramida sintetasa constituye la base para la terapia de reducción de sustrato en la enfermedad de Gaucher.

El ensayo fundamental de Zavesca se realizó en pacientes que no podían o no querían recibir TES. Los motivos para no recibir la TES incluían el inconveniente que suponen las infusiones intravenosas así como las dificultades de conseguir adecuado acceso venoso. En este ensayo clínico no comparativo, de 12 meses de duración, se incluyeron veintiocho pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 leve o moderada, de los cuales 22 completaron el estudio. A los 12 meses se observó una media de reducción del 12,1% en la hepatomegalia y del 19,0% en la esplenomegalia. Se observó una media de incremento en la concentración de hemoglobina de 0,26 g/dl, y de 8,29 x 10⁹/l en el recuento de plaquetas. Dieciocho pacientes optaron por continuar su tratamiento con Zavesca en el contexto de un protocolo de tratamiento a largo plazo.

El beneficio clínico se ha evaluado a los 24 y a los 36 meses en 13 pacientes. Tras tratamiento continuado con Zavesca durante 3 años, la reducción media de la hepato- y esplenomegalia fue del 17,5% y 29,6%, respectivamente. Se observó una media de aumento de 22,2 x 10⁹/l en el recuento de plaquetas y de 0,95 g/dl en la concentración de hemoglobina.

En otro estudio abierto controlado, 36 pacientes que habían seguido terapia enzimática de sustitución (TES) durante al menos 2 años fueron asignados aleatoriamente a tres grupos de tratamiento: seguir con el tratamiento con Cerezyme; añadir Zavesca; o suspender el tratamiento con Cerezyme y sustituirlo por Zavesca. Este estudio aleatorizado y comparado tuvo una duración de 6 meses seguido de una extensión a 18 meses en que todos los pacientes recibieron monoterapia con Zavesca. En los 6 primeros meses, en pacientes que cambiaron a Zavesca se observó que el volumen de hígado y bazo y los niveles de hemoglobina se mantuvieron invariables. En algunos pacientes se observó un descenso en el recuento de plaquetas así como aumento en la actividad de quitotriosidasa, lo que indica que la monoterapia con Zavesca puede no mantener el mismo control de la actividad de la enfermedad en todos los pacientes. 29 pacientes continuaron en el periodo de extensión. Cuando

se compararon con los registros a 6 meses, el control de la enfermedad se mantuvo sin cambios después de 18 y 24 meses de monoterapia con Zavesca (20 y 6 pacientes, respectivamente). Ningún paciente mostró rápido deterioro de la enfermedad de Gaucher tipo I tras el cambio a monoterapia con Zavesca.

En los dos estudios citados anteriormente, se utilizó una dosis total diaria de 300 mg de Zavesca repartida en tres dosis iguales. Se realizó un estudio adicional con monoterapia en 18 pacientes utilizando una dosis diaria total de 150 mg con resultados que indican una menor eficacia frente a la dosis diaria total de 300 mg. Las manifestaciones óseas de la enfermedad de Gaucher tipo I fueron evaluadas en 3 ensayos clínicos abiertos en pacientes tratados con miglustat 100 mg t.i.d. durante periodos de hasta 2 años (n = 72). En un análisis combinado de datos no controlados, el índice Z de puntuación de densidad mineral ósea en la columna lumbar y en el cuello femoral aumentó en más de 0.1 unidades respecto al basal en 27 (57%) y 28 (65%) de los pacientes con mediciones de densidad del hueso longitudinal. No hubo eventos de crisis óseas, necrosis avascular o fractura durante el periodo de tratamiento.

Enfermedad de Niemann-Pick C

La enfermedad de Niemann-Pick C es un trastorno neurodegenerativo muy raro, invariablemente progresivo y finalmente fatal, caracterizado por una alteración del transporte intracelular de lípidos. Las manifestaciones neurológicas se consideran secundarias a la acumulación anormal de glucoesfingolípidos las neuronas y células de la glía.

Los datos que apoyan la seguridad y eficacia de Zavesca en la enfermedad de Niemann-Pick C proceden de un ensayo clínico prospectivo, abierto y de una revisión retrospectiva. El ensayo clínico incluyó 29 pacientes adultos y pediátricos en un periodo de control de 12 meses, seguido de una terapia de extensión con una duración total media de 3,9 años y hasta 5,6 años. Además, 12 pacientes pediátricos fueron incluidos en un subestudio no controlado de una duración global media de 3,1 años y hasta 4,4 años. Entre los 41 pacientes incluidos en el ensayo 14 pacientes fueron tratados con Zavesca durante más de 3 años. La revisión incluyó una serie de casos de 66 pacientes tratados con Zavesca fuera del ensayo clínico durante una media de 1,5 años. Ambos conjuntos de datos incluyeron pacientes pediátricos, adolescentes y adultos con un rango de edad de 1 a 43 años. La dosis habitual de Zavesca en pacientes adultos era de 200 mg t.i.d. y fue ajustada en función del área de superficie corporal en pacientes pediátricos.

En general, los datos muestran que el tratamiento con Zavesca puede reducir la progresión de los síntomas clínicos neurológicos relevantes en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C.

El beneficio del tratamiento con Zavesca para las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Niemann-Pick C debería ser evaluado regularmente, esto es, cada 6 meses; la continuación del tratamiento debe volver a evaluarse después de un año de tratamiento con Zavesca, (ver sección 4.4).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de miglustat se evaluaron en individuos sanos, en un grupo reducido de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, enfermedad de Fabry, pacientes infectados por el VIH y adultos, adolescentes y niños con la enfermedad de Niemann-Pick C o enfermedad de Gaucher tipo 3.

La cinética de miglustat parece ser lineal con respecto a la dosis e independiente respecto al tiempo.

En individuos sanos, miglustat se absorbe rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las dos horas de la toma del medicamento. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta. La ingesta simultánea de alimentos disminuye la tasa de absorción (disminución de C_{max} en un 36% y retraso de 2 horas en alcanzar t_{max}) sin efecto estadísticamente significativo en el grado de absorción de miglustat (disminución del 14% en AUC).

El volumen aparente de distribución de miglustat es de 83 l. Miglustat no se une a proteínas plasmáticas. Miglustat se elimina principalmente vía renal, con una recuperación urinaria de fármaco no modificado del 70-80% de la dosis. El aclaramiento oral aparente (CL/F) es de 230 ± 39 ml/min. El promedio de la semivida es de 6-7 horas.

Después de la administración de una sola dosis de 100 mg de miglustat-C14 en voluntarios sanos, se recuperó el 83% de la radiactividad en la orina y el 12% en heces. Diversos metabolitos fueron identificados en heces y orina. El metabolito más abundante en la orina fue el glucurónido de miglustat, que constituía el 5% de la dosis. La semivida terminal de la radiactividad en el plasma fue de 150 h, sugiriendo la presencia de uno o más metabolitos con una semivida larga. El metabolito considerado para esta determinación no ha sido identificado, pero puede acumular y alcanzar concentraciones que excedan las de miglustat en el estado estacionario.

La farmacocinética de miglustat es similar en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 del adulto y en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C, comparado con sujetos sanos. Los datos farmacocinéticos fueron obtenidos en pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 3, con edades comprendidas entre 5-16 años. En niños, la dosis de 200 mg t.i.d ajustada a la superficie de área corporal resultó en unos valores de C_{max} y AUC_τ que fueron aproximadamente el doble de aquellos alcanzados con 100 mg t.i.d. en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, consistentes con la farmacocinética dosis-lineal de miglustat. En el estado

estacionario, la concentración de miglustat en el fluido cerebroespinal de seis pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 3 fue 31,4–67,2% de la plasmática.

Existen datos limitados, en pacientes con enfermedad de Fabry e insuficiencia renal, que demuestran que el CL/F disminuye con el deterioro de la función renal. Si bien había el número de sujetos con insuficiencia renal leve o moderada era muy reducido, los datos sugieren una disminución aproximada del CL/F del 40% y del 60% en la insuficiencia renal leve y moderada, respectivamente (ver sección 4.2). Con respecto a la insuficiencia renal grave, se dispone de datos de dos pacientes con aclaramiento de creatinina en el rango de 18–29 ml/min, no pudiendo extrapolarse los datos a rangos inferiores. Estos datos sugieren que los pacientes con insuficiencia renal grave experimentan una disminución de CL/F de al menos el 70%.

En el rango de datos disponibles, no se han observado relaciones ni tendencias significativas entre los parámetros farmacocinéticos de miglustat y las variables demográficas (edad, IMC, sexo o raza).

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, ni en pacientes de edad avanzada(> 70 años).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La pérdida de peso y la diarrea, así como, a dosis superiores, lesiones (erosiones y ulceraciones) en la mucosa gastrointestinal han sido los principales efectos comunes a todas las especies. Además, los efectos observados en animales con dosis que dan lugar a niveles de exposición similares o moderadamente superiores al nivel clínico han incluido: alteraciones en los órganos linfoides en todas las especies estudiadas, alteraciones en los niveles de transaminasas, vacuolización en tiroides y páncreas, cataratas, nefropatía y alteraciones del miocardio en ratas. Se consideró que estas alteraciones están asociadas al debilitamiento.

La administración de miglustat a ratas Sprague Dawley macho y hembra, mediante cánula gástrica durante 2 años a dosis de 30, 60 y 180 mg/kg/día, dio lugar a una mayor incidencia de hiperplasia y adenomas de células intersticiales testiculares (células de Leydig) en ratas macho a todos los niveles de dosis. La exposición sistémica con la mínima dosis fue inferior o comparable a la observada en el ser humano (en base a la AUC_{0-∞}) a las dosis recomendadas en el hombre. No se estableció el Nivel Sin Efecto Observado [No Observed Effect Level (NOEL)] y el efecto no fue dosis-dependiente. No se observó un aumento asociado al fármaco en la incidencia de tumores en ningún otro órgano en ratas, ni macho ni hembra. Estudios mecanicistas revelaron un mecanismo específico en la rata que se considera de poca relevancia en el ser humano.

La administración de miglustat a ratones CD1 macho y hembra, mediante cánula gástrica durante 2 años, a dosis de 210, 420 y 840/500 mg/kg/día (con reducción de dosis después de medio año) dio lugar en ambos sexos a un aumento de la incidencia de lesiones inflamatorias e hiperplásicas en el intestino grueso. Basado en los mg/kg/día y corregido por las diferencias en la excreción fecal, las dosis correspondieron a 8, 16 y 33/19 veces la dosis más alta recomendada en el hombre (200 mg t.i.d.). De forma ocasional se encontraron carcinomas en el intestino grueso en todas las dosis, con un aumento estadísticamente significativo en el grupo de mayor dosis. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en el ser humano. No se observó un aumento asociado al fármaco en la incidencia de tumores en ningún otro órgano.

Miglustat no mostró ningún potencial para inducir efectos mutagénicos o clastogénicos en una batería estándar de ensayos de genotoxicidad.

Los estudios de toxicidad con dosis múltiples en ratas han demostrado efectos sobre el epitelio seminífero del testículo. Otros estudios han revelado alteraciones en los parámetros espermáticos (motilidad y morfología) congruentes con una disminución observada en la fertilidad. Estos efectos sobre la fertilidad se produjeron con niveles de exposición similares a los observados en pacientes, si bien fueron reversibles. Miglustat ha afectado la supervivencia embrionaria/fetal en la rata y el conejo; se ha observado distocia; aumento de las pérdidas post-implantación así como una mayor incidencia de anomalías vasculares en el conejo. Estos efectos pueden estar parcialmente relacionados con la toxicidad materna.

En un estudio de 1 año de duración en ratas hembras, se observaron alteraciones en la lactancia. Se desconoce el mecanismo responsable de este efecto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas:

Almidón glicolato sódico,
Povidona (K30),
Estearato magnésico.

Cápsula:

Gelatina,
Agua,
Dióxido de titanio (E171).

Tinta de impresión:

Óxido de hierro negro (E172)

Goma laca.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas Zavesca están envasadas en tiras blíster de ACLAR/ALU y se comercializan en una caja con un total de 84 cápsulas repartidas en 4 tiras de blíster, con 21 cápsulas en cada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Actelion Registration Ltd

BSI Building 13th Floor

389 Chiswick High Road

Londres W4 4AL

Reino Unido

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/238/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

20 de noviembre de 2002

20 de noviembre de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANNEX 2. METODOLOGIA

Avaluació eficàcia/efectivitat, seguretat i eficiència

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica sense restriccions temporals i fins al 19 de març de 2009, en les bases de dades bibliogràfiques següents: Medline/PubMed, Tripdatabase, Scopus, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database i NHS Economic Evaluation Database. Els descriptors utilitzats han estat "miglustat", "zavesca" i "Niemann-Pick C".

S'han consultat també els webs d'agències reguladores (European Medicines Agency; U.S. Food and Drug Administration), agències d'avaluació de tecnologies (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), registres d'assaigs clínics (US Clinical Trials) i de grups dedicats a l'avaluació de fàrmacs (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee; Scottish Medicines Consortium; All Wales Medicines Strategy Group; i Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos).

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques en relació amb els descriptors d'interès.

S'ha contactat també amb el laboratori responsable de la comercialització del fàrmac per convidar-lo a enviar altra informació d'interès.

Selecció dels estudis

S'han inclòs aquells estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics aleatoris de fase II o fase III, assaigs clínics quasialeatoritzats fase II o fase III, revisions sistemàtiques, metanàlisis, anàlisis cost/efectivitat, anàlisis cost/utilitat i anàlisis cost/benefici.
- **Tipus de participants:** pacients pediàtrics, adolescents i adults amb diagnòstic d'NPC.
- **Tipus d'intervenció:** administració de miglustat en comparació amb qualsevol alternativa de tractament incloent-hi placebo.

S'han exclòs aquells estudis que complien algun dels criteris següents:

- Estudis preclínic, assaigs clínics de fase I o sèries de casos (n<5).
- Revisions bibliogràfiques, editorials, articles d'opinió.
- Estudis de minimització de costos o anàlisis de costos.

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums (1) i a text complet (2). Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Una avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (taules 1 i 2).

Taula 1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivell d'evidència	Tipus d'evidència
1 ⁺⁺	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat molt baixa de biaix
1 ⁺	Metanàlisis realitzades adequadament, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat baixa de biaix
1 ⁻	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'ACA, o ACA amb una probabilitat molt alta de biaix
2 ⁺⁺	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de casos i controls o de cohorts. Estudis de casos i controls o de cohorts d'alta qualitat amb una probabilitat de confusió, biaix o atzar molt baixa, i una alta probabilitat que l'associació sigui causal
2 ⁺	Estudis de casos i controls o de cohorts realitzats adequadament amb una probabilitat baixa de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat moderada que l'associació sigui causal
2 ⁻	Estudis de casos i controls o de cohorts amb alt risc de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat important que l'associació no sigui causal
3	Estudis no analítics (per exemple, estudis de casos, sèries de casos)
4	Opinió d'experts, conferència de consens

ACA: assaig clínic aleatoritzat

Taula 2. Graus de recomanació de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Grau	Descripció
A	Almenys una metanàlisi, revisió sistemàtica d'ACA o ACA classificat com a 1 ⁺⁺ i directament aplicable a la població diana, o evidència científica suficient derivada d'estudis classificats com a 1 ⁺⁺ , directament aplicables a la població diana i que demostrin consistència global en els resultats
B	Evidència científica suficient derivada d'estudis classificats com a 2 ⁺⁺ , directament aplicable a la població diana i que demostrin consistència global en els resultats, o evidència científica suficient derivada d'estudis classificats com a 1 ⁺⁺ , o 1 ⁺
C	Evidència científica suficient derivada d'estudis classificats com a 2 ⁺ , directament aplicable a la població diana i que demostrin consistència global en els resultats, o evidència científica suficient derivada d'estudis classificats com a 2 ⁺⁺
D	Evidència científica d'estudis classificats com a 3 o 4, o evidència científica suficient derivada d'estudis classificats com a 2 ⁺

ACA: assaig clínic aleatoritzat

Nota: El grau de recomanació està relacionat amb la solidesa de l'evidència en què es basa l'evidència. No reflecteix la importància clínica de la recomanació

Definició de la utilitat terapèutica i elaboració de recomanacions d'ús

Per a la definició de la utilitat terapèutica del fàrmac avaluat s'ha utilitzat la tècnica del "judici raonat", que valora de manera conjunta el volum, la consistència i la qualitat de l'evidència científica disponible. S'ha valorat també l'impacte dels resultats obtinguts en termes d'eficàcia, seguretat i eficiència en comparació amb qualsevol alternativa de tractament disponible, inclòs el placebo.

Han participat en aquest procés 1 tècnic de l'AATRM i 1 metge especialista amb experiència contrastada en el diagnòstic i tractament de pacients amb NPC. La decisió final s'ha pres per consens.

Críteris d'indicació i seguiment

D'acord amb l'evidència disponible i per consens amb clínics experts en el diagnòstic i tractament de pacients amb NPC, s'han definit els críteris d'indicació i seguiment d'NPC en l'àmbit públic del CatSalut.

ANNEX 3. ESCALA DE DISCAPACITAT

1. Deambulació	Puntuació	3. Llenguatge	Puntuació
Normal	1	Normal	1
Caminar autònom i atàxic	2	Disàrtria moderada (comprensible)	2
Pot sortir a l'exterior amb ajuda	3	Disàrtria greu (només comprensible per alguns familiars)	3
Camina en interiors amb ajuda	4	Comunicació no verbal	4
En cadira de rodes	5	No es pot comunicar	5

2. Manipulació	Puntuació	4. Deglució	Puntuació
Normal	1	Normal	1
Dismetria/distonia lleugera (manipulació autònoma)	2	Disfàgia ocasional	2
Dismetria/distonia moderada (necessita ajuda per realitzar algunes activitats però pot menjar sol)	3	Disfàgia diària	3
Dismetria/distonia greu (necessita ajuda per realitzar totes les activitats)	4	Tub nasogàstric o gastrostomia percutània	4

Font: Iturriaga et al.³

ANNEX 4. AVALUACIONS BASALS I DE SEGUIMENT EN PACIENTS TRACTATS AMB MIGLUSTAT

Prova	Basal	Freqüència durant el període de seguiment
General		
Examen físic (incloent-hi pes, alçada ^a i perímetre cranial ^a)	✓	Cada 6 mesos
Paràmetres clínics de malaltia neurològica		
Escala de discapacitat d'NPC ^b	✓	Cada 6 mesos
Gravació en vídeo de la funció global ^c (opcional)	✓	Cada 6-12 mesos
Estudi de convulsions ^d	✓	Cada 6-12 mesos
Altres mesures		
Avaluacions neuropsiquiàtriques ^e	✓	Cada 6-12 mesos
Capacitat auditiva ^f	✓	Cada 6-12 mesos
Gravacions d'una sèrie de potencials evocats		Cada 6-12 mesos
Avaluació oftalmològica (moviment ocular sacàdic) ^g	✓	Cada 6-12 mesos
Proves de laboratori^h		
Bioquímica (AST, ALT)	✓	Cada 6-12 mesos
Hemograma	✓	Cada 6-12 mesos
Quitotriosidasa plasmàtica ⁱ (opcional)	✓	Cada 12 mesos
Ultrasons abdominals ^j	✓	Cada 12 mesos
Proves de diagnòstic per la imatge^k		
RM o RME (opcional)	✓	Cada 12 mesos

Adaptat de: The NP-C Guidelines Working Group. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. Mol Genet Metab (en premsa).

ALT: alanina transferasa; AST: aspartat transferasa; RM: ressonància magnètica; RME: ressonància magnètica espectroscòpica

^a Només en nens i adolescents

^b L'escala de discapacitat d'NPC mesura la deambulació, la manipulació, el llenguatge i la deglució

^c Gravació en vídeo de la destresa o habilitat funcional global del nen amb consentiment dels pares o tutor legal. Opcional segons criteris clínics

^d Tipus, magnitud i freqüència de les convulsions

^e Examen neurològic complet i breu avaluació psiquiàtrica a partir de la història mèdica i l'examen mental abreujat o similar

^f Agudesa auditiva mesurada a partir d'audiogrames o potencial evocat del tronc de l'encèfal o tronc encefàlic

^g Realitzat d'acord amb el protocol d'avaluació oftalmològica estàndard

^h Important en pacients amb manifestacions sistèmiques (per exemple, icterícia colestatàtica o esplenomegàlia important);

ⁱ L'activitat de la quitotriosidasa plasmàtica (opcional) no s'ha correlacionat amb la progressió de la malaltia neurològica

^j L'organomegàlia detectada a través d'ultrasons abdominals no s'ha correlacionat amb la progressió de la malaltia

^k Si és possible, en pacients amb malaltia de progressió lenta, en funció del criteri clínic d'aplicació d'anestèsia i recursos disponibles

ABREVIACIONS

AATRM	Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
ACA	Assaig clínic aleatoritzat
ALT	Alanina transferasa
AST	Aspartat transferasa
BHE	Barrera hematoencefàlica
DE	Desviació estàndard
EMEA	Agència Europea del Medicament
EUA	Estats Units d'Amèrica
FDA	Food and Drug Administration
HSEM	<i>Horizontal saccadic eye movement</i> (moviment ocular sacàdic horitzontal)
IC95%	Interval de confiança del 95%
NE	No especificat
NPC	Malaltia de Niemann-Pick tipus C
n.s.	No significatiu
RM	Ressonància magnètica
RME	Ressonància magnètica espectroscòpica
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

BIBLIOGRAFIA

1. Chien YH, Lee NC, Tsai LK, Huang AC, Peng SF, Chen SJ, et al. Treatment of Niemann-Pick disease type C in two children with miglustat: initial responses and maintenance of effects over 1 year. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(5):826.
2. Vanier MT. Lipid changes in Niemann-Pick disease type C brain: personal experience and review of the literature. *Neurochem Res*. 1999;24(4):481-9.
3. Iturriaga C, Pineda M, Fernández-Valero EM, Vanier MT, Coll MJ. Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. *J Neurol Sci*. 2006;249(1):1-6.
4. Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. *Clin Genet*. 2003;64(4):269-81.
5. Garver WS, Francis GA, Jelinek D, Shepherd G, Flynn J, Castro G, et al. The National Niemann-Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(11):1204-11.
6. Bolm TS. Characterisation of cellular defects in Niemann-Pick type C disease. Helsinki (Finland): Department of Molecular Medicine National Public Health Institute. University of Helsinki; 2003.
7. Pacheco CD, Lieberman AP. The pathogenesis of Niemann-Pick type C disease: a role for autophagy? *Expert Rev Mol Med*. 2008;10:e26.
8. Ikonen E, Holtta-Vuori M. Cellular pathology of Niemann-Pick type C disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2004;15(4):445-54.
9. Ramaswami U, Lachmann R, Imrie J, Wraith JE, Waldek S, Deegan P, et al. Guidelines for the investigation and management of Niemann-Pick Disease Type C (NPC). London (UK): National Commissioning Group (NCG). National Health Service; 2009 [citad Juliol 2009]. Disponible a: www.ncg.nhs.uk/documents/lsd_guidelines_niemann-pick_disease_type_c-npc.pdf
10. Platt FM, Jeyakumar M. Substrate reduction therapy. *Acta Paediatr Suppl*. 2008;97(457):88-93.
11. European Medicines Agency (EMA). Zavesca. European Public Assessment Report (EPAR) [monografia a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2004 [citad Juliol 2009]. Disponible a: www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/Zavesca/Zavesca.htm
12. 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):765-72.

13. Patterson M, Vecchio D, Prady H, Abel L, Ait Aissa N, Wraith J. Oral miglustat in Niemann-Pick type C (NPC) disease: 1-year interim analysis [abstract]. A: 11th International Congress of Human Genetics. Brisbane (Australia); August 2006.
14. Patterson D, Vecchio H, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat in Niemann-Pick disease type C(NPC): results of 24 months' treatment [abstract 2253]. A: 57th Annual meeting of the American Society of Human Genetics. San Diego, CA (US); October 2007 [citat Juliol 2009]. Disponible a: www.ashq.org
15. Patterson M, Vecchio D, Jaklin E, Wraith J. Miglustat in Niemann-Pick disease type C (NPC): long-term data from a clinical trial [abstract 766]. A: 58th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Philadelphia, PA (US); November 2008 [citat Juliol 2009]. Disponible a: www.ashq.org
16. Wraith J, Pineda M, Sedel F, Hwu WL, Rohrbach M, Bembi B, et al. Miglustat in patients with Niemann-Pick type C disease (NPC): a multicentre retrospective survey [abstract 770]. A: 58th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Philadelphia, PA (US); November 2008 [citat Juliol 2009]. Disponible a: www.ashq.org
17. Patterson M, Pineda M, Sedel M, Mengel E, Hwu W-L, Rohrbach M, et al. A multicentre retrospective survey of miglustat in patients with Niemann-Pick type C disease. *Mol Genet Metab.* 2009;96:S12-S47.



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu