



Migalastat til behandling av pasienter med Fabry sykdom

Legemiddel, Fabry disease, orphan disease, migalastat; Lysosomal storage disorders; pharmacological chaperone; alfa-Galactosidase A; Globotriaosylceramide

Migalastat (Amicus Therapeutics)

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv:

Uklart

Nå Om 6 mnd Om 1 år Om 2 år

Migalastat er kun brukt under klinisk utprøving. Norske pasienter har ikke deltatt i studiene.

Status for godkjenning: har fått accelerated approval for søknad om MT i Europa i mai 2015. Ikke godkjent i USA.

Status for dokumentasjon

Metodevurdering

Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge.

Vi har identifisert 1 engelsk metodevarsling (1)

Vi har ikke identifisert publiserte utenlandske metodevurderinger, systematiske oversikter eller økonomiske evalueringer

Publisert forskning

Publiserte resultater omfatter bare farmakokinetiske studier og fase 2 studier. Mangler publiserte resultater fra fase 3 studier.

Registrerte og pågående studier

Det er flere registrerte og pågående studier.

| Populasjon | Intervensjon | Kontrollgruppe | Hovedutfall | Studienummer | Forventet ferdig |
|--|---|---|---|---|------------------|
| N = 60 Kvinner og menn 16 – 74 år med Fabry sykdom. Tidligere behandlet med ERT. Bekreftet GLA mutasjon og positiv respons på migalastat (AT1001) <i>in vitro</i> . | Migalastat HCl 150 mg kapsel annen hver dag Oral dosering | Enzyme Replacement Therapy (ERT): Agalsidase beta; (Fabrazyme) Agalsidase alpha (Replagal) slik anbefalt | Glomerular Filtration Rate (GFR) | NCT01218659 Effekt og sikkerhet av migalastst sammenlignet med Enzyme Replacement Therapy (ERT). | Mai 2015 |
| N = 67 Pasienter med Fabry sykdom og AT1001-responsive GLA mutasjon | Fase 1 Migalastat 150 mg kapsel annen hver dag i 6 mnd. Fase 2 Migalastat 150 mg annen hver dag i 6 mnd. | Placebo kapsel annen hver dag Oral dosering Ingen | Nyre GL-3 (Biopsi) Nyrefunksjon GFR Nivå av (GL-3) i urin Sikkerhet Toleranse | NCT00925301 Dobbelt blind RCT, placebokontrollert.studie. Effekt, sikkerhet og farmakodynamikk av AT1001- migalastat. Open-label follow –up Mnd. 7-12 | Mars 2014 |
| Extension studier med migalastat | | | | | |
| Kvinner og menn 16 -74 år med Fabry sykdom som har deltatt i | Migalastat 150 mg kapsel annen hver dag Oral dosering | Ingen | Glomerular Filtration Rate (GFR) Hjertefunksjon Livskvalitet | NCT01458119 Extension fase 3 studie med open label design ikke kontrollert, mnd.13- | Juli 2016 |

| | | | | | |
|---|--|-------|--|--|---------------|
| migalastatarmen av studiene | | | Sikkerhet Toleranse | 24. Har pågått siden 2011. | |
| Det pågår fortsatt opptak av pasienter. | Migalastat 150 mg kapsel annen hver dag Oral dosering | Ingen | Glomerular Filtration Rate (GFR) Hjertefunksjon Livskvalitet Sikkerhet Toleranse | NCT02194985. Extension fase 3 studie med open label design for å vurdere effekt og sikkerhet av bruk av migalastat utover studieperioden. | Oktober 2019. |

Beskrivelse av den nye metoden, aktuell pasientgruppe og dagens tilbud

Metoden

Migalastat klorid kapsler er en ny behandlingsmetode av pasienter med Fabry sykdom.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Indikasjonen er sannsynligvis pasienter > 16 år med Fabry sykdom og med bekreftet GLA mutasjon og positiv respons på migalastat *in vitro*. Fabry sykdom er en X-bundet lysosomal lagrings sykdom forårsaket av en mutasjon i GLA genet på kromosom Xq22. Mangel på lysosomalt alphagalactosidase A enzyme (α-Gal A) gir opphopning av glykolipid (ceramidetrihexoside) i forskjellig vev. Fabry sykdom er en multisystem sykdom som kan ramme flere organer (hud, sensoriske ganglier, CNS, hjerte, nyre, øyne, hud, gastrointestinal traktus) og utvikles over tid. Fødselsprevalens er 1 per 40,000–117,000. Sykdommen rammer begge kjønn med mest alvorlig forløp hos gutter, men klinisk bilde er heterogent. Sykdommen kan påvises med måling av alfa-galaktosidase A-aktivitet i leukocytter og/eller gentest.

Alvorlighetsgrad

Fabry sykdom er en lysosomal avleirings sykdom som gir store smertepågaver og fører til alvorlige organkomplikasjoner som nyresvikt, hjertemuskel sykdom med fare for arytmi og hjertesvikt, og hjerneslagsliknende sykdom da pasientene ofte har sterke neuropatiske smerter og magesmerter.

Dagens tilbud

Enzymerstatningsbehandling: Intravenøs infusjon av genteknologisk fremstilt alfa-galaktosidase A har effekt både på symptomer og funn og kan forhindre livstruende komplikasjoner dersom tidlig oppstart. Behandlingen er svært kostbar (ca. 2 millioner kroner per pasient per år, avhengig av kroppsvekt) og krever at intravenøs enzyminfusjon blir gitt minst hver 14. dag. Aktuelle preparater: Replagal og Fabrazyme.

Forventet helsegevinst, risiko, kostnader og andre mulige egenskaper (effekt og egenskaper er ikke vurdert)

Klinisk effekt

Dødelighet: mangler data. Bare surrogate endepunkter i studiene.

Sykelighet: Migalastat har redusert nivå av IC GL-3; lyso-Gb3 og stabilisert renalfunksjon (GFR) mot placebo. Usikker klinisk betydning av disse funn. Mangler publiserte data mot ERT behandling.

Livskvalitet: SF-36. Mangler publiserte data

Risiko/bivirkninger

Risiko for pasienter: mest vanlige bivirkninger i de placebokontrollerte studiene var hodepine, kvalme, magesmerter, diaré, øvre luftveisinfeksjoner og ryggmerter. Bra tolerabilitet, få alvorlige bivirkninger.

Risiko for ansatte eller pårørende: ikke relevant

Kostnader

Dagens behandlingen er svært kostbar (ca. 2 millioner kroner per pasient per år, avhengig av kroppsvekt) og krever at intravenøs enzyminfusjon blir gitt minst hver 14. dag. Aktuelle preparater: Replagal og Fabrazyme. Prisen for migalastat er ikke kjent.

Ressursbruk i helsetjenesten: selvadministrert som oral behandling mot intravenøst behandling hver 14.dag (hjemmebehandling) med inntil 2 timer infusjon

Andre egenskaper

Organisatoriske konsekvenser: Nytt pasient/behandlingsforløp.

Etiske konsekvenser: Kostnader for behandling blir sannsynligvis meget høye.

Juridiske konsekvenser: Nei

Nasjonale faglige retningslinjer: Behov for endring av Nasjonale faglige retningslinjer

Metode for utforming av varsel og hovedkilder til informasjon

Varselet er basert på et begrenset utvalg kilder og søk beskrevet under arkfanen [mer om oss](#) Metodevarsler om legemidler er utformet av Statens legemiddelverk i samarbeid med Kunnskapssenteret. Vi har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk etter primærstudier. Vi har ikke vurdert kvaliteten av dokumentasjonen gitt av referansene.

Hovedkilder for metodevarselet er:

1. Migalastat for Fabry disease: update. 2014. Horizon Scanning Center, Birmingham NIHR HSC ID: 3048
2. Open-Label Phase 3 Long-Term Safety Study of Migalastat (AT1001-041) <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01458119>
3. Study to compare the efficacy and safety of AT1001 and enzyme replacement therapy (ERT) in male and female patients with Fabry disease who are currently receiving ERT and who have AT1001-responsive GLA mutations. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01218659?term=migalastat&rank=14>
4. Fabrys sykdom NEL <http://nevro.legehandboka.no/alle-sykdommer-alfabetisk-oversikt/fabrys-sykdom-45806.html>
5. Fabrys sykdom. Senter for sjeldne diagnoser. <http://www.sjeldnediagnoser.no/?k=sjeldnediagnoser/Fabry%20sykdom&aid=8642>

| | |
|-------------------|------------|
| Første varsel | 24.02.2016 |
| Siste oppdatering | 01.04.2016 |