

## Leiðbeiningar um notkun á migalastat (Galafold)

### Inngangur

Fabry-sjúkdómur er arfgengur efnaskiptasjúkdómur sem tengist X-litningi og leggst bæði á karla og konur. Sjúkdómurinn stafar af stökkbreytingu í GLA-geninu er leiðir til skorts á leysikornaensíminu  $\alpha$ -galaktósíðasa A ( $\alpha$ -Gal A) sem er nauðsynlegt fyrir umbrot glýkósflingólípíða (GL-3, lyso-Gb3). Minnkuð virkni  $\alpha$ -Gal A hefur í för með sér ágenga uppsöfnun GL-3 í vefjum, einkum hjartavöðva, æðaveggjum, nýrum og taugum, og veldur alvarlegum sjúkdómum í þessum líffærum og skertum lífslíkum. Ákveðnar mislestursstökkbreytingar í GLA-geninu leiða til myndunar  $\alpha$ -Gal A með óeðlilega svipmótun (abnormal folding). Migalastat er lyfjafræðilegt hjálparprótein (chaperone) sem hannað er til að bindast virkum setum tiltekinna mislestursstökkbrigða af  $\alpha$ -Gal A á sértækan og afturkræfan hátt með mikilli sækni. Slíkar mislestursstökkbreytingar eru flokkaðar sem móttækilegar. Binding migalastats eykur stöðugleika stökkbreytts  $\alpha$ -Gal A í frymisnetinu og stuðlar að markvissum flutningi ensímsins til leysikorna. Í leysikornunum leiðir klofnun migalastats til endurheimtar á virkni  $\alpha$ -Gal A sem veldur niðurbroti á GL-3 og tengdum hvarfefnum.

### Ábending

#### *Fabry-sjúkdómur*

Migalastat er ætlað til langtímameðferðar hjá fullorðnum og unglíngum, 16 ára og eldri, sem eru með staðfesta greiningu á Fabry-sjúkdómi (skort á  $\alpha$ -galaktósíðasa A) og móttækilega stökkbreytingu í GLA-geninu.

### Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Sjá nánar í sérlyfjaskrá.

### Árangur

Klínísk verkun og öryggi migalastat hafa verið metin í tveimur þriðja stigs rannsóknum og í tveimur opnum framhaldsrannsóknum. Allir sjúklingar fengu ráðlagðan skammt af migalastat, 123 mg annan hvern dag. Fyrri þriðja stigs rannsóknin (ATTRACT) var slembiröðuð, opin rannsókn með virkum samanburði þar sem lagt var mat á verkun og öryggi migalastats samanborið við ensímuppþótarmeðferð (ERT) (agalsíðasi-beta eða agalsíðasi-alfa) hjá 52 körlum og konum með Fabry-sjúkdóm. Allir einstaklingarnir, sem voru með móttækilegar GLA-stökkbreytingar, fengu ensímuppþótarmeðferð áður en rannsóknin hófst. Rannsóknin var gerð á tveimur tímabilum. Á því fyrra (18 mánuðir) var sjúklingum með reynslu af ensímuppþótarmeðferð slembað til að skipta yfir í migalastat eða halda áfram á ensímuppþótarmeðferð. Seinna tímabilið var valfrjál, opin framlenging í 12 mánuði þar sem allir þátttakendur fengu migalastat.

Seinni þriðja stigs rannsóknin (FACETS) var 6 mánaða slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu og 18 mánaða opnu tímabili til að meta verkun og öryggi migalastats hjá 50 konum og körlum með Fabry-sjúkdóm og móttækilegar GLA-

stökkbreytingar sem höfðu ekki fengið ensímuppþótarmeðferð áður eða höfðu áður fengið slíka meðferð um tíma en höfðu hætt í a.m.k. 6 mánuði. Helstu niðurstöður voru eftirfarandi: *Nýrnastarfsemi*: Í rannsókninni á sjúklingum með reynslu af ensímuppþótarmeðferð hélst nýrnastarfsemi stöðug í allt að 18 mánuði meðan á meðferð með migalastat stóð.

Meðal sjúklinga sem ekki höfðu fengið ensímuppþótarmeðferð og héldu áfram í opinni framhaldsrannsókn hélst nýrnastarfsemi stöðug í allt að 5 ár á meðferð með migalastat.

*Massi vinstri slegils*: Eftir 18 mánaða meðferð með migalastat í rannsókn á sjúklingum með reynslu af ensímuppþótarmeðferð kom fram tölfræðilega marktæk lækkun á LVMi ( $p < 0,05$ ). Hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið ensímuppþótarmeðferð olli migalastat tölfræðilega marktækri lækkun á LVMi ( $p < 0,05$ ); meðalbreyting á LVMi frá grunnildi á 18 til 24 mánaða tímabili var  $-7,7$  (95% CI:  $-15,4$  til  $-0,01$ ;  $n=27$ ). Enginn klínískt marktækur munur á LVMi kom fram á fyrsta 6 mánaða tímabilinu, samanborið við lyfleysu.

*Fabry-lífmerki*: Í rannsókn á sjúklingum með reynslu af ensímuppþótarmeðferð jókst styrkur lyso-Gb3 í blóðvökva lítillega en hélst engu að síður lágur og stöðugur hjá sjúklingum með móttækilegar stökkbreytingar sem fengu meðferð með migalastat í 30 mánuði. Styrkur lyso-Gb3 í blóðvökva hélst einnig lágur hjá sjúklingum á ensímuppþótarmeðferð í allt að 18 mánuði. Hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið ensímuppþótarmeðferð og voru með móttækilegar stökkbreytingar í GLA-geninu leiddi meðferð með migalastat til marktækrar minnkunar á lyso-Gb3 í blóðvökva og minni uppsöfnun GL-3 í millivefsháræðum nýrna.

## Aukaverkanir

Algengasta aukaverkun migalastats er höfuðverkur. Sjá nánar um aukaverkanir í sérlyfjaskrá.

## Skammtar og leiðbeiningar varðandi inntöku

Ráðlögð skammtastærð migalastats fyrir fullorðna og unglinga ( $>16$  ára) er 123 mg (1 hylki) annan hvern dag, á sama tíma dags.

Ef skammtur gleymist: Ekki má taka migalastat 2 daga í röð. Ef migalastat-skammtur gleymist ætti aðeins að taka hann inn ef minna en 12 klst. eru liðnar frá þeim tíma sem skammturinn er venjulega tekinn. Ef meira en 12 klst. eru liðnar ætti að taka migalastat næsta dag sem inntaka er fyrirhuguð í samræmi við skammtaáætlun annan hvern dag.

## Umsóknarferli

Sótt er um heimild fyrir notkun lyfsins til lyfjanefndar Landspítala. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, sjúkdómar, færnimat og sjúkdómsstaða, ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt til 12 mánaða. Þurfi sjúklingur á frekari meðferð að halda þarf að sækja um heimild að nýju þar sem árangursmat meðferðarinnar liggur fyrir. Ef ásættanlegur árangur fæst af meðferðinni er heimild veitt til tveggja ára í senn.

Leiðbeiningarnar voru samdar í maí 2020 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum en fyrr ef ástæða þykir til.

## Höfundur og ábyrgðarmaður

Runólfur Pálsson, sérfræðingur í nýrnalækningum á Landspítala.

**Heimildir:**

- Sérlyfjaskrá
- Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med* 2016;375:545-555
- Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet*. 2017;54:288-296
- Schiffmann R, Bichet DG, Jovanovic A et al. Migalastat improves diarrhea in patients with Fabry disease: clinical-biomarker correlations from the phase 3 FACETS trial. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:68-74
- Germain DP, Nicholls K, Giugliani R et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genet Med*. 2019;21:1987-1997