MIGLUSTAT OFF-LABEL IN PAEDIATRIC FORMULATION FOR A RARE METABOLIC DISEASE: EARLY INFANTILE GM1-GANGLIOSIDOSIS

A. Garzone (1), A. Pompilio (1), F. Ciuccarelli (1), E. Andresciani (1), A. Ficcadenti (2), M. De Meo (3), A. Mannucci (1), P. Marzioni (1), M. Buccolini (1), L. Carloni (1), F. Pinto (3), V. Moretti (1).

(1) AO Ospedali Riuniti - Presidio G. Salesi, Farmacia, Ancona, Italy.
(2) AO Ospedali Riuniti - Presidio G. Salesi, Centro Regionale Malattie Rare, Ancona, Italy.
(3) Università degli Studi di Camerino, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Camerino, Italy.

Background

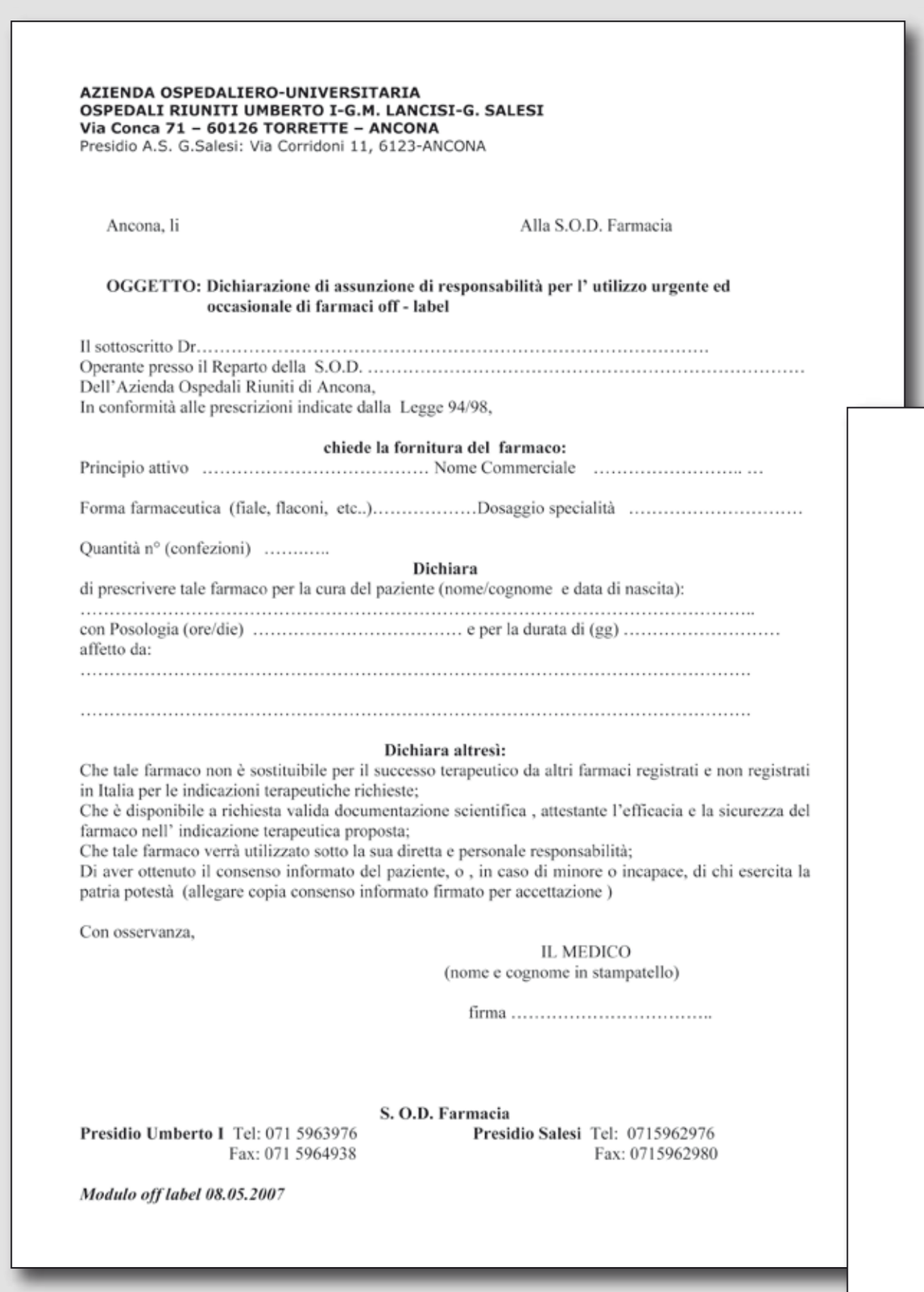
GM1-Gangliosidosis, a rare metabolic disease, is an autosomal recessive lysosomal storage disorder caused by a deficiency of beta-galactosidase, and characterized by the generalized accumulation of GM1 ganglioside. The most severe form, called type I or early infantile, progressively destroys the neurons and the cells of the spinal cord. No pharmacological therapy is now available and children affected by GM1 type I usually do not survive past the age of three. Miglustat (N-butyldeoxynojirimycin) is an iminosugar that works as a competitive and reversible inhibitor of glucosylceramide-synthase, the initial enzyme in reactions resulting in the synthesis of most glycosphingolipids. It is indicated in some lisosomal storage diseases and it also had positive results in GM2-Gangliosidosis.

Purpose

To describe our experience in the 12-month-long treatment with galenic formulation of Miglustat, on a patient affected by GM1-Gangliosidosis.

Materials and Methods

The "Centro Regionale Malattie Rare" of "Azienda Ospedali Riuniti di Ancona", in July 2011, has involved our Hospital Pharmacy (authorization, galenic compounding) to use Miglustat on a 18-months old child with GM1-Gangliosidosis type I. The child had a normal psychomotor development until the age of 13-18 months. He had clearly shown severe signs of the pathology since the age of two, such as regression of psychomotor development, absence of speech and poor environmental participation. We started Miglustat lacking any other therapy.
Miglustat is off-label for this indication, thus approvation of the Ethic Committee has been necessary with the duty to report results every three months. Informed consent from parents was also requested. Zavesca® is commercially available as 100 mg capsules. The Galenic Laboratory of the hospital pharmacy prepared personalized capsules for hospital and home administration, with different doses (from 30mg/d to 210 mg/d in 3 times) to facilitate the administration of the drug to the little patient. The capsules have been prepared by Zavesca®, exclusively using mannitol as excipient: lactose is to be avoided in GM1-Gangliosidosis.



AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I-G.M. LANCISI-G. SALESI
Via Conca 71 – 60126 TORRETTE – ANCONA
Presidio A.S. G.Salesi: Via Corridoni 11, 6123-ANCONA

Ancona, li Alla S.O.D. Farmacia

OGGETTO: Dichiarazione di assunzione di responsabilità per l' utilizzo urgente ed occasionale di farmaci off - label

Il sottoscritto Dr……………………………………
Operante presso il Reparto della S.O.D. ……………………………
Dell'Azienda Ospedali Riuniti di Ancona,
In conformità alle prescrizioni indicate dalla Legge 94/98,

chiede la fornitura del farmaco:
Principio attivo ………………… Nome Commerciale ……………
Forma farmaceutica (fiale, flaconi, etc..)………Dosaggio specialità ……………
Quantità n° (confezioni) ………..

Dichiara
di prescrivere tale farmaco per la cura del paziente (nome/cognome e data di nascita):
……………………………………
con Posologia (ore/die) ………………… e per la durata di (gg) ……………
affetto da:
……………………………………
……………………………………

Dichiara altresì:
Che tale farmaco non è sostituibile per il successo terapeutico da altri farmaci registrati e non registrati in Italia per le indicazioni terapeutiche richieste;
Che è disponibile a richiesta valida documentazione scientifica , attestante l'efficacia e la sicurezza del farmaco nell' indicazione terapeutica proposta;
Che tale farmaco verrà utilizzato sotto la sua diretta e personale responsabilità;
Di aver ottenuto il consenso informato del paziente, o , in caso di minore o incapace, di chi esercita la patria potestà (allegare copia consenso informato firmato per accettazione)

Con osservanza,

IL MEDICO
(nome e cognome in stampatello)

firma ……………………..

S. O.D. Farmacia
Presidio Umberto I Tel: 071 5963976 Fax: 071 5964938
Presidio Salesi Tel: 0715962976 Fax: 0715962980

Modulo off label 08.05.2007

AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA
OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I – G.M.LANCISI – G.SALESI
PRESIDIO OSPEDALIERO DI ALTA SPECILIZZAZIONE
OSPEDALE MATERNO INFANTILE G. SALESI
FARMACIA GALENICA- Via F. Corridoni, 11 – 60123 ANCONA
Tel. 071.5962047 fax 071.5962980

RICHIESTA DI PREPARATO GALENICO MAGISTRALE

PAZIENTE (nome e cognome)	Età:
REPARTO oppure INDIRIZZO	Codice fiscale

Si prescrive per il paziente sopra indicato il seguente preparato galenico magistrale:

PRINCIPIO ATTIVO (o principi attivi)	DOSAGGIO	FORMA FARMACEUTICA

POSOLOGIA
DURATA PREVISTA PER IL TRATTAMENTO (GIORNI DI TERAPIA)

SI RICHIEDONO N:______ ☐ capsule ☐ cartine ☐ fiale ☐ clismi ☐ altro_______

E' stato ottenuto il consenso informato alla somministrazione del galenico richiesto.

DATA:_______________ TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO:

A CURA DEL FARMACISTA:
1. *VI SONO IPERDOSAGGI RISPETTO A QUANTO STABILITO DALLA TAB. 8 DELLA F.U.?* ☐SI ☐NO
2. *VI SONO INCOMPATIBILITA' CHIMICO-FISICHE NELLA FORMULAZIONE?* ☐SI ☐NO
3. *LA PRESCRIZIONE PUO' ESSERE ALLESTITA?* ☐SI ☐NO

Ad allestimento avvenuto allegare una COPIA DELL'ETICHETTA (l'etichetta deve riportare intestazione e recapito della farmacia, il n progressivo della preparazione, la data di preparazione, il reparto richiedente, il nome del paziente (se opportuno), la composizione quali-quantitativa dei principi attivi, la data di scadenza, gli eccipienti utilizzati, le avvertenze d'uso ed eventuali precauzioni.

Il Farmacista preparatore: firma:___________

Results

Miglustat has provided surprisingly early results. It improved motor neuron symtomatology with better environmental participation and autonomous and voluntary movements. However, this important improvement has only occurred in the first four weeks of treatment, followed by a standstill. Meanwhile, frequent infections and seizures, typical of the disease, occurred later.

Conclusion

Treatment is still used, but after 12 months, we are considering stopping the therapy. It would be important to compare other experiences in order to better evaluate the effectiveness of the treatment.

References

1. FDA ADVISORY BRIEFING BOOK FOR MIGLUSTAT (OGT 918, Zavesca®) IN NIEMANN-PICK TYPE C DISEASE NDA 021-348/S-007 Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) 1 December 2009
2. Elliot-Smith E, Speak AO, Lloyd-Evans E, Smith DA, van der Spoel AC, Jeyakumar M, Butters TD, Dwek RA, d'Azzo A, Platt FM. Beneficial effects of substrate reduction therapy in a mouse model of GM1 gangliosidosis. Mol. Genet. Metab. 2008; 94:204–211. [PubMed: 18387328]
3. GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: an update on genetic alterations and clinical findings Biochim Biophys Acta. 2011 July; 1812 (7): 782–790. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.03.018.