Egnethetsvurdering - legemiddel (off-label)

1. Status og oppsummering

ID-nummer	ID2026_030
Tittel	Miglustat ved juvenil nevronal ceroid lipofuscinoses
Produktnavn (produsent, land)	Opfolda (*Amicus Therapeutics*), Zavesca (*Janssen*), Miglustat (*Bluefish; Gen.Orph.*)
Generisk metodenavn	Miglustat
Metodeforslag	Anmodning om vurdering **Innsendt av**: Barneavdeling for nevrofag, Oslo Universitetssykehus
Metodetype	Legemiddel - utenfor godkjent indikasjon (off-label)
Fagområde	Nevrologi
Tagger/søkeord	☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Vaksine ☐ Kunstig intelligens
Forslag til PICO	**Populasjon**: Barn med juvenil nevronal ceroid lipofuscinoses (JNCL) **Intervensjon**: Miglustat 15 mg/kg, maksimalt 600 mg/døgn **Komparator**: Standard behandling (symptomatisk behandling) **Utfallsmål**: Uønskede hendelser, helserelatert livskvalitet, anfallsfrekvens, synsforbedring, endring i UBDRS-skala
Forslag til fagekspertise	Barneleger, nevrologer,
Status for godkjenning	Markedsføringstillatelse, men brukes off-label for aktuell populasjon
Status for bruk	☐ Under utvikling ☐ Under innføring ☐ Revurdering ☒ Brukes i Norge ☐ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Ny/endret metode ☒ Brukes off-label[1]
Bestillingsanbefaling	**Hovedanbefaling: Ikke nasjonalt oppdrag** ***Alternativt: Metodevurdering uten innsendt dokumentasjon*** *Kommentar*: DMP har i denne oppdaterte egnethetsvurderingen presentert resultater fra to kasusstudier. Dersom metoden ønskes ytterligere vurdert utover hva som er presentert her, kan det gjøres en metodevurdering uten innsendt dokumentasjon, der et systematisk søk etter studier potensielt kan avdekke ytterligere studier som ikke er identifisert gjennom det orienterende søket som er gjort i denne egnethetsvurderingen.

[1] Off-label: utenfor godkjent indikasjonsområde

2. Kort beskrivelse av metoden	
ID-nummer	ID2026_030
Tittel	Miglustat ved juvenil nevronal ceroid lipofuscinoses
Regulatorisk status og indikasjon for bruk	Miglustat er virkestoff i både Zavesca og Opfolda, samt i to generiske produkter, som alle er markedsførte i Norge og indisert for behandling av ulike lysososmale avleiringssykdommer: Gauchers sykdom type 1 og Niemann-Picks sykdom type C (Zavesca), og voksne med sent innsettende Pompes sykdom (Opfolda) [1-4]. Miglustat har *ikke* markedsføringstillatelse for behandling av personer med juvenil nevronal ceroid lipofuscinoses (JNCL). Ifølge anmoder har likevel 19 pasienter med JNCL fått godkjent søknad om behandling med miglustat utenfor godkjent indikasjonsområde (dvs. off-label). I kontakt med anmoder, fremkommer det at behandlingen skal gjelde pasienter under 18 år, og at behandlingsvarigheten vil avhenge av sykdomsprogresjon og bivirkninger (ved betydelig sykdomsutvikling med funksjonstap innen flere områder bør seponering av miglustat vurderes).
Virkningsmekanisme	Miglustat er en reversibel hemmer av glukocylceramidsyntetase; enzymet som er involvert i syntese av glykosfingolipider, og fører til en redusert dannelse av glykosfingolipidet glukosylceramid [5]. Ettersom miglustat brukes i behandling av de autolysosmale avleiringssykdommene Gauchers sykdom, Nieman-Picks sykdom, og Pompes sykdom, er teorien at miglustat også kan ha effekt ved JNCL ettersom dette også er en type autolysosmal avleiringssykdom. Hverken sykdomsmekanismen ved JNCL eller miglustats potensielle virkningsmekanisme ved JNCL er imidlertid ikke helt fullt kartlagt og forstått.
Potensiell nytte	Ifølge anmoder er håpet at miglustat skal kunne bidra til å bremse sykdomsforløpet, og gi bedret syn og helserelatert livskvalitet. Resultater fra to kasusstudier oppsummert i Vedlegg. Kort oppsummert viser resultatene at pasientene i Pietrafusa-studien hadde noe sykdomsprogresjon fra baseline til siste oppfølgingstidspunkt [6], mens pasientene i Dutton-studien så ut til å oppleve noe forbedring [7]. Det er imidlertid viktig å være oppmerksom på at ingen av studiene inkluderte en kontrollgruppe som ikke ble behandlet med miglustat, og det er derfor umulig å vite om 1) sykdomsprogresjonen ville skjedd uavhengig av behandling eller ikke, og 2) om sykdomsforbedring også ville skjedd ved f.eks. placebobehandling. Vi har heller ikke gjort noen vurdering av risiko for systematiske skjevheter eller tiltro til resultatene.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Det er uklart for oss om det vil forekomme særlige risikoforhold for denne spesifikke pasientgruppen ved behandling med miglustat. Anmoder henviser til en pågående studie som viser sammenliknbar farmakokinetisk profil for miglustat ved JNCL, og ingen nye eller uventede sikkerhetssignaler for denne populasjonen. Bivirkningsprofilen som er beskrevet for miglustat ved godkjente indikasjoner virker å være gjeldende ved behandling av JNCL. I en kasusstudie ble det oppgitt at miglustat-behandlingen var godt tolerert, med kun milde og forbigående gastrointestinale bivirkninger (Vedlegg) [6].
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	JNCL er en autosomal, recessivt arvet, nevrodegenerativ sykdom, som (hovedsakelig) skyldes mutasjon i *CLN3*-genet, som hindrer dannelse av et lysosomalt transmebrant protein (enzym) [8, 9]. Den nøyaktige funksjonen til

	dette proteinet er fremdeles uklar, men virker å være involvert i bl.a. autofagi, pH-regulering i lysosomer, proliferasjon og apoptose [8, 9]. Manglende produksjon av dette proteinet medfører gradvis intracellulær avleiring og akkumulering av lipider og proteiner, spesielt i sentralnervesystemet, men også i flere andre organer/vev i kroppen [8, 9]. Symptomene starter ofte med gradvis synstap fra 4-7 års alder, som ender med blindhet, etterfulgt av motorisk og kognitiv svekkelse, og epilepsi (ofte fra 10 års alder) [8, 9]. Pasienter kan bli rullestolavhengige i løpet av tenårene. Vanlig levealder er 20-30 år [8, 9]. JNCL er en svært sjelden sykdom, som er beskrevet å ramme ca. 4 per 100 000 norske barn per år [10]. Ifølge anmoder tilkommer det 1-3 nye pasienter hvert år, og det er på nåværende tidspunkt 27 personer med JNCL i Norge.
Dagens behandling	Ifølge anmoder finnes det per i dag ingen kurativ behandling for JNCL. Behandling er kun symptomatisk, som f.eks. antiepileptika, smertelindring og fysioterapi.
Helseøkonomi	Maksimal utsalgsprisene fra apotek (AUP) for de relevante preparatene er følgende (data fra Felleskatalogen): • Opfolda, 65 mg, 24 stk. (boks): 9 219,90 kr • Zavesca, 100 mg, 84 stk. (blister): 74 970,60 • Miglustat Bluefish, 100 mg, 84 stk. (blister): 74 970,60 Disse prisene er imidlertid underlagt avtaler mellom Sykehusinnkjøp HF og leverandørene og reelle priser kan være lavere. Ved en antakelse om at en gjennomsnittlig pasient trenger en dose på 400 mg/døgn og prisrabatt for behandling med miglustat ligger på mellom 0 og 50%, vil årlige behandlingskostnader ligge på mellom 0,65 og 1,3 millioner kroner per pasient (dette er et grovt estimat).

3. Dokumentasjonsgrunnlag

ID-nummer	ID2026_030
Tittel	Miglustat ved juvenil nevronal ceroid lipofuscinoses

3.1 Oppsummert forskning

Metodevurdering *- nasjonalt/lokalt -*	Vi har ikke identifisert noen lokale eller nasjonale metodevurderinger som omhandler bruk av miglustat til behandling av JNCL.
Metodevurdering *- internasjonalt -*	Vi har ikke identifisert noen internasjonale metodevurderinger som omhandler bruk av miglustat til behandling av JNCL.
Systematiske oversikter	Vi har ikke identifisert noen systematiske oversikter og/eller metaanalyser som omhandler bruk av miglustat til behandling av JNCL.
Metodevarsel	Vi har ikke identifisert noen tidligere metodevarsler som omhandler bruk av miglustat til behandling av JNCL.
Kliniske studier	Ifølge anmoder foreligger det foreløpig svært begrenset evidens for miglustat ved JNCL. I et enkelt litteratursøk har vi identifisert to primærstudier som omhandler bruk av miglustat til behandling av JNCL: én kasusstudie (*2026; Australia*; n=2) [7] og én enarmet intervensjonsstudie (*2025; Italia*; n=6) [6]. Resultatene fra disse to studiene er oppsummert i Vedlegg. Kort oppsummert viser resultatene at pasientene i Pietrafusa-studien hadde noe sykdomsprogresjon fra baseline til siste oppfølgingstidspunkt [6], mens pasientene i Dutton-studien så ut til å oppleve noe forbedring [7]. Det er imidlertid viktig å være oppmerksom på at ingen av studiene inkluderte en kontrollgruppe som ikke ble behandlet med miglustat, og det er derfor umulig å vite om 1) sykdomsprogresjonen ville skjedd uavhengig av behandling eller ikke, og 2) om sykdomsforbedring også ville skjedd ved f.eks. placebobehandling. Vi har heller ikke gjort noen vurdering av risiko for systematiske skjevheter eller tiltro til resultatene. Vi har også indentifisert en enarmet intervensjonsstudie fra USA, som ifølge studieregistreringen var ferdigstilt i 2024 (n=6) [11], men som per i dag ikke har publisert resultatene i et tidsskrift. Resultatene fra studiene er riktignok publisert på studieregistreringssiden clinicaltrials.gov, men disse er ikke fagfellevurdert [11]. Vi har ikke identifisert andre pågående kliniske studier som omhandler bruk av miglustat ved JNCL.

3.3 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater

4. Referanser

1. Felleskatalogen. *Opfolda (Amicus Therapeutics)*. [Nettside] [cited 26.08.2026 26.08.2026]; Available from: https://www.felleskatalogen.no/medisin/opfolda-amicus-therapeutics-775492?markering=0.
2. Felleskatalogen. *Zavesca (Janssen)*. [Nettside] [cited 26.08.2026 26.08.2026]; Available from: https://www.felleskatalogen.no/medisin/zavesca-janssen-565618?markering=0.
3. Felleskatalogen. *Miglustat Bluefish (Bluefish)*. [Nettside] [cited 26.08.2026 26.08.2026]; Available from: https://www.felleskatalogen.no/medisin/miglustat-bluefish-bluefish-638634?markering=0.
4. Felleskatalogen. *Miglustat (Gen.Orph)*. [Nettside] [cited 26.08.2026 26.08.2026]; Available from: https://www.felleskatalogen.no/medisin/miglustat-gen-orph-655618?markering=0.
5. UpToDate Lexidrug. *Miglustat: drug information*. [Nettside] 2026 [cited 03.07.2026 03.07.2026]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/miglustat-drug-information?search=miglustat&source=panel_search_result&selectedTitle=1~9&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
6. Pietrafusa, N., et al., *Long-Term Open-Label Study Evaluating Oral Miglustat Treatment in Patients With Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 3.* Neurology, 2025. **105**(7): p. e214110.
7. Dutton, A.E., et al., *Visual Recovery and Neurological Stabilization Following Miglustat Treatment in Pediatric CLN3 Disease.* Journal of Child Neurology, 2026. **41**(5): p. 636-646.
8. Augustine, E.F. and J. Vermilion. *Neuronal ceroid lipofuscinosis*. [Nettside] 2026 16.03.2026 [cited 02.07.2026 02.07.2026]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/neuronal-ceroid-lipofuscinosis?search=juvenile%20neuronal%20ceroid%20lipofusinoses&source=search_result&selectedTitle=1~15&usage_type=default&display_rank=1&searchCorrelationId=0bc7609a-45d1-43e3-89a2-0c4970ac7853&searchCorrelationTerm=juvenile%20neuronal%20ceroid%20lipofusinoses.
9. Helland, I.B. and S. Rokne, *Veileder for symptombehandling ved Nevronal Ceroid Lipofuscinose*. 2016, Oslo Universitetssykehus, Norsk Spielmeyer-Vogt Forening,: Oslo, Norge.
10. Nasjonalt senter for sjeldne diagnoser. *Medisinsk beskrivelse av nevronal ceroid lipofuscinose (NCL/CLN)*. [Nettside] 2024 25.03.2024 [cited 03.07.2026 03.07.2026]; Available from: https://frambu.no/diagnosebeskrivelse/beskrivelse-nevronal-ceroid-lipfuscinose/?c=59.
11. *An Open-label Safety, Pharmacokinetic, and Efficacy Study of Miglustat for the Treatment of Subjects With Batten Ceroid Lipofuscinosis, Neuronal 3 (CLN3) Disease*. [Studieregister] 2025 09.09.2025 [cited 08.07.2026 08.07.2026]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05174039?term=Nct05174039%20&viewType=Card&rank=1.

5. Versjonslogg	
ID-nummer	ID2026_030
Tittel	Miglustat ved juvenil nevronal ceroid lipofuscinoses
5.1 Dato	**5.2 Endringer gjort i dokument**
07.09.2026	Laget metodevarsel
06.10.2026	Lagt til vedlegg som oppsummerer resultatene fra to kasusstudier og lagt til tekst om dette i selve egnethetsvurderingen.

Vedlegg

Vi oppsummerer her resultatene fra to kasusstudier identifisert gjennom orienterende søk i egnethetsvurdering for ID2026_030 Miglustat ved juvenil nevronal ceroid lipofucinoses (JNCL) [6, 7].

Miglustat er fremmet som et potensielt middel for å bremse sykdomsutvikling, ikke som en kurativ behandling. Resultatene totalt sett viser at pasientene i Pietrafusa-studien hadde noe sykdomsprogresjon fra baseline til siste oppfølgingstidspunkt [6], mens pasientene i Dutton-studien så ut til å oppleve noe forbedring [7]. Ettersom ingen av studiene inkluderte en kontrollgruppe som ikke ble behandlet med miglustat, er det umulig å vite om 1) sykdomsprogresjonen ville skjedd uavhengig av behandling eller ikke, og 2) om sykdomsforbedring også ville skjedd ved f.eks. placebobehandling. Merk at vi ikke har gjort noen vurdering av risiko for systematiske skjevheter eller tiltro til resultatene.

Studie 1: Pietrafusa *et al*. 2025 [6]

Kasusstudien inkluderte seks pasienter med JNCL. Gjennomsnittsalder ved inklusjon var ca. 20 år (variasjonsbredde ca. 11-25 år). Pasientene ble behandlet med miglustat 600 mg per dag, fordelt over tre doser (unntak: én pasient fikk maksdose 300 mg per dag), og ble fulgt opp i nesten 4 år. Sykdomsprogresjon ble målt ved hjelp av Unified Batten Disease Rating Scale (UBDRS) og Clinical Global Impression (CGI).

UBDRS subskala for vurdering av fysiske symptomer: gjennomsnittlig sykdomsprogresjon fra baseline: 38,5 ± 22,31 (standardavvik), til siste oppfølgingstidspunkt: 45,83 ± 24,07 (*Figur 1, Tabell 1*).

UBDRS subskala for vurdering av anfall: gjennomsnittlig sykdomsprogresjon fra baseline: 2,0 ± 3,09 (standardavvik), til siste oppfølgingstidspunkt: 3,0 ± 3,74 (*Figur 2, Tabell 1*)

UBDRS subskala for vurdering av adferd: gjennomsnittlig sykdomsprogresjon fra baseline: 8,67 ± 6,71 (standardavvik), til siste oppfølgingstidspunkt: 11,5 ± 8,53 (*Figur 3, Tabell 1*)

UBDRS subskala for vurdering av nevrologiske symptomer: gjennomsnittlig scoreendring per år: 1,96 ± 0,80 (standardavvik) (*Tabell 1*).

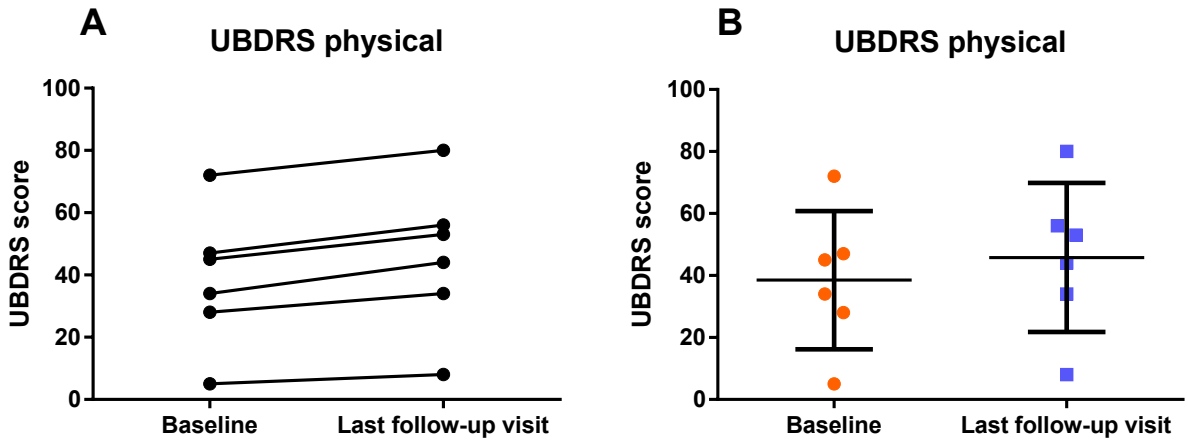
CGI totalscore: gjennomsnittlig sykdomsprogresjon fra baseline: 3,83 ± 0,98 (standardavvik), til siste oppfølgingstidspunkt: 4,17 ± 1,17 (*Figur 4, Tabell 1*)

Studieforfatterne rapporterte at miglustat-behandlingen var godt tolerert, med kun milde og forbigående gastrointestinale bivirkninger (*Tabell 1*).

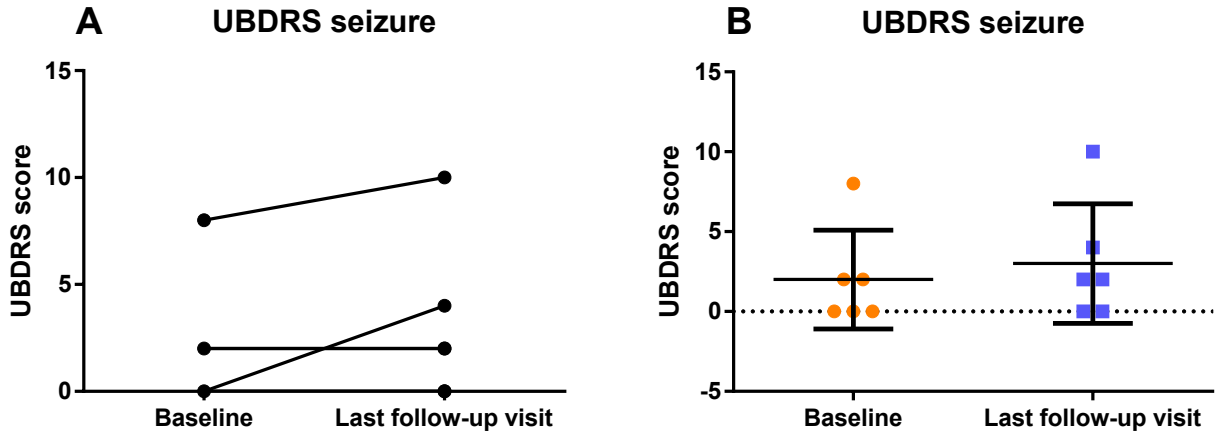
Tabell 1: Pasientkarakteristika og resultater fra Pietrafusa et al. 2025 [6]

Pasientkarakteristikk	
Antall pasienter	n=6
Legemiddelbehandling	Miglustat p.o.
Dose	600 mg, fordelt på 3 doser per dag*
Alder ved inklusjon - *Median (range)*	20,34 år (10,85 - 25,46)
Sykdomsvarighet - *Median (range)*	12,87 år (5,1 – 20,8)
Oppfølgingstid - *Median (range)*	3,88 år (3,17 – 4,56)
Resultater	
UBDRS – fysisk subskala (*gjennomsnitt ± standardavvik*)	Baseline: 38,5 ± 22,31 Siste oppfølging: 45,83 ± 24,07
UBDRS – anfall subskala (*gjennomsnitt ± standardavvik*)	Baseline: 2,0 ± 3,09 Siste oppfølging: 3,0 ± 3,74
UBDRS – adferd subskala (*gjennomsnitt ± standardavvik*)	Baseline: 8,67 ± 6,71 Siste oppfølging: 11,5 ± 8,53
UBDRS – nevrologisk subskala (*gjennomsnitt ± standardavvik*)	Endring per år: 1,96 ± 0,80
CGI totalscore	Baseline: 3,83 ± 0,98 Siste oppfølging: 4,17 ± 1,17
Uønskede hendelser	Ingen signifikante, hovedsakelig milde og forbigående bivirkninger i mage-tarm, inkludert oppblåsthet og diaré.

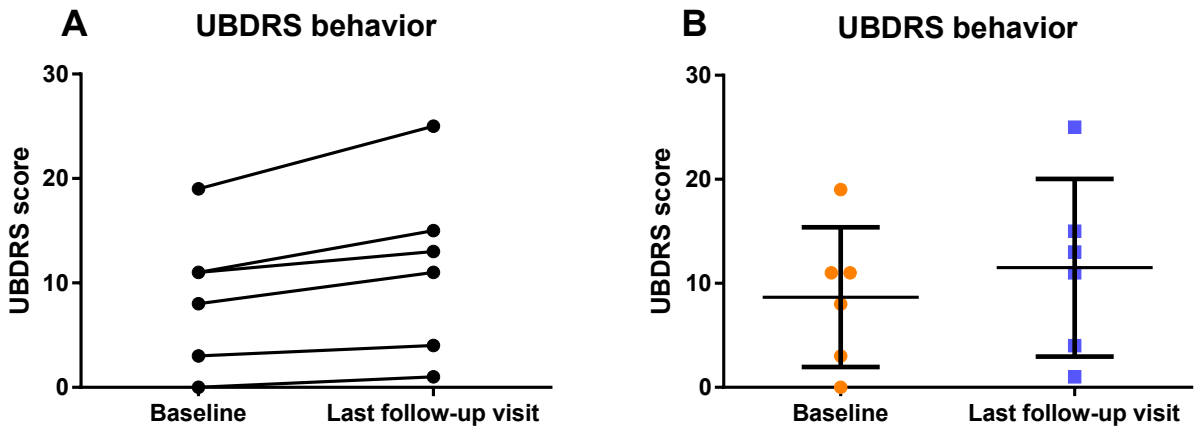
**Unntatt én pasient, hvis maksdose var totalt 300 mg per dag*
CGI: Clinical Global Impression; UBDRS: Unified Batten Disease Rating Scale. Høyere score indikerer større sykdomsbelastning



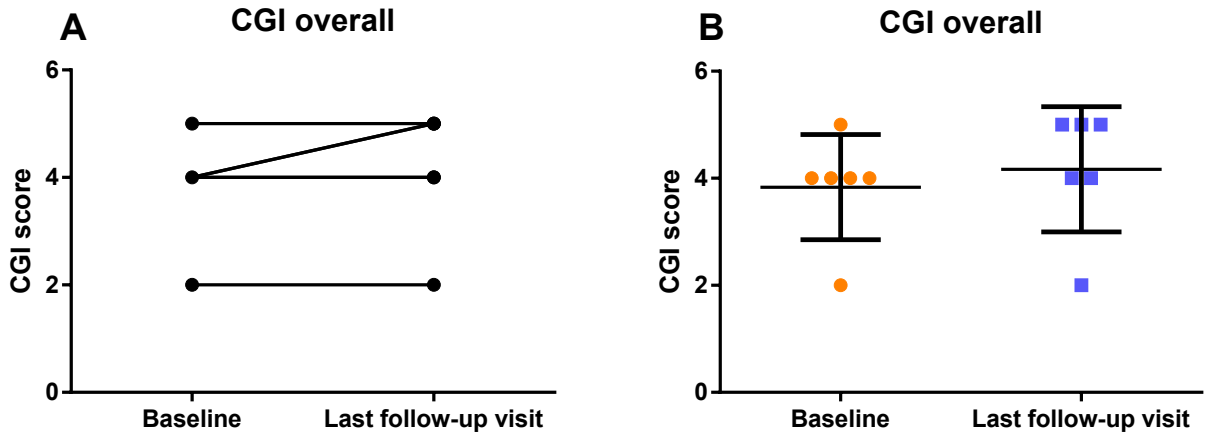
Figur 1: UBDRS fysisk subskala fra Pietustra et al. 2025 [6]
A: Sykdomsprogresjon for hver av de seks pasientene, fra baseline til siste oppfølgingstidspunkt. B: Gjennomsnitt score for UBDRS fysisk subskala ± standardavvik for de seks pasientene, ved baseline og ved siste oppfølgingstidspunkt.



Figur 2: UBDRS anfall subskala fra Pietustra et al. 2025 [6]
A: Sykdomsprogresjon for hver av de seks pasientene, fra baseline til siste oppfølgingstidspunkt. B: Gjennomsnitt score for UBDRS anfall subskala ± standardavvik for de seks pasientene, ved baseline og ved siste oppfølgingstidspunkt.



Figur 3: UBDRS adferd subskala fra Pietustra et al. 2025 [6]
A: Sykdomsprogresjon for hver av de seks pasientene, fra baseline til siste oppfølgingstidspunkt. B: Gjennomsnitt score for UBDRS anfall subskala ± standardavvik for de seks pasientene, ved baseline og ved siste oppfølgingstidspunkt.



Figur 4: CGI totalscore fra Pietustra et al. 2025 [6]
A: Sykdomsprogresjon for hver av de seks pasientene, fra baseline til siste oppfølgingstidspunkt. B: Gjennomsnitt score for CGI totalscore ± standardavvik for de seks pasientene, ved baseline og ved siste oppfølgingstidspunkt.

Studie 2: Dutton *et al*. 2026 [7]

Kasusstudien inkluderte to pasienter (søsken) med JNCL. Alder ved behandlingsstart (2023) med miglustat var hhv. 11 og 9 år. Pasient 1 ble behandlet med miglustat 600 mg per dag, fordelt over tre doser, mens pasient 2 fikk maksdose 400 mg per dag. Oppfølgingstiden var 18 måneder (2023-2025). I tillegg til test for synsskarphet, ble sykdomsprogresjon målt ved hjelp av Unified Batten Disease Rating Scale (UBDRS) og Clinical Global Impression (CGI).

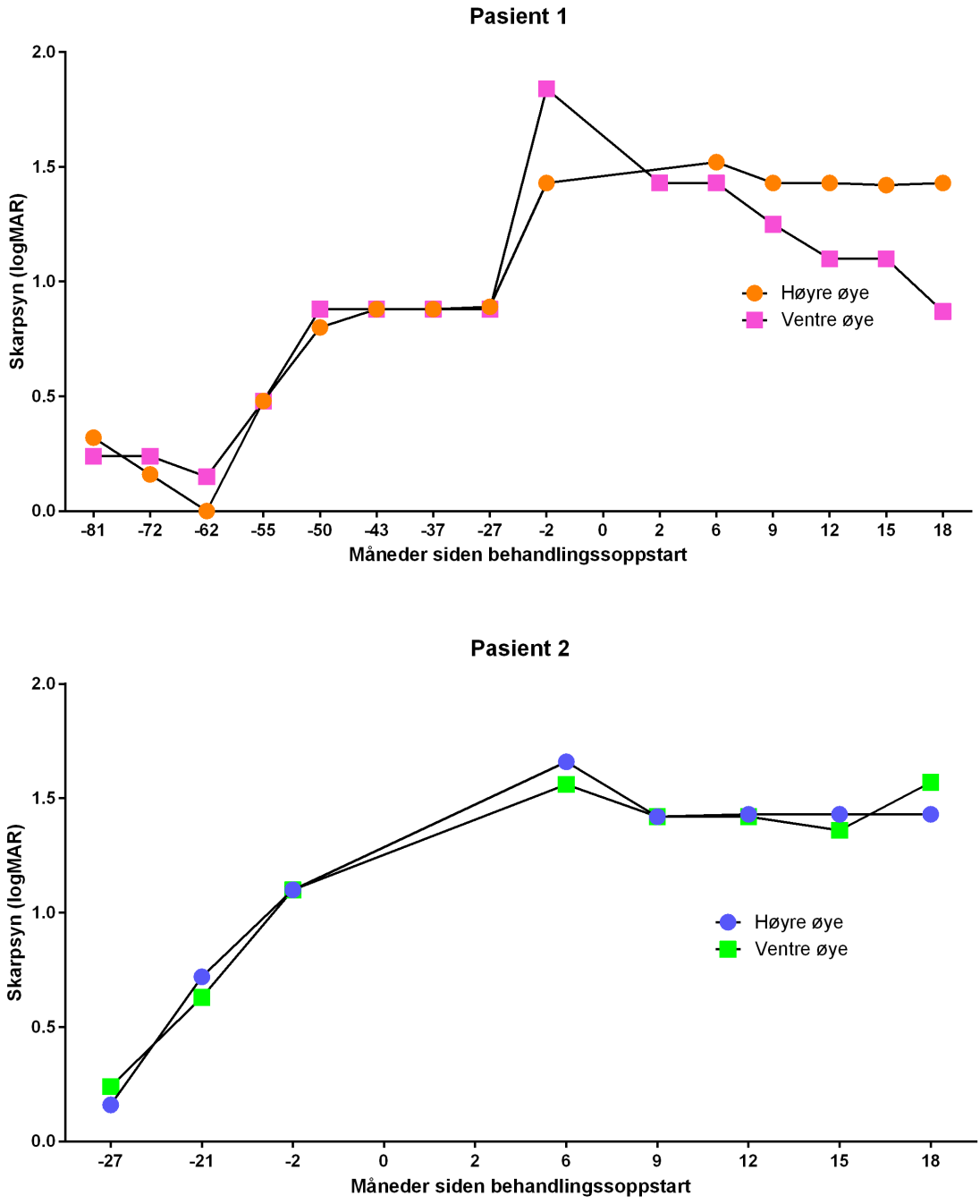
Resultatene viste progressivt dårligere skarpsyn hos begge pasientene frem til behandlingsstart (*Figur 5*). Etter introduksjon av miglustat-behandling kan det virke som om pasient 1 opplevde synsforbedring på venstre øye og bremset synsforverrelsen på høyre øye, mens pasient 2 fikk bremset synsforverrelsen på begge øynene (*Figur 5*). Forfatterne argumenterer imidlertid at selv om resultatene er lovende og kan skyldes behandlingen, så kan det også være andre faktorer som kan bidra til resultatene, inklusiv økt kognitiv funksjon og evne til å gjennomføre synstestene.

Resultatene for UBDRS viste en forbedring i både fysisk subskala og adferdssubskala, hos begge pasientene, etter 17 måneders behandling med miglustat (*Tabell 2, Figur 6*). For CGI, forholdt totalscoren seg lik for begge pasientene over måleperioden (*Tabell 2, Figur 6*). Til tross for lovende resultater, argumenterer forfatterne at det er flere viktige begrensninger, deriblant åpent studiedesign, få pasienter, og kort oppfølgingstid, som kan ha påvirket resultatene.

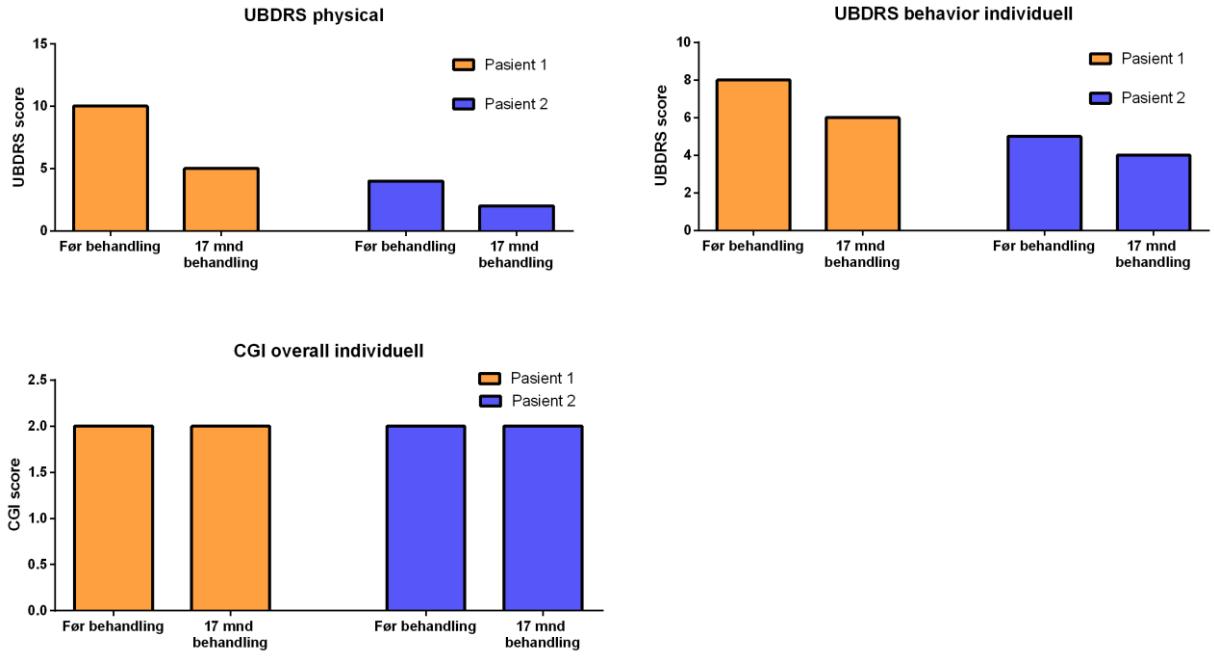
Tabell 2: Resultater for UBDRS og CGI fra Dutton et al. 2026 [7]

Resultater	**Pasient 1**		**Pasient 2**	
Type	2023: før behandling	2025: 17 mnd behandling	2023: før behandling	2025: 17 mnd behandling
UBDRS score – fysisk subskala	10	5	4	2
UBDRS score – adferd subskala	8	6	5	4
CGI totalscore	2	2	2	2

CGI: Clinical Global Impression; UBDRS: Unified Batten Disease Rating Scale. Høyere score indikerer større sykdomsbelastning



Figur 5: Resultater skarpsyn (logMAR) fra Dutton et al. 2026 [7]. LogMAR: høyere verdi indikerer dårligere syn



Figur 6: Resultater UBDRS og CGI score fra Dutton et al. 2026 [7]