

Medicinrådets
evidensgennemgang
vedrørende lægemidler
til Fabrys sygdom

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet udarbejder blandt andet fælles regionale behandlingsvejledninger, som giver en sundhedsfaglig vurdering af de lægemidler, der er sammenlignet inden for et sygdomsområde. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- Rådet indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- Sekretariatet er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- Fagudvalgene består blandt andet af læger, farmaceuter og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.

Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde. Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. lige gode til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling
- hvilke kriterier der er for stop af behandling.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets behandlingsvejledning omfatter følgende dokumenter: Opsummering, evidensgennemgang, lægemiddelrekommandation og eventuelt en omkostningsanalyse.

I *Medicinrådets opsummering* præsenteres hovedresultatet af den senest opdaterede evidensgennemgang. Desuden indgår det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.



I *Medicinrådets evidensgennemgang* (dette dokument) er datagrundlaget og analyserne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i en protokol, der er godkendt af Rådet tidligere. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

For yderligere information se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*. Du finder denne på [Medicinrådets hjemmeside](#).

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 18. december 2024

Dokumentnummer 207232

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 19. december 2024



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	5
1. Baggrund	6
2. Introduktion	6
2.1 Fabrys sygdom	6
2.2 Nuværende behandling af Fabrys sygdom	8
2.3 Lægemidlerne	9
3. Metoder	10
3.1 Kliniske spørgsmål.....	11
3.1.1 Klinisk spørgsmål 1.....	11
3.1.2 Klinisk spørgsmål 2.....	11
3.1.3 Effektmål.....	12
3.2 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	13
3.2.1 Litteratursøgning	13
3.2.2 Udvalgelse af litteratur	13
3.3 Dataekstraktion.....	13
3.4 Kvalitetsvurdering af evidensen.....	13
3.5 Databehandling og analyse.....	14
3.6 Protokolafvigelse	14
4. Resultater.....	15
4.1 Identificeret litteratur	15
4.2 Klinisk spørgsmål 1 + 2.....	16
4.2.1 Studie- og populationskarakteristika	16
4.2.2 Evidensens kvalitet	17
4.2.3 Resultater pr. effektmål.....	18
4.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	32
4.3.1 Dosis af enzym i ERT	32
4.3.2 Patientværdier og -præferencer	32
4.3.3 Administrationsvej og -frekvens	33
4.4 Klinisk rækkefølge af lægemidler	33
4.4.1 Klinisk rækkefølge af lægemidler hos patienter med targeterbar mutation (klinisk spørgsmål 1).....	33
4.4.2 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler til patienten uden targeterbar mutation (klinisk spørgsmål 2).....	34
4.5 Klinisk sammenligningsgrundlag.....	34
5. Øvrige forhold	34
5.1 Kriterier for opstart af behandling.....	34
5.2 Monitorering af behandling.....	35



5.3	Dosisjustering.....	35
5.4	Skift mellem præparater.....	36
5.5	Kriterier for seponering	37
6.	Referencer.....	38
7.	Sammensætning af fagudvalg	41
8.	Versionslog.....	42
9.	Bilag	43
	Bilag 1: Søgestrengene	43
	Bilag 2: Prismadiagrammer	52
	Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier	54
	Bilag 4: Risiko for bias.....	58



Begreber og forkortelser

ADA:	<i>Anti-drug antibody</i>
AE:	<i>Adverse event</i>
CI:	Konfidensinterval
eGFR:	<i>Estimated glomerular filtration rate</i>
ERT:	Enzymerstatningsterapi (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
Gb3:	Globotriaosylceramid
GLA:	Galaktosidase alfa
IRR:	<i>Infusion related reaction</i>
KRIS:	Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin
LVMI:	<i>Left ventricular mass index</i>
Lyso-Gb3:	Globotriaosylsphingosin
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
MSSI:	<i>Mainz Severity Score Index</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SAE:	<i>Serious adverse event</i>
TEAE:	<i>Treatment emergent adverse event</i>



1. Baggrund

Evidensgennemgangen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedr. medfødte stofskiftesygdomme, fordi Medicinrådet den 24. januar 2024 besluttede at udarbejde en behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til Fabrys sygdom. Medicinrådet besluttede dette for at skabe priskonkurrence på området for enzymerstatningsterapier (ERT), hvor lægemidlerne på nuværende tidspunkt er prissat uforholdsmæssigt højt. Evidensgennemgangen tager udgangspunkt i Medicinrådets vurdering af pegunigalsidase alfa. Medicinrådet kan i forbindelse med behandlingsvejledningen og den efterfølgende lægemiddelrekommandation tage stilling til, hvilke patienter der evt. skal skiftes til det lægemiddel, der bliver førstevalg.

Baggrunden for Medicinrådets beslutning er:

- Lægemedelforbruget til sygdomsområdet er en væsentlig udgiftspost eller i stærk udgiftsvækst, og det er sandsynligt, at flere lægemidler kan ligestilles.
- Der er behov for at præcisere kriterier for opstart, seponering og skift af lægemidler inden for sygdomsområdet.

2. Introduktion

2.1 Fabrys sygdom

Fabrys sygdom er en sjælden arvelig stofskiftesygdom. Sygdommen skyldes en sygdomsfremkaldende variant i galaktosidase alfa (GLA)-genet på X-kromosomet, dvs. at sygdommen er X-bunden og påvirker derfor mænd og kvinder i forskellig grad. Den sygdomsfremkaldende variant af genet bevirker, at kroppen ikke kan producere tilstrækkelige mængder af alfa-galaktosidase A, som nedbryder og udskiller glykolipider. Glykolipider såsom globotriaosylceramider (Gb3) vil derfor ophobe sig i plasma og i lysosomer rundt om i kroppen. Ophobningen kan med tiden medføre irreversibel skade på væv og vitale organer.

Fabrys sygdom kategoriseres i typerne:

- Klassisk (early-onset)
- Non-klassisk (late-onset).

Den klassiske type er karakteriseret ved fuldstændig mangel på eller svært reduceret alfa-galactosidase-aktivitet (< 1 % aktivitet af alfa-galaktosidase) og vil oftest blive diagnosticeret i barnealderen som følge af udtalte symptomer. Non-klassisk type er mildere som følge af en højere aktivitet af alfa-galaktosidase (mellem 2 og 10 % aktivitet), hvorfor sygdommen ofte opdages senere og har mere varierende symptomer. Mænd med Fabrys sygdom vil oftest have den klassiske type som følge af den X-bundne arvegang. Kvinder vil i varierende grad være ramt af sygdommen og kan være alt fra



hårdt ramt til asymptomatiske. Symptomer optræder derfor typisk også senere hos kvinder (typisk over 10 år senere end hos mænd) [1,2].

Symptomerne kan være meget forskelligartede, både i type og sværhedsgrad. Oftest ses påvirkning af nerver, blodkar, hud, nyrer, hjerte, lunger og hjerne. Symptomerne kan være neuropatiske smerter, gastrointestinale symptomer, træthed, brystsmerte, angiokeratoma (små mørke mærker i huden) og manglende/nedsat svedproduktion [2]. Da sygdommen er progressiv, vil organinvolveringen og dermed også symptombyrden stige med alderen. Patienternes livskvalitet påvirkes ligeledes af symptombyrden. Komplikationer involverer kronisk nyresygdom, som kan udvikle sig til nyresvigt, forstørret venstre side af hjertemuskulaturen (hypertrofi), som er associeret med hjertesvigt, arytmier og apopleksi (slagtilfælde).

Fabrys sygdom var tidligere forbundet med forkortet levetid. Et registerstudie med 279 mænd og 168 kvinder fandt, at 50 % af ubehandlede mænd var døde, inden de fyldte 60 år (baseret på samlet 20 dødsfald i perioden 1944-2011) [3]. Registerdata tyder på, at dødsårsagen oftest var relateret til nyresvigt, før ERT kom på markedet. Efter ERT kom på markedet i 2001, har det ændret på sygdommens prognose. Efter 2001 er den mest almindelige årsag til død kardiovaskulær sygdom [4]. Data fra det internationale Fabry register omfattede i 2021 oplysninger fra 4.484 patienter. Det viser, at den estimerede mediane overlevelse for mandlige patienter med Fabrys sygdom, der blev behandlet med ERT i 5 år, var 77,5 år, sammenlignet med 60 år for ubehandlede mandlige patienter [4,5].

Det kan tage lang tid at komme til diagnosen Fabrys sygdom, da sygdommen er sjælden, og symptomerne let kan forveksles med andre sygdomme. Et kohortestudie fra 2004 med 366 europæiske patienter rapporterede, at der i gennemsnit gik 13,7 år og 16,3 år for hhv. mænd og kvinder, fra de første symptomer viste sig til korrekt diagnose [2]. Diagnostikken omfatter kliniske symptomer, genetisk test og test af alfa-galaktosidase-niveauet og biomarkører (fx lyso-Gb3). Behandlingskriterier er forskellige baseret på køn og type [6,7]. I Danmark kender man typisk familierne med Fabry og vil derfor vide, om sygdommen er til stede allerede fra spædbarnsalderen. Yngre patienter kan diagnosticeres med Fabrys sygdom ved fx genetisk screening under udredning af hypertrofisk kardiomyopati samt apopleksi i en yngre alder. Der findes formentlig også et antal udiagnostiserede patienter med Fabry. Disse har sandsynligvis non-klassisk sygdom og er derfor patienter uden stor symptombyrde.

Der diagnosticeres ca. 1-2 nye patienter hvert år (alle aldersgrupper). Desuden findes Fabry, både klassisk og non-klassisk, blandt tilflyttere til Danmark.

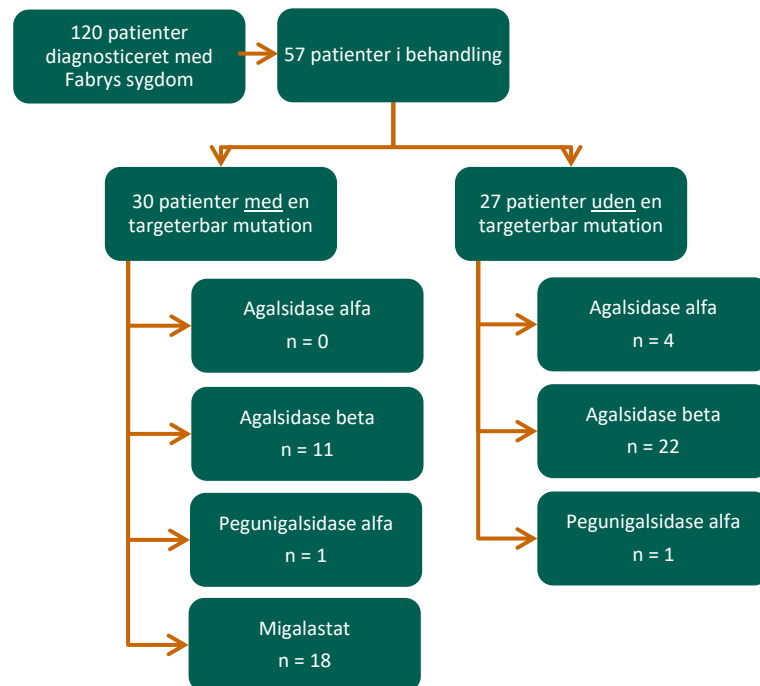
Der findes omkring 120 patienter diagnosticeret med Fabry i Danmark, heraf er ca. 7 patienter under 18 år. Af de 120 patienter er 57 (47,5 %) af patienterne i behandling med ERT eller migalastat (heraf er 4 under 18 år). Behandlingsansvaret ligger på Rigshospitalet, hvor behandling også opstartes, og patienterne følges. Alle voksne patienter er i kontrolforløb og følges på Afdeling for Nyre og -Hormonsygdomme. Hvis enzymbehandlingerne går godt, kan behandlingen varetages på lokale sygehuse eller som hjemmeinfusioner.



2.2 Nuværende behandling af Fabrys sygdom

Der findes ingen kurativ behandling af Fabrys sygdom, så formålet med den nuværende behandling er at bremse sygdomsprogression. Behandlingen er som udgangspunkt livslang, og det er vigtigt at starte behandlingen tidligt for at undgå sygdomsprogression – det gælder især for drenge med klassisk type [4,7]. Det betyder også, at man ikke behandler patienter, hvis sygdommen vurderes at være for svær, og patienternes tilstand allerede er meget forringet, da behandlingen så ikke vil have en gavnlig effekt for patienterne.

Der findes fire nuværende lægemiddelbehandlinger, som består af tre enzymerstatningsterapier (ERT); agalsidase alfa, agalsidase beta, pegunigalsidase alfa samt lægemidlet migalastat, der kun er indiceret til patienter med en targeterbar mutation. Figur 2-1 giver et overblik over, hvor mange patienter der er i behandling med de forskellige lægemidler. Agalsidase beta er den mest anvendte behandling. Nogle patienter tåler dog ikke agalsidase beta grundet ADA og/eller IRR, hvorfor de får agalsidase alfa. Andre blev for år tilbage nødt til at skifte fra agalsidase beta til agalsidase alfa, da agalsidase beta i en periode ikke kunne produceres af tekniske årsager. Migalastat kan være relevant for de patienter, som oplever antistoffer mod ERT, hvis de har egnede mutationer ift. behandlingen.



Figur 2-1. Nuværende behandlinger af patienter med Fabrys sygdom

Pegunigalsidase alfa er tidligere vurderet af Medicinrådet, men blev ikke anbefalet, da Medicinrådet vurderede, at prisen var urimelig højt. Migalastat, blev i 2017 vurderet af KRIS (Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin), der ikke anbefalede det som standardbehandling, men kan anvendes inden for særlige opstartskriterier.



Agalsidase alfa og agalsidase beta er ikke vurderet af hverken KRIS eller Medicinrådet og blev taget i brug, før 2017 hvor Medicinrådet blev oprettet.

Valget af behandling afhænger af mutationstype, forekomsten af antistoffer (ADA, *anti-drug antibody*) og patientpræferencer. I dansk klinisk praksis følger man europæiske guidelines ift. opstart og seponering af behandling [6]. Opstart af behandling er afhængig af køn, type (dvs. klassisk vs. non-klassisk) samt alder. Opstart af migalastat er betinget af de opstartskriterier, der er blev formuleret i forbindelse med KRIS anbefaling.

For Fabry-patienter kan behandlingen fylde meget i hverdagen og have en negativ påvirkning på livskvaliteten, da der kan være meget logistik og tid forbundet med at få behandlingerne, som kan gøre det svært at leve et helt almindeligt liv. Hjemmeadministration af ERT foretrækkes derfor af de fleste patienter, hvis det kan lade sig gøre.

Ved ERT etableres et enzymatisk aktivitetsniveau, men patienterne kan opleve symptomer mellem infusionerne pga. insufficient varighed af enzymaktiviteten. Nogle patienter danner ADA, der nedsætter effekten af ERT. Antistofrespons er ofte et problem, især hos patienter med klassisk type. Derudover kan der også forekomme antistof-krydsreaktion hos patienter, som skifter behandling [7].

Endelig kan tilstedeværelsen af ADA medføre infusionsrelaterede reaktioner (IRR). I praksis imødegås dette med præmedicinering og ved at forlænge infusionstiden [8].

2.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af Tabel 2-1. Behandlingsvejledningen vil omfatte de tre ERT'er, agalsidase alfa, agalsidase beta og pegunigalsidase alfa samt lægemidlet migalastat.

Tabel 2-1. Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen

ATC-kode	Lægemiddel (handelsnavn)	Population og indikation	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
A16AB03	Agalsidase alfa (Replagal)	Voksne samt børn og unge ≥ 6 år med en bekræftet diagnose af Fabrys sygdom	<u>Intravenøs:</u> 0,2 mg/kg legemsvægt hver 2. uge	Enzym-substitution
A16AB04	Agalsidase beta (Fabrazyme)	Voksne samt børn og unge ≥ 8 år med en bekræftet diagnose af Fabrys sygdom	<u>Intravenøs:</u> 1 mg/kg legemsvægt hver 2. uge	Enzym-substitution
A16AB20	Pegunigalsidase alfa (Elfabrio)	Voksne patienter ≥ 18 år med en bekræftet diagnose af Fabrys sygdom	<u>Intravenøs:</u> 1 mg/kg legemsvægt hver 2. uge	Enzym-substitution



ATC-kode	Lægemiddel (handelsnavn)	Population og indikation	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
A16AX14	Migalastat (Galafold)	Voksne og unge \geq 12 år med legemsvægt \geq 45 kg med bekræftet diagnose af Fabrys sygdom og som har en targeterbar mutation	<u>Peroral:</u> 1 kapsel hver 2. dag på samme klokkeslæt og i fastende tilstand minimum 2 timer før og efter administration	Enzymstabiliserende stof

Da der er størst enzymindhold i agalsidase beta og pegunigalsidase alfa, er infusionstiden væsentligt længere for disse lægemidler sammenlignet med agalsidase alfa. Minimum 1,5 timer ved agalsidase beta vs. 60 minutter ved agalsidase alfa [8,9]. Den første infusion med pegunigalsidase alfa må ikke tage mindre end 3 timer, og efterfølgende infusioner skal være af minimum 1,5 timers varighed [10]. Hjemmeadministration kan være relevant hos patienter, som tolererer behandlingen godt.

Migalastat er ikke et ERT, men et hjælpestof, som stabiliserer ustabile former af enzymet alfa-galaktosidase A og dermed muliggør enzymets funktion. Migalastat blev godkendt af EMA i 2016 til Fabry-patienter \geq 12 år, som yderligere skal have "GLA amenable"-mutationer, dvs. mutationer, som er targeterbare for stoffet. 35-50 % af Fabry-patienterne har sådanne mutationer.

Migalastat administreres peroralt. Der må ikke indtages føde mindst 2 timer før og 2 timer efter administration [11].

3. Metoder

Denne evidensgennemgang er udarbejdet efter [Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde](#) og er baseret på protokol for Fabrys sygdom, som blev godkendt af Medicinrådet den 26. september 2024.

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.

Den systematiske litteraturgennemgang tager afsæt i de kliniske spørgsmål, der blev fastsat i protokollen.



3.1 Kliniske spørgsmål

3.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler og dosis til patienter med Fabrys sygdom, der har en targeterbar mutation?

Population

Patienter med Fabrys sygdom, der har en targeterbar mutation

Interventioner

- Agalsidase alfa
- Agalsidase beta
- Pegunigalsidase alfa
- Migalastat (har alene indikation til Fabry-patienter med targeterbar mutation)

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 2-1.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes eller i en indirekte sammenligning med placebo.

Effektmål

Se afsnit 3.1.3.

3.1.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler og dosis til patienter med Fabrys sygdom, der ikke har en targeterbar mutation?

Population

Patienter med Fabrys sygdom, der ikke har en targeterbar mutation

Interventioner

- Agalsidase alfa
- Agalsidase beta
- Pegunigalsidase alfa

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 2-1.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes eller med placebo.

Effektmål

Se afsnit 3.1.3.



3.1.3 Effektmål

De effektmål, som Medicinrådet definerede i protokollen, fremgår af Tabel 3-1. Medicinrådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af disse effektmål. I protokollen er effektmålene beskrevet nærmere.

Tabel 3-1. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed (kritisk eller vigtig), måleenhed og mindste klinisk relevante forskel

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Nyrefunktion	Kritisk	Årlig ændring i eGFR slope	3,0 ml/min/1,73 m ² /år
Sygdomsalvorlighed og -progression	Kritisk	Ændring fra baseline i MSSl	10 point
Samlet overlevelse	Kritisk	-	-
Biomarkør for sygdomsmonitorering	Vigtig	Ændring fra baseline i plasma lyso-Gb3	15 %-point
Hjerte	Vigtig	Ændring fra baseline i venstre ventrikel hypertrofi (<i>Left Ventricular Mass Index, LVMI</i>)	5 g/m ²
Livskvalitet	Vigtig	Kvalitativ gennemgang af livskvalitet	
Bivirkninger	Vigtig	Andel patienter, som ophører med behandling pga. bivirkninger	10 %-point
		Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser og bivirkninger, herunder langtidsbivirkninger	

Note: For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) benyttes, når interventioner sammenlignes direkte eller indirekte. MKRF er defineret som den mindste *absolutte* forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet.

Ved sammenligning af interventioner adresseres først den *relative* forskel mellem interventionerne for de enkelte effektmål. Hvis der er tale om en statistisk signifikant forskel mellem to interventioner, anvendes de beregnede *absolutte* forskelle til at vurdere, om forskellen mellem interventionerne er af en størrelsesorden, der er klinisk relevant. Hvis alle værdier i konfidensintervallet, inkl. punktestimatet, overstiger MKRF, er der tale om en klinisk relevant forskel. Hvis punktestimatet – men ikke alle værdier i konfidensintervallet – overstiger MKRF, er det mere usikkert, om forskellen kan betragtes som klinisk relevant. I tilfælde, hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.



3.2 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

3.2.1 Litteratursøgning

Medicinrådet har den 9. juli 2024 foretaget systematiske litteratursøgninger i tre databaser (CENTRAL, Medline, EMBASE) efter primærstudier i form af RCT, kontrollerede studier og systematiske oversigtsartikler. Både conferenceabstracts og fuldtekstartikler inkluderes.

Virksomhedsbidrag

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler blev d. 26. september 2024 inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med protokollen. Der er modtaget bidrag fra 3 virksomheder, der blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

3.2.2 Udvalgelse af litteratur

Medicinrådet har screenet artiklerne for, om de stemmer overens med de i protokollen definerede kliniske spørgsmål og effektmål samt kriterier for studie- og publikationstyper.

To personer screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstract niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl om egnethed blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. Hver artikel blev læst på fuldtekstniveau af to personer. Tvivlsspørgsmål vedrørende inklusion blev besluttet af tredjepart.

Udvælgelse af litteratur fremgår af Bilag 2: Prismadiagrammer.

Til at belyse effektmålet om bivirkninger vil opfølgingsstudier og EMAs rapporter blive anvendt.

3.3 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret uafhængigt af to personer. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene beskrevet i afsnit 3.1.3.

3.4 Kvalitetsvurdering af evidensen

Primærstudier

Medicinrådet har foretaget en kvalitetsvurdering af de randomiserede studier, hvor estimerne indgår til at besvare de kliniske spørgsmål, jf. afsnit 4.1. To personer har udarbejdet en vurdering af risk of bias for de inkluderede studier ved hjælp af [Cochrane Risk of bias tool 2.0](#).



3.5 Databehandling og analyse

Der er kun to af de syv inkluderede RCT studier, der har direkte sammenligning af lægemidler og datagrundlaget er for spinkelt til at Medicinrådet vil udarbejde netværksmetaanalyser. Derfor er evidensgennemgangen baseret på naive sammenligninger af lægemidlernes effekt og sikkerhed.

Tabel 3-2 uddyber analysemetoden og lister de effektmål, der vil indgå.

Tabel 3-2. Overblik over analysemetoder til besvarelse af kliniske spørgsmål

Kliniske spørgsmål	Analysemetode	Argumentation	Effektmål
Klinisk spørgsmål 1+2	Naiv sammenligning	Datagrundlaget er spinkelt, og kun få direkte sammenlignelige data, og der er ikke data for alle lægemidler på hvert enkelt effektmål. Desuden anvender studierne forskellige opgørelsesmetoder fx opfølgningstid.	OS
			eGFR
			MSSI
			Lyso-Gb3
			LVMI
			Livskvalitet
Bivirkninger			

Den kvalitative litteraturgennemgang vil sammen med afsnittet om andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler og fagudvalgets kliniske vurdering danne grundlag for den kliniske rækkefølge af lægemidlerne.

3.6 Protokolafvigelse

Ifølge fagudvalget er spørgsmål om enzymdosis er af stor betydning for valg mellem lægemidlerne. For at supplere fagudvalgets kliniske erfaringer, er observationelle studier og enkeltarmsstudier af dosisændring og skifte mellem behandlinger beskrevet efter den systematiske litteraturgennemgang. Disse studier er ikke fundet i en særskilt litteratursøgning, men er fremkommet i resultatet af den systematiske litteratursøgning samt virksomhedsbidrag.



4. Resultater

I de følgende afsnit er den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede kliniske rækkefølge af lægemidler for hvert klinisk spørgsmål beskrevet. Den kliniske rækkefølge af lægemidler bygger på en samlet vægtning af fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser.

4.1 Identificeret litteratur

Litteratursøgningen resulterede i inklusion af i alt 7 RCT'er. Heraf to studier, hvor lægemidlerne er direkte sammenlignet. Resten er placebokontrollerede studier.

Medicinerådet har søgt litteratur samlet for klinisk spørgsmål 1 og 2. Der blev screenet 220 systematiske oversigtsartikler (Bilag 2: Prismadiagrammer), hvoraf en enkelt konferenceposter blev inkluderet og anvendt til at identificere RCTs og andre kontrollerede interventionsstudier til inklusion i behandlingsvejledningen.

Posterens formål var, at vurdere om det var muligt at gennemføre en netværksmetaanalyse (NMA) af tilgængelige behandlinger for Fabrys sygdom. I posteren var der udført en systematisk literatursøgning i EMBASE, Medline og Cochrane Library database fra januar 2000 til august 2022 [12].

De 14 studier som blev identificeret, 7 RCTs og 7 komparative non-RCTs har Medicinerådet vurderet mhp. inklusion i behandlingsvejledningen. Et RCT har ikke relevante effektmål og er ekskluderet sammen med de 7 non-RCTs, som alle er observationelle studier.

I øvrigt blev det i posteren konkluderet, at det på grund af heterogenitet mellem studierne ikke var muligt at gennemføre en NMA, som sammenligner de nuværende behandlingsmuligheder for Fabrys sygdom [12].

For at identificere studier, som ikke var inkluderet i posteren har Medicinerådet udført en systematisk søgning efter primærstudier publiceret efter januar 2022. Resultatet af søgningen sammen med litteraturen fra virksomhederne, i alt 318 publikationer, er blevet screenet på abstract- og titelniveau. Heraf blev 16 artikler inkluderet til screening på fuldttekstniveau. Blandt disse blev to artikler inkluderet med data fra RCT. Det ene publikation var en peer-review artikel for et RCT som allerede var inkluderet fra posteren, men kun som konferenceabstract.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet er enige i, det ikke er forsvarligt at gennemføre en indirekte statistisk sammenligning af lægemidlernes effekt, baseret på den tilgængelige litteratur.

Da det alene er studierne, der inkluderer migalastat, der angiver om populationen har en targeterbar mutation, vurderer Medicinerådet, at det ikke er meningsfuldt at gennemgå litteraturen for hhv. klinisk spørgsmål 1 og 2 adskilt. Litteraturen er derfor gennemgået samlet, men udarbejdet en separat klinisk rækkefølge for hvert spørgsmål.



4.2 Klinisk spørgsmål 1 + 2

Klinisk spørgsmål 1: *Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler og dosis til patienter med Fabrys sygdom, der har en targeterbar mutation?*

Klinisk spørgsmål 2: *Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler og dosis til patienter med Fabrys sygdom, der ikke har en targeterbar mutation?*

4.2.1 Studie- og populationskarakteristika

Der er i alt inkluderet 7 RCT'er til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 og 2. En oversigt over studie- og populationskarakteristika for de inkluderede RCT kan findes i Bilag 3.

Studierne er publiceret fra 2001-2017. Der er 5 placebo-kontrollerede studier, hhv. 2 med agalsidase alfa, 2 med agalsidase beta og et studie med migalastat. Der er to head-to-head studier, et hvor pegunigalsidase alfa sammenlignes med agalsidase beta, og et RCT hvor migalastat sammenlignes med ERT (agalsidase alfa/agalsidase beta).

Antallet af deltagere i de enkelte studier varierer fra 15 i det mindste studie (Hughes 2008) [13] til 82 i det største studie [14]. Fire studier er multicenterstudier, og tre studier er anført som fase 3 studier og et studie som fase 4.

Den laveste gennemsnitsalder var 30 år i studiet af Eng et al. [15] og den højeste var 49 år i ATTRACT studiet [16].

I fem studier var hovedparten eller alle patienter mænd (87-100 %) og i to studier med afprøvning af migalastat var der flest kvinder hhv. 56 % og 65 % kvinder.

Opfølgningstiden i studierne varierede mellem 6 og 35 måneder.

Tabel 4-1. Oversigt over inkluderede RCT

Studie	Intervention vs. komparator	Targeterbar mutation	Effektmål						
			eGFR	MSSI	OS	Lyso-Gb3	LVMII	Livskvalitet	Bivirkninger*
Banikazami et al. 2007	Agalsidase beta vs. placebo	NA	X	-	-	-	-	-	X
Eng et al. 2001	Agalsidase beta vs. placebo	NA	X	-	-	X [^]	-	X	X
Germain et al. 2016	Migalastat vs. placebo	Ja	-	-	-	X	X	-	X



Studie	Intervention vs. komparator	Targeterbar mutation	Effekt mål						
			eGFR	MSSI	OS	Lyso-Gb3	LVMI	Livskvalitet	Bivirkninger*
Hughes et al. 2008	Agalsidase alfa vs. placebo	NA	-	-	-	X [^]	X	-	X
Hughes et al. 2017 ATTRACT	Migalastet vs. ERT (agalsidase alfa + agalsidase beta)	Ja	X	-	-	X	X	X	X
Schiffmann et al. 2001	Agalsidase alfa vs. placebo	NA	X	-	-	X	-	-	-
Wallace et al. 2023 BALANCE	Pegunigalsidase alfa vs. agalsidase beta	NA	X	X	-	X	X	X	X

*Opgjort som andel patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger eller SAE.

[^] Målt plasma- Gb3 (ikke plasma-lyso- Gb3).

4.2.2 Evidensens kvalitet

Da evidensgennemgangen er baseret på naive sammenligninger af lægemidlers effekt og sikkerhed, er det ikke meningsfuldt at lave en samlet vurdering af evidensen bag hvert enkelt effekt mål, men alene en kvalitetsvurdering af de enkelte inkluderede RCT studier, hvis estimater indgår i besvarelsen af de kliniske spørgsmål, jf. 3.1. Risiko for bias for de enkelte RCT er vurderet vha. Cochrane Risk of bias tool 2.0 og vurderingen er udført samlet for de effekt mål som indgår i behandlingsvejledningen. Risiko for bias for de enkelte studier kan ses i Bilag 4, og er opsummeret i Figur 4-1 og Figur 4-2.

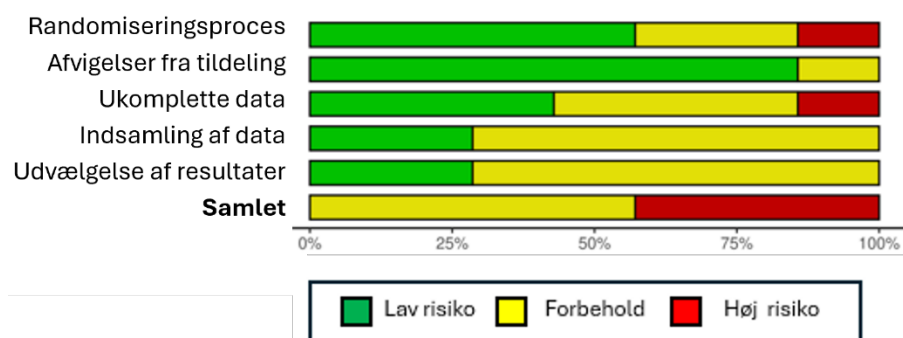


	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Banikazami et al. 2007	+	+	-	+	+	-
Eng et al. 2001	-	+	-	-	-	X
Germain et al. 2016	X	+	X	-	-	X
Hudges et al. 2008	+	+	+	-	-	-
ATTRACT Hudges et al. 2017	+	-	-	-	-	X
Schiffmann et al. 2001	+	+	+	+	-	-
BALANCE Wallace et al. 2023	-	+	+	-	+	-

	Lav risiko		Forbehold		Høj risiko
--	------------	--	-----------	--	------------

Domæner: D1: Bias, som opstår i randomiseringsprocessen. D2: Bias som følge af afvigelse fra tildeling. D3: Bias som følge af ukomplette data på effektmål. D4: Bias ved indsamling af data. D5: Bias ved udvælgelse af resultater til rapportering.

Figur 4-1. Risiko for bias for de enkelt RCT-studier opgjort pr. domæner. Plot udført med Robvis program [17]



Figur 4-2. Risiko for bias for alle inkluderede RCT-studier opgjort pr. domæne. Plot udført med Robvis program [17]

Risikoen for bias vurderes at være høj i tre studier og moderat i fire studier og resultaterne skal derfor tolkes med forbehold.

De samlede kliniske rækkefølger af lægemidlerne er baseret på en helhedsvurdering af alle effektmål og suppleret med fagudvalgets kliniske erfaring.

4.2.3 Resultater pr. effektmål

Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf.

Overlevelse

Ingen af studierne har rapporteret effekt på overlevelse. Dette var heller ikke forventet, da litteratursøgning og kriterier for studiedesign var fokuseret sammenligning mellem lægemidlerne i randomiseret eller kontrolleret studiedesign.



Nyrefunktion (kritisk)

Fabrys sygdom kan føre til nedsat nyrefunktion og/eller nyresvigt. En ændring i eGFR (*estimated glomerular filtration rate*), kan vise, om behandlingen formår at bremse nyrefunktionstab, som ultimativt vil lede til nyresvigt og indgår derfor som et kritisk effektmål. Den mindste kliniske relevante forskel er defineret som en årlig ændring på 3,0 ml/min/1,73 m².

Der gøres opmærksom på, at for den enkelte patient vil den klinisk relevante forskel kunne variere alt efter niveauet for eGFR. Hvis patienten fx har et lavere niveau, vil en mindre forskel i årlig eGFR også kunne have stor klinisk relevant betydning. Dette gør sig også gældende for Fabry-patienter, som har været behandlet gennem en længere årrække.

To RCT'er belyser effektmålet opgjort som årlig ændring (se Tabel 4-2). Effektmålet er defineret i protokollen som gennemsnitlig årlig ændring i eGFR, men kun ATTRACT studiet angiver gennemsnitlig årlig ændring, hvorimod BALANCE studiet angiver den mediane årlige ændring.

Tabel 4-2. Effektestimater for årlig ændring i eGFR slope

Studie (opfølgning)	Intervention vs. Komparator	Årlig ændring (95 % CI)/SD	Absolut forskel i ml/min/1,73 m ² /år, (95 % CI)	p-værdi
Studier hvor populationen er både med og uden targeterbar mutation (klinisk spørgsmål 1+2)				
BALANCE Wallace 2023 (Måned 24)	Pegunigalsidase alfa vs. agalsidase beta	N=51, -2,51 (-3,79; -1,24)* N=25, -2,16 (-3,81; -0,51)*	-0,36 (-2,44; 1,73)	NA
Banikazami et al. 2007 (Måned 35)	Agalsidase beta vs. placebo	N=51, -3,25 (2,92) N=25, --3,62 (3,18)	-0,37 (NA)	NA
Studier hvor populationen er med en targeterbar mutation (klinisk spørgsmål 2)				
ATTRACT Hughes 2017 (Måned 18)	Migalastat vs. ERT (agalsidase alfa + agalsidase beta)	N=34, -0,40 (-2,27; 1,48)^ N=18, -1,03 (-3,64; 1,58)^	-0,63 (NA)	NA

*Angivet som median årlig ændring

^Angivet som gennemsnitlig årlig ændring

I BALANCE studiet var forskellen i den estimerede mediane slope -0,36 (95 % CI -2,44; 1,73) mellem pegunigalsidase alfa og agalsidase beta. Behandlingerne viste non-inferioritet ift. den prædefinerede noninferior-margin på -3,0, som studiet havde defineret [18].

I studiet af Banikazami et al. 2007 var forskellen i den estimerede mediane slope sim var -0,37 ml/min/1,73 m²/år. Forskellen var ikke statistisk signifikant [14].



ATTRACT studiet viser, at migalastat og ERT (agalsidase alfa og agalsidase beta) havde sammenlignelige effekter på nyrefunktionen (eGFR). De præsenterer ikke absolutte forskelle, men den kan beregnes til -0,57. Resultatet opfyldte studiets prædefinerede kriterie for sammenlignelighed, som var årligt gennemsnit inden for 2,2 mL/min/1,73 m²/år og > 50 % overlap af 95 % konfidensintervaller [16].

Vurdering af nyrefunktion

Datagrundlaget er begrænset, da der kun er tre studier, som angiver komparative effektestimater på årlig ændring i eGFR slope. Studierne BALANCE (pegunigalsidase alfa vs. agalsidase beta) og ATTRACT (migalastat vs. ERT) og Banikazami et al. 2007 (agalsidase beta vs. placebo) angiver, at estimaterne er sammenlignelige, og de er ligeledes under MKRF på 3,0 ml/min/1,73.

Medicinerådet vurderer, at der samlet set ikke er dokumenteret forskel mellem lægemidlerne nævnt ovenfor vedr. effektmålet nyrefunktion, men gør opmærksom på, at datagrundlaget er spinkelt, og at der ikke er nogen studier, der sammenligner effekten på nyrefunktion for agalsidase alfa med de andre ERT. Dette gælder både for klinisk spørgsmål 1 og 2.

Sygdomsalvorlighed og progression (kritisk)

MSSI (Mainz Severity Score Index) er et scoringssystem, som anvendes til at måle sværhedsgraden af Fabry og respons på behandling. Det består af fire sektioner, hvor patienten spørges ind til generelle symptomer, neurologiske symptomer, kardiovaskulære symptomer og nyresymptomer. En score på < 20 point bliver betragtet som mild sygdom, mellem 20 og 40 betragtes som moderat sygdom, og > 40 bliver betragtet som svær sygdom [19]. Fagudvalget vurderer at MSSI, målt som ændring fra baseline, skal indgå som et kritisk effektmål med en MKRF på 10 point.

Et enkelt RCT belyser effektmålet og resultaterne kan ses i Tabel 4-3.

Tabel 4-3. Effektestimater for gennemsnitlig ændring i MSSI

Studie (opfølgning)	Intervention vs. komparator	Gennemsnitlig ændring fra baseline (95 % CI)	Absolut forskel i point, (95 % CI)	p-værdi
Studier, hvor populationen er både med og uden targeterbar mutation (klinisk spørgsmål 1+2)				
BALANCE Wallace 2023 (Måned 24)	Pegunigalsidase alfa vs. agalsidase beta	N=52, -2,07 (-3,62; -0,52) N=25, 2,04 (-0,24; 4,33)	- 4,11 (-6,8; -1,4)	NA

Effektestimaterne fra BALANCE studiet er ikke publiceret, men beskrevet i [Medicinerådets vurderingsrapport af pegunigalsidase alfa](#). Baselineværdier i BALANCE var 23,18 point og 25,16 point for hhv. pegunigalsidase alfa og agalsidase beta, som indikerer moderat sygdom. Ved måned 24 var der et mindre fald i pegunigalsidase alfa-armen (-2,07 point) og en lille stigning i agalsidase beta-armen (2,04 point). Forskellen var -4,1 (95 % CI -6,8; -1,4), dvs. en ændring der er mindre end MKRF.



Vurdering af sygdomsalvorlighed og progression (MSSI)

Datagrundlaget er meget begrænset, da kun ét studie med sammenligning af to lægemidler indgår i vurderingen, og der ikke findes data for de øvrige lægemidler. For de to lægemidler der indgik i BALANCE studiet var der ikke en klinisk relevant forskel.

Plasma lyso-Gb3: Biomarkør for sygdomsmonitorering (vigtigt)

Plasma lyso-Gb3 (globotriaosylsphingosin) er en biomarkør, som anvendes til diagnosticering samt vurdering af aktiviteten af sygdom og effekten af behandling. Effektmålet indgår i monitoreringen af patienter og måles ved kontrolbesøg i dansk klinisk praksis. Forhøjet lyso-Gb3 er forbundet med en højere sygdomsbyrde hos Fabry-patienter [11]. Tidligere blev plasma-Gb3 (et andet sphingolipid, som også aflejres i organ og væv) anvendt som biomarkør, men lyso-Gb3 anvendes i dag, da det korrelerer bedre med sygdomsbyrde og er nemmere målbart. De 2 mål kan ikke direkte sammenlignes. Resultaterne for plasma Gb3 er medtaget i vurderingen. Kvinder og patienter med non-klassisk type har et noget lavere niveau, hvorfor effektmålet opgøres som en procentsats. Det forventes ikke, at data tillader en opdeling mellem køn, og vurderingen foretages samlet på tværs af køn og type. Der er stor variation i niveau, alt efter om patienterne er behandlingsnaive eller -erfarne, hvilket ligeledes gør det usikkert at fastsætte MKRF. Medicinrådet har vurderet, at det er relevant at se på ændring fra baseline som et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at MKRF bør være 15 %-point.

Der er 6 RCT'er, der belyser effektmålet, heraf kun to sammenlignende studier. Resultaterne kan ses i Tabel 4-4.

Tabel 4-4. Effektestimater for gennemsnitlig ændring i plasma lyso-Gb3

Studie (opfølgning)	Intervention vs. komparator	Gennemsnitlig ændring fra baseline (ng/ul)	Gennemsnitlig ændring fra baseline i %*	P-værdi
Studier, hvor populationen er både med og uden en targeterbar mutation (klinisk spørgsmål 1+2)				
BALANCE	Pegunigalsidase alfa	N=52, 3,30 (1,38) (SE)	11%	NA
Wallace 2023 (Måned 24)	vs. agalsidase beta	N=25, -8,74 (4,85) (SE)	-39%	
Hughes 2008 (Måned 6)*	Agalsidase alfa	N=7, -6,22 (1,05) (SE)	-45%	0,001
	vs. placebo	N=8, -0,55 (0,35) (SE)	NA	
Schiffmann 2001 (Måned 6)*	Agalsidase alfa	N=14, -6,56 (0,75)	-54%	0,005
	vs. placebo	N=11, -0,77 (0,48)	-7%	
Eng 2001*§ (Uge 20)	Agalsidase beta	N=29 -13	-100%	<0,001
	vs. placebo	N=29 -2,5	-19%	



Studier, hvor populationen er med en targeterbar mutation (klinisk spørgsmål 2)

Germain 2016 (Måned 6)	Migalastat vs. placebo	N=18, -11,2 ± 4,8 (SD) N=13, 0,6 ± 2,4 (SD)	-24% 1%	0,003
ATTRACT Hughes 2017 (Måned 18)	Migalastat vs. ERT (agalsidase alfa / agalsidase beta)			

Note: Gennemsnitlig ændring fra baseline i procent er beregnet ud fra baseline og opfølgning

*Angiver plasma Gb3

§Ændring i median fra baseline

Der kan være stor variation i niveauet af plasma lyso-Gb3 hos Fabrys patienter. Det ses blandt andet i BALANCE studiet, hvor mænd har et meget højere niveau end kvinder og dermed kan opnå en større ændring. Derudover er der et stort spænd i ændringen fra baseline til 24 måneder blandt mænd i behandling med agalsidase beta (range: -102,3 til 2,4). I den samlede population angiver artiklen, at median plasma lyso-Gb3 forblev relativt stabil i begge behandlingsgrupper med <2 nM ændring fra baseline til 24 måneder [18]. Resultaterne præsenteret i tabellen er gennemsnitlig ændring, og det viser en relativt stor forskel i %-point, som overskrider MKRF på 15 %-point.

I studiet af Hughes 2008, hvor der kun indgik mænd, var der en gennemsnitlig reduktion på 45% (-6,22 (1,05) nmol/ml) i gruppen, der fik agalsidase alfa, sammenlignet med ingen ændring (-0,55 (0,35) nmol/ml) i plasma Gb3 i placebogruppen mellem baseline og 6 måneder ($p < 0,001$). Efter påbegyndelsen af aktiv behandling i open-label fasen viste den oprindelige placebogruppe en tilsvarende statistisk signifikant reduktion i plasma Gb3 ($p < 0,001$) [13].

Schiffmann 2001 inkluderer ligeledes kun mænd. Patienter, der blev behandlet med agalsidase alfa, havde mere end 50 % reduktion i deres plasma Gb3-niveau, mens patienter, der modtog placebo, oplevede en lille gennemsnitlig reduktion i deres plasma Gb3-niveau ($p = 0,005$) [20]. Forskellen er over den angivne MKRF.

I studiet af Eng 2001 er alle patienter mænd undtagen 2 patienter i agalsidase beta-armen. Hos patienter i agalsidase beta behandling var median plasma Gb3-niveau faldet til 0 efter 20 uger [15]. Hos patienter, der skiftede fra placebo til agalsidase beta efter 20 uger var median plasma Gb3-niveau faldet til 0 6 måneder efter studiestart.

I Germain 2016 havde gruppen med en egnet mutation efter 6 måneders behandling med migalastat et signifikant lavere plasma lyso-Gb3-niveau sammenlignet med 6 måneders placebo ($p = 0,003$). Plasma lyso-Gb3-niveauerne forblev stabile uden yderligere reduktion efter yderligere 6 måneders behandling med migalastat. Hos patienter, der skiftede fra placebo til migalastat efter 6 måneder, blev der observeret en signifikant reduktion i plasma lyso-Gb3-niveau mellem måned 6 og måned 12 ($p < 0,001$) [21].



Hughes 2017 viser, at migalastat og ERT havde lignende effekt på plasma lyso-Gb3. Hos patienter med targeterbare mutationer opretholdt migalastat plasma lyso-Gb3 på samme lave niveau som ERT [16]. Studiet angiver resultater i en figur opdelt på køn og tidligere ERT-behandling, hvilket gør at grupperne bliver meget små.

Vurdering af biomarkør for sygdomsmonitorering

Effekt målet er vanskeligt at vurdere pga. forskellige niveauer inden for Fabrys sygdom. De vurderede lægemidler har alle en gunstig effekt på plasma lyso-Gb3/plasma Gb3 sammenlignet med placebo, men ud fra de tilgængelige data kan det ikke vurderes, om der er indbyrdes forskelle i effekten mellem lægemidlerne.

Hjerte (vigtigt)

Fabrys sygdom kan føre til venstre ventrikel hypertrofi (*Left Ventricular Mass Index, LVMI*), som er associeret med hjertesvigt, arytmier og apopleksi (slagtilfælde) og er derfor et vigtigt effektmål. *LVMI* indgår i monitoreringen af patienter og måles ved kontrolbesøg i dansk klinisk praksis. Fagudvalget vurderer, at MKRF bør være 5 g/m² målt som ændring fra baseline.

4 RCT'er belyser effektmålet og resultaterne kan ses i Tabel 4-5.

Tabel 4-5. Effektestimater for gennemsnitlig ændring i LVMI

Studie (opfølgning)	Intervention vs. komparator	Gennemsnitlig ændring fra baseline (95 % CI)	Absolutte forskelle i g/m ² , (95 % CI)	P-værdi
Studier, hvor populationen er både med og uden targeterbar mutation (klinisk spørgsmål 1+2)				
BALANCE Wallace 2023 (Måned 24)	Pegunigalsidase alfa vs. agalsidase beta	Med hypertrofi [^] :		
		N=12, -4,79 (-24,42-21,55)§	-8,91*	NA
	N=9, 4,12 (-28,41-41,10)§			
	Uden hypertrofi [^] :			NA
N=28, 1,99 (-29,37-18,37)§	1,48*			
N=13, 0,52 (-13,69-11,15)§				
Hughes 2008 (Måned 6)	Agalsidase alfa vs. placebo	N=7, -6,4 N=8, 12	-18,4*	0,02
Studier, hvor populationen er med en targeterbar mutation (klinisk spørgsmål 2)				
ATTRACT Hughes 2017 (Måned 18)	Migalastat vs. ERT (agalsidase alfa / agalsidase beta)	N=33, -6,6 (-11,0; -2,2) N=16, -2,0 (-11,0; 7,0)	-4,6*	NA
Germain 2016 (Måned 6)	Migalastat vs. placebo	N=27, -0,4* N=16, 6,3*	6,7*	NA

[^]Hypertrofi for mænd defineres som *LVMI* over 91 g/m² og for kvinder over 77 g/m²

§Angivet som median og range

*Disse tal er beregnet af Medicinrådet



I BALANCE studiet er *LVMI* opgjort i subgrupper efter, om patienten havde hypertrofi ved baseline [18]. Dette gør tilsammen grupperne små at vurdere effekten på baggrund af. I gruppen, der havde hypertrofi ved baseline, er der et fald på $-4,79 \text{ g/m}^2$ i pegunigalsidase alfa-gruppen og en stigning i *LVMI* på $4,12 \text{ g/m}^2$ i agalsidase beta-gruppen. Det er udregnet til at være en forskel på $-8,91$, som overstiger den MKRF på 5 g/m^2 . I gruppen uden hypertrofi ved baseline sås der en mindre stigning i begge grupper og en forskel blandt grupperne på $1,48$, som ikke vurderes at være en klinisk relevant forskel. Data er ekstraheret fra ClinicalTrials.gov [22].

I et RCT af Hughes et al. 2008 [13] med få patienter inkluderet ($N=15$), hvor agalsidase alfa blev sammenlignet med placebo, var der en gennemsnitlig stigning i *LVMI* for placebogruppen på 12 g/m^2 sammenlignet med et fald i agalsidase alfa-gruppen på $-6,4 \text{ g/m}^2$. Det er en stor forskel, der kan skyldes at samtlige 8 patienter i placebogruppen oplevede en stigning i *LVMI*, hvor blandt de 7 patienter, der modtog agalsidase alfa var der både patienter, der oplevede stigninger og fald i *LVMI*. Forskellen på $-18,4 \text{ g/m}^2$ overstiger MKRF og var ligeledes signifikant.

I ATTRACT studiet hos patienter, der skiftede fra ERT til migalastat, faldt *LVMI* signifikant fra baseline over 18 måneder ($-6,6 \text{ g/m}^2$; 95% CI $-11,0$; $-2,2$); en mindre, ikke-signifikant ændring blev observeret hos patienter, der forblev på ERT ($-2,0 \text{ g/m}^2$ ($-11,0$; $7,0$)). Forskellen blandt grupperne på $-4,6$ overstiger ikke den MKRF, og vurderes derfor ikke at være klinisk relevant.

Et RCT af Germain et al. 2016, der inkluderede patienter med en targeterbar mutation, viste at ved baseline var *LVMI* ens i migalastat- og placebogruppen, men studiet angiver, at der ikke sås signifikante forskelle ved 6. måned, hvorefter placebogruppen overgik til open-label migalastat [21]. Medicinrådet har udregnet en forskel blandt grupper på $6,7$, hvilket vurderes at være klinisk relevant.

Vurdering af hjerte

Studierne opgiver effektdata ved forskellige opfølgningstidspunkter og de angiver ikke absolutte forskelle for effektmålet *LVMI*, hvorfor Medicinrådet har udregnet disse. BALANCE studiet tyder på, at behandling med pegunigalsidase alfa er at foretrække, hvis man har venstre ventrikel hypertrofi, sammenlignet med agalsidase beta. Hvis patienten ikke har hypertrofi, indikerer estimerne at de to behandlinger er ligeværdige. I studiet af Hughes 2008 har agalsidase alfa en signifikant effekt på hjerte sammenlignet med placebo og forskellen er over MKRF.

Resultaterne fra ATTRACT studiet tyder på, at forskellen ligger under MKRF, hvilket indikerer, at ERT (agalsidase alfa og agalsidase beta) og migalastat har en sammenlignelig effekt på hjertet. Studiet af Germain 2016 viser en klinisk relevant forskel mellem migalastat og placebo efter et halvt år.

Den samlede vurdering på baggrund af det sparsomme datagrundlag er, at data ikke kan understøtte en vurdering af, om der er indbyrdes forskelle mellem lægemidlerne. Det tyder dog på, at patienter med venstre ventrikel hypertrofi kan have bedre effekt på hjertet med behandling af pegunigalsidase alfa sammenlignet med agalsidase beta.



Livskvalitet (vigtigt)

Patienter med Fabrys sygdom har en hverdag, der i varierende grad er påvirket af sygdommen. Ved vurderingen af livskvalitet laves en kvalitativ sammenligning af studier, der benytter forskellige skalaer til at måle livskvalitet. Dette gøres for at have et så stort datagrundlag som muligt på et område, hvor det er kendt på forhånd, at omfanget af litteratur er begrænset, og en MKRF ikke var defineret.

4 RCT'er belyser effektmålet og resultaterne kan ses i Tabel 4-6 for et af studierne.

Tabel 4-6. Effektestimater for gennemsnitlig ændring i livskvalitet

Studie (opfølgning)	Intervention vs. komparator	Skala	Gennemsnitlig ændring fra baseline (95 % CI)	P-værdi
Studier hvor populationen er både med og uden targeterbar mutation (klinisk spørgsmål 1+2)				
BALANCE Wallace 2023 (Måned 24)	Pegunigalsidase alfa vs. agalsidase beta	EQ-5D-5L	NA	NA
Eng 2001 (Uge 20)	Agalsidase beta vs. placebo	SF-36	NA	NA
Studier hvor populationen er med en targeterbar mutation (klinisk spørgsmål 2)				
Germain 2016 (Måned 6)	Migalastat vs. placebo	SF36	NA	NA
ATTRACT Hughes 2017 (Måned 18)	Migalastat vs. ERT (agalsidase alfa / agalsidase beta)	SF-36 PCS	N=31, 0,96 (-1,0; 2,9)	NA
		SF-36 MCS	N=16, -1,92 (-6,7; 2,8)	
			N=31, 0,08 (-3,3; 3,4)	NA
			N=16, -0,41 (-4,3; 3,5)	

Note: SF-36 PCS = fysisk komponent opsummeringsscore, SF-36 MCS = mental komponent opsummeringsscore.

I BALANCE studiet vurderes livskvalitet vha. EQ-5D-5L, samlede score fra baseline til uge 104. Tallene er blændet i Medicinrådets vurderingsrapport af pegunigalsidsase alfa, og de er ikke publiceret, hvorfor de ikke kan præsenteres her. Medicinrådet vurderede i vurderingsrapporten, at behandlingerne er sammenlignelige vedr. EQ-5D-5L baseret på en forskel i ændring i den samlede score fra baseline. Forskellen i den absolutte ændring mellem de to arme var ikke statistisk signifikant forskellig fra 0 [18].

I studiet af Eng et al. 2021 har patienterne i agalsidase beta-gruppen signifikant forbedringer i de fysiske og psykiske domæner af SF-36 og placebogruppen havde signifikante forbedringer i det fysiske domæne og kropsmertekomponenten. Studiet angiver alene en konklusion og ikke resultater for effektmålet. [15].



I studiet af Germain et al 2016 blev der ikke observeret forskel i SF36 mål mellem placebo og migalastat-gruppen fra baseline til 6 måneder (dobbelt-blind periode). Studiet angiver alene en konklusion og ikke resultater for effektmålet [21].

I ATTRACT studiet blev livskvalitet undersøgt ved brug af SF-36 målt i 18. måned efter patienterne skiftede fra ERT til migalastat. Ændring fra baseline i både den fysiske komponent score (PCS) og mentale komponent score (MCS) viste kun mindre ændringer i de to grupper. Samlet vurderede studiet, at patienter ikke oplevede en reduktion i deres livskvalitet ved skift fra ERT til migalastat sammenlignet med patienter der fortsatte behandling med ERT [16].

Vurdering af livskvalitet

Datagrundlaget til at vurdere effektmålet livskvalitet er begrænset, og studier rapporterer resultater fra forskellige skalaer. Ud fra de tilgængelige data vurderer Medicinrådet, at det ikke er dokumenteret, om der er indbyrdes forskelle mellem lægemidlerne på livskvalitet.

Bivirkninger (vigtigt)

Bivirkninger kan have betydning for den enkelte patients livskvalitet og kan føre til ophør af behandling. Da Fabrys sygdom er en kronisk sygdom, og behandlingen er livslang, vurderer Medicinrådet, at bivirkninger skal inkluderes som et vigtigt effektmål opgjort som andel patienter, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger. Det skal ses som et samlet kvantitativt udtryk for den oplevede 'bivirkningsbyrde' for patienten. Den mindste kliniske relevante forskel er defineret som 10 %-point.

Herudover inkluderes en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser og bivirkninger herunder alvorlige uønskede hændelser og langtidsbivirkninger. Bivirkningsprofilerne bliver beskrevet med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af bivirkningerne.

Bivirkninger som ledte til studieophør

5 RCT rapporterer data for behandlingsophør pga. bivirkninger og er angivet i Tabel 4-7

Tabel 4-7. Studier med oplysninger om bivirkninger som ledte til studieophør og studier med oplysninger om alvorlige uønskede hændelser (SAE)

Studie (opfølgning)	Intervention vs. komparator	AE/TEAE som ledte til studieophør, n (%)	Absolut forskel	SAE, n (%)
Studier hvor populationen er både med og uden targeterbar mutation (klinisk spørgsmål 1+2)				
BALANCE	Pegunigalsidase alfa (n=52)	TEAE: 2 (4 %)	4 %-point	1 (2 %)
Wallace 2023 (Måned 24)	Agalsidase beta (n=25)	TEAE: 0 (0 %)		0 (0 %)
Banikazami 2007 (op til måned 35)	Agalsidase beta (n=51)	AE: 4 (8 %)	5 %-point	18 (35 %)
	Placebo (n=31)	AE: 1 (3 %)		10 (32 %)



Studie (opfølgning)	Intervention vs. komparator	AE/TEAE som ledte til studieophør, n (%)	Absolut forskel	SAE, n (%)
Studier hvor populationen er både med og uden targeterbar mutation (klinisk spørgsmål 1+2)				
Eng 2001 (Måned 6)	Agalsidase alfa (n=29) Placebo (n=29)	AE: 1 (3 %) AE: 0 (0 %)	3 %-point	0 (0 %) 0 (0 %)
Hughes 2008 (Måned 6)	Agalsidase alfa (n=7) Placebo (n=8)	NA NA	-	0 (0 %) 0 (0 %)
Studier hvor populationen er med en targeterbar mutation (klinisk spørgsmål 2)				
ATTRACT	Migalastat (n=36)	TEAE: 0 (0 %)	0 %-point	7 (19 %)
Hughes 2017 (Måned 18)	ERT (agalsidase alfa+beta) (n=21)	TEAE: 0 (0 %)		7 (33 %)
Germain 2016 (Måned 6)	Migalastat (n=34) Placebo (n=33)	AE: 0 (0 %) AE: 0 (0 %)	0 %-point	5 (15 %) 2 (6 %)

Note: SAE = serious adverse event, TEAE = treatment emergent adverse event

2 studier havde data på TEAEs som ledte til studieophør, som er det effektmål, der er angivet i protokollen. 3 studier angiver data på AEs som ledte til studieophør, som fagudvalget har besluttet at inkludere. I alt angiver 3 af de 5 studier, at der er patienter, som har AE eller TEAE som ledte til studieophør. De tre studier er Banikazemi 2007, Eng 2001 og Wallace 2023.

Alvorlige uønskede hændelser (SAE)

Seks studier havde oplysninger om SAE. Der blev generelt registreret flest bivirkninger i studiet af Banikazemi 2007, men det er også det studie med den længste opfølgningstid. Ud af de registrerede SAE blev kun 3 begivenheder anset for at være behandlingsrelaterede. En patient i agalsidase beta-gruppen oplevede alvorlig hypotension og havde efterfølgende et positivt serum IgE testresultat. Denne patient udgik. En anden patient i agalsidase beta-gruppen udviklede nældefeber og halsirritation, og en tredje patient udviklede nældefeber, kulderystelser og feber under infusionerne [14].

I studiet af Germain 2016 blev der rapporteret SAE hos 7 patienter under de første 6 måneder, men disse blev vurderet ikke at være relateret til behandlingen. I open-label fasen, blev der registreret 2 SAE, der blev vurderet af investigatoren som muligvis relateret til migalastat: træthed og paræstesi. Begge forekom hos den samme patient mellem måned 12 og 24, og begge forsvandt. To patienter stoppede med migalastat på grund af alvorlige bivirkninger; begge hændelser blev vurderet ikke at være relateret til migalastat [21].

I studiet af Hughes 2017 var SAE mindre almindelige i migalastat-gruppen (19 %) end i ERT-gruppen (33 %). Ingen SAE blev anset for at være relateret til behandlingen [16].



Langtidsopfølgning for migalastat fra ATTRACT studie på 30 måneder og registerdata for 3,9 år viste ingen væsentlig forskel i bivirkningsprofilen i forhold til korttidsopfølgning [23,24].

De få rapporterede SAE i Eng 2001, Wallace 2023 og Huges 2008 tyder på at alvorlige event er opgjort som event relateret til behandlingen og ikke alle alvorlige event.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil

Nedenstående er en gennemgang af mest betydningsfulde bivirkninger og er baseret de angivne bivirkninger i RCT-studierne og på lægemidlernes bivirkningsprofiler som angivet i produktresuméerne. For komplet liste af bivirkninger henvises til [EMA](#) (produktresuméer).

Infusionsrelaterede reaktioner (IRR) ved ERT-behandling

Disse reaktioner er meget almindelige ved ERT og opstår under eller kort efter infusionerne. Symptomer omfatter feber, kulderystelser, hovedpine, kvalme, rødmen og respiratoriske problemer (f.eks. åndenød).

Alvorlige IRR, som anafylaksi, kan forekomme, men er sjældne.

I vurderingsrapporten for pegunigalsidase alfa har Medicinrådet vurderet, at frekvensen af IRR for pegunigalsidase alfa og agalsidase beta er sammenlignelige ([Medicinrådets anbefaling vedr. pegunigalsidase alfa til Fabrys sygdom-vers. 1.0-FORTROLIGT](#)).

Anvendelse af præmedicinering og forlængede infusionstider hjælper ofte med at forebygge eller afhjælpe disse reaktioner.

Antistof (ADA) udvikling ved ERT-behandling

Antistofrespons forekommer hyppigt og er ofte et problem, især hos patienter med klassisk type. Derudover kan der også forekomme antistof-krydsreaktion hos patienter, som skifter behandling [7]. ADA mod ERT'erne, kan reducere behandlingens effekt. Tilstedeværelsen af ADA er associeret med øget forekomst og sværhedsgrad af IRR [8].

Øvrige bivirkninger ved ERT-behandling

Iflg. produktresuméerne er paræstesier, hovedpine, svimmelhed og symptomer fra mave-tarm-kanalen, hud og led og muskuloskeletale smerter hyppigt forekommende bivirkninger ved ERT-behandling. Disse bivirkninger kan være relateret til IRR.

Bivirkninger ved ERT-behandling er generelt milde til moderate, håndterbare og sammenlignelige mellem behandlinger.

Bivirkningsprofil for migalastat

Bivirkninger ved migalastat er generelt milde til moderate i alvorlighed.

Iflg. produktresumeeet for migalastat er hovedpine en meget almindelig bivirkning. Andre almindelige potentiel alvorlige bivirkninger er muskelkrampe og smerter i ekstremiteter, hypæstesi, paræstesier, svimmelhed, Torticollis (skævhed i nakkeholdning), depression og dyspnø, og symptomer fra mave-tarm-kanalen.



Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Forekomsten af bivirkninger som leder til studieophør er for alle lægemidler mindre end MKRF og forekomsten af alvorlige bivirkninger relateret til behandling er ligeledes lav for alle lægemidler. Medicinrådet vurderer, at bivirkningsprofilerne overordnet for alle lægemidler er sammenlignelige. IRR er en bekymring ved behandling med ERT, men håndteres i klinisk praksis. Tilstedeværelse af ADA betragtes som et rødt flag, men er især bekymrende, hvis det optræder sammen med manglende effekt af ERT.

Der er ikke dokumenteret klinisk relevante forskelle i bivirkninger mellem lægemidlerne.

Dosis af enzym i ERT

Medicinrådet finder det væsentligt at belyse spørgsmålet om mængden af enzym og effekt for ERT'er.

Derfor har Medicinrådet besluttet at inddrage observationelle studier og enkeltarm-interventionsstudier. Agalsidase alfa doseres i 0,2 mg/kg legemsvægt, hvorimod agalsidase beta og pegunigalsidase alfa doseres i 1 mg/kg legemsvægt.

Behandlingsfrekvensen er hver 14. dag for alle tre ERT'er. Der var mangel på agalsidase beta i 2009, og derfor blev mange patienter med Fabrys sygdom behandlet med lavere dosis (0,3-0,5 mg/kg) eller skiftet til agalsidase alfa, hvilket har ført til publikationer, der belyser sammenhængen mellem dosering af enzym og effekt.

I vurdering er medtaget otte studier, to enkeltarms interventionsstudier og seks observationelle studier hvoraf fem er prospektive og et er med retrospektivt indsamlede data.

Tabel 4-8. Studier til belysning af forskellige doser af ERT på effekt

Studie	Design	Patienter/gruppe	Resultat/konklusion
Weidemann et al. 2014 [20]	Prospektivt observationelt skiftestudie	105 voksne patienter (gennemsnitsalder 45 år, 59% mænd) i behandling med agalsidase beta 1mg/kg i mindst 1 år, fortsatte med: <ol style="list-style-type: none">1. Samme behandling (n=38)2. Agalsidase beta reduceret dosis 0,3-0-5 mg/kg (n=29)3. Skift til agalsidase alfa 0,2 mg/kg, (n=38), hvorefter de blev fulgt prospektivt i 1 år	Patienter der fortsatte agalsidase beta i samme dosis, havde et stabil sygdomsforløb, mens dosisreduktion uanset enzym (beta eller alfa) førte til forværring af nyrefunktionen og symptomer. Skift fra agalsidase beta til agalsidase alfa blev generelt vurderet som sikkert, men mikroalbuminuri kan udvikle sig, og Fabry-relaterede symptomer kan forværres.
Kramer et al 2018 [25]	Prospektivt observationelt skiftestudie	112 voksne patienter (gennemsnitsalder 45 år, 62% mænd) i behandling med agalsidase beta 1mg/kg i mindst 1 år, fortsatte enten med: <ol style="list-style-type: none">1. Samme behandling (n=37)2. <i>Switch</i>: Agalsidase beta reduceret dosis 0,5 mg/kg og derefter skift til agalsidase alfa 0,2 mg/kg	Patienter, der fortsatte agalsidase beta i samme dosis, havde en stabil nyrefunktion, mens <i>switch</i> og <i>re-switch</i> gruppen havde et årlig gennemsnitlig statistisk signifikant eGFR tab på hhv. 4,6 og 2,2 m/min. Patienter i <i>re-switch</i> grupper havde færre Fabry-relaterede symptomer og



Studie	Design	Patienter/gruppe	Resultat/konklusion
		eller direkte skift til agalsidase alfa (n=37) 3. <i>Re-switch</i> : Skift til agalsidase alfa 0,2 mg/kg i et år og derefter agalsidase beta 1 mg/kg (n=38), hvorefter de blev fulgt prospektivt i 38-57 måneder (median 53)	et fald i plasma lyso-Gb3, hvilket kan indikere en bedre behandlingsrespons ved <i>re-switch</i> behandlingen.
Skrunes 2018 [26]	Prospektivt observationelt skiftestudie	20 patienter med klassisk Fabry i alderen 7-62 år (median 21 år) og 60% mænd blev inddelt i 2 behandlingsgrupper 1. Lavdosis: Agalsidase alfa 0,2 mg/kg (n=10) 2. Højdosis: Agalsidase alfa/beta 0,2-1 mg/kg (n=10). 2 patienter fik 1 mg/kg og 8 patienter fik varierende doser i opfølgingsperioden. Fulgt prospektivt i 5-14 år (median 9,4) med gentagne nyrebiopsier, klinisk vurdering og biomarkører.	Der var ingen statistisk forskel mellem baseline og slut eGFR. Reduktion af podocyt Gb3 korrelerede med kumulative agalsidase dose. (r=0,60, p=0,001). Residual plasma Gb3 niveauet var ca. dobbelt så høj i lav-dosisgruppen sammenlignet med højdosisgruppen (p=0.04) og korrelerede med den kumulative agalsidase dose i mænd. (r=0,71, p=0,01).
Lenders et al. 2021 [21]	Prospektivt observationelt skiftestudie	78 voksne patienter (gennemsnitsalder 44 år, 63% mænd) i behandling med agalsidase beta 1mg/kg i mindst 1 år, fortsatte enten med: 1. <i>Regular dose</i> : Samme behandling (n=17) 2. <i>Re-switch</i> : Skift til agalsidase beta 0,3 mg/kg eller agalsidase alfa 0,2 mg/kg i 2 år og derefter agalsidase beta 1 mg/kg (n=39) 3. Skift til agalsidase alfa 0,2 mg/kg, (<i>switch</i>) (n=22), nogle kortvarig inden på agalsidase beta 0,3 mg/kg hvorefter de blev fulgt prospektivt i gennemsnitlig 88 ± 25 måneder	Samlet set forblev eGFR-værdierne stabile i gruppen som fortsatte samme behandling, men faldt statistisk signifikant i både <i>re-switch</i> - og <i>switch</i> -grupperne. Det årlig tab af eGFR hos mænd var dog ikke væsentlig forskelligt mellem grupperne hhv. -2,9, -2,5 og -3,9 mL/min/1.73 m ² i <i>regular-dose</i> , <i>re-switch</i> og <i>switch</i> -gruppen. Hos kvinder faldt eGFR kun signifikant i <i>re-switch</i> -gruppen med -2,9 mL/min/1.73 m ² om året (p<0,01). Skift tilbage til høj dosis agalsidase beta resulterede i et bedre biokemisk respons, men ikke i en signifikant forbedring af nyrefunktionen.
Nowak et al 2022 [27]	Prospektivt observationelt Skiftestudie	14 voksne patienter (gennemsnitsalder 37 år, 71 % mænd) i behandling med agalsidase alfa 0,2 mg/kg i gennemsnitlig 8,4 år skiftede til agalsidase beta 1 mg/kg og blev fulgt prospektivt 1 år.	Efter skift til agalsidase beta faldt plasma lyso-Gb3 med 30% fra 27.2 ± 17.9 ng/mL til 16.8 ± 10.5 ng/mL. Faldet var størst hos den subgruppe af mænd (n=7) som havde ingen eller meget lav enzymaktivitet.



Studie	Design	Patienter/gruppe	Resultat/konklusion
Lenders et al 2022 [28]	Retrospektivt observationelt studie	Studiet formål var at undersøge effekten af enzymdosisøgning på antistof (ADA) koncentration. Syv patienter som skiftede fra agalsidase alfa 0,2 mg/kg til agalsidase beta 1 mg/kg indgik i studiet.	Alle patienter havde stigning i ADA titer de første måneder af behandlingen. Langtidseffekten på ADA var heterogent og uforudsigelig. Efter skift til agalsidase beta var plasma-lyso-Gb3 koncentration, nyre- og hjerteparametre stabile og uafhængig af stigning i ADA.
Linhart et al. 2023 [29] BRIDGE	Enkeltarm fase 3 skiftestudie	22 voksne patienter (gennemsnitsalder 44 år, 75 % mænd) i behandling med agalsidase alfa 0.2 mg/kg i mindst 2 år blev skiftet til pegunigalsidase 2 mg/kg hver 2. uge og blev fulgt 1 år for observation af bivirkninger og effekt	De fleste bivirkninger var milde eller moderate. To patienter ophørte behandling pga. bivirkninger. Det årlige gennemsnitlige eGFR tab faldt fra -5,90 ml/min/173 før skift til -1,19 ml/min/173 1 år efter skift til pegunigalsidase (p=0,051). Den gennemsnitlige plasma lyso-Gb3 faldt med 31 %. 35% blev pegunigalsidase ADA positive under studiet, men eGFR data kunne ikke dokumentere en negativ effekt af ADA status på nyrefunktionen.
Holida et al. 2024 [30]	Enkelarmet fase 3 skiftestudie	30 voksne patienter (gennemsnitsalder 40,5 år, 80 % mænd) i behandling med agalsidase beta 1 mg/kg (n=23) /agalsidase alfa 0.2 mg/kg (n=7) i mindst 3 år blev skiftet til pegunigalsidase 2 mg/kg hver 4. uge og blev fulgt 1 år for observation af bivirkninger og effekt	Bivirkninger som blev vurderet lægemiddelrelaterede, primær infusionsrelaterede, var milde eller moderate. Ingen patienter udviklede de novo antistoffer. Samlet for alle patienter (n=29) var det mediane tab af eGFR over 1 år -1.9 mL/min/1.73 og for mænd (n=22) var det -2.4 for kvinder (n=6) -2.4. Plasma lyso-Gb3 var lav og stabil hos kvinder. Hos mænd blev observeret en lille stigning i plasma lyso-Gb3. Data var ikke stratificeret for alfa/beta behandling før skift.

Vurdering af skiftestudierne

Medicinerådet vurderer, de observationelle studier er behæftet med stor risiko for bias, og valg af behandling til den enkelte patient var baseret på en klinisk vurdering. Det er forventeligt, at de mest udsatte patienter blev udvalgt til at fortsætte med agalsidase beta i højest mulig dosis, mens patienter der var mindre hårdt ramt, blev skiftet til agalsidase alfa eller dosisreduceret. Denne bias kan tendere til at udligne en evt. forskel i effekt af at reducere enzym dosis, hvis man forventer sygdomsprogressionen er størst ved de mest udsatte patienter.



Flere af studierne, fandt at både eGFR-værdier, MSSI og smerter forblev stabile i den gruppe, der fortsatte med standard dosis agalsidase beta, mens der var tendens til højere plasma-lyso-Gb3, forværring af nyrefunktion og symptomer hos de patienter der fik en lavere dosis agalsidase beta eller blev skiftet til agalsidase alfa.

Ved skift fra lavdosis enzym behandling med agalsidase alfa 0,2 mg/kg til højdosisenzym behandling med pegunigalsidase 2 mg/kg hver 2. uge aftog faldet i eGFR tab og plasma lyso-Gb3 faldt. Bivirkninger var milde til moderate og primært infusionsrelaterede. Ved skift fra beta 1mg/kg eller alfa 0,2 mg til en lavere dosis pegunigalsidase (2 mg/kg hver 4. uge) var ændringerne små.

Studierne kunne ikke sige noget entydig om omfanget af antistof (ADA) udvikling ved skift, og det er uklart hvilken betydning tilstedeværelse af ADA efter skift har for effekten af behandlingen.

Resultaterne af studierne er i overensstemmelse med fagudvalgets kliniske erfaring.

4.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Her beskrives de faktorer, som har betydning for den kliniske rækkefølge af lægemidler, men som ikke nødvendigvis er belyst vha. den systematiske litteraturgennemgang.

4.3.1 Dosis af enzym i ERT

Der er forskel på mængden af enzym i de tre ERT'er og betydning af dette er belyst i resultatafsnittet 4.2.3, hvor der er en gennemgang af række observationelle og enkeltarmstudier, som har undersøgt sammenhængen mellem effekt og mængden af enzym. Studierne indikerer, at sygdomsforværringen går hurtigere når en patient i stabil behandling skiftes til en lavere dosis af samme enzym (agalsidase beta) eller til en lavere dosis af et andet enzym, og at sygdomsforværring går langsommere, når de skiftes fra lavdosis enzym til højdosis enzym. Litteraturen på området supplerer fagudvalgets kliniske vurdering af, at de oplever en bedre effekt ved behandling med en højere dosis enzym ved ERT.

Fagudvalgets kliniske eksperter vurderer at enzymdosis har en væsentlig og klinisk relevant betydning for effekt af behandlingen.

4.3.2 Patientværdier og -præferencer

Igangsættelse af behandlingen bør indeholde en afvejning af den forventede effekt af behandlingen sammenholdt med risikoen for bivirkninger af den givne behandling. Desuden er faktorer som alder samt sygdommens alvorlighed afgørende for valget af behandling. Generelt vil børn ikke være egnede til behandling med migalastat, grundet behov for 2 timers faste før og efter lægemidlet indtages.

Fagudvalget inklusive patientrepræsentanter vurderer, det vigtigste for Fabry patienter er at få en effektiv behandling med færrest mulige bivirkninger. For patienterne kan særligt neuropatiske og gastrointestinale smerter påvirke dagligdagen, hvis de ikke er i



effektiv behandling. De tilgængelige behandlinger er alle forbundet med besvær og et væsentligt tidsforbrug for patienterne. Hvad angår administrationsvej kan nogle patienter have en præference for oral administration, men fasteregler i forbindelse med migalastat kan være en barriere for andre.

Efterlevelseshøjden i den kliniske rækkefølge af lægemidler giver mulighed for, at der kan tages individuelle hensyn til ovennævnte forhold.

4.3.3 Administrationsvej og -frekvens

For klinisk spørgsmål 1 (med targeterbar mutation) er den primære forskel mellem ERT'erne og migalastat administrationsvej (i.v. eller p.o.). For klinisk spørgsmål 2 (uden targeterbar mutation) er det blandt ERT'erne alene forskel i infusionstid og opblanding, da behandlingsfrekvensen er den samme. Agalsidase alfa har den korteste infusionstid på ca. 60 min, hvor agalsidase beta og pegunigalsidase alfa har vedligeholdelsesinfusioner på ca. 90 min. Den indledende infusion med pegunigalsidase alfa tager 180 min.

4.4 Klinisk rækkefølge af lægemidler

4.4.1 Klinisk rækkefølge af lægemidler hos patienter med targeterbar mutation (klinisk spørgsmål 1)

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er omsat til en samlet klinisk rækkefølge af lægemidler for det kliniske spørgsmål.

Der er ikke datagrundlag, som dokumenterer forskelle i effekt mellem lægemidlerne på nogen effektmål. Der er ingen data fra randomiserede studier, som viser effekt på det kritiske effektmål overlevelse.

Særligt for pegunigalsidase alfa og agalsidase beta har Medicinrådet allerede vurderet, at effekt og sikkerhed er sammenlignelige, og det har den herværende evidensgennemgang ikke ændret. Medicinrådet vurderer, at også migalastat har en sammenlignelig effekt hos patienter med en targeterbar mutation. De tre lægemidler kan ligestilles som førstevalg, med en efterlevelseshøjde på 70 %. Procentsatsen rummer, at complianceproblemer eller vanskeligheder ved intravenøs adgang kan have betydning ved valg mellem lægemidler med forskellig administrationsvej. Generelt vil børn ikke være egnede til behandling med migalastat, grundet behov for 2 timers faste før og efter lægemidlet indtages.

Derimod vurderer Medicinrådet, at agalsidase alfa ikke har en tilsvarende effekt på sygdomsprogression som de øvrige lægemidler. Vurderingen er baseret på observationelle skiftstudier og fagudvalgets kliniske erfaring. Forskellen skyldes formentlig, at enzymmængden er lavere for agalsidase alfa. Lægemidlet kan være et behandlingsalternativ til patienter som har oplevet manglende effekt eller bivirkninger på øvrige behandlinger, og placeres derfor i kategorien "overvej".



Medicinrådet anbefaler ikke, at patienter behandles off label med højere dosis af ERT end angivet i EMAs indikation.

Den samlede kliniske rækkefølge af lægemidlerne fremgår af Medicinrådets [Opsummering af evidensgennemgangen \(version 1.0\)](#).

4.4.2 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler til patienten uden targeterbar mutation (klinisk spørgsmål 2)

Medicinrådet vurderer, at pegunigalsidase alfa og agalsidase beta kan ligestilles som førstevalg, med en efterlevelseshøjde på 90 %. Efterlevelseshøjden er sat højt, da fagudvalgets kliniske eksperter vurderer, der er marginal forskel på virkningsprofil og administrationsveje for de to lægemidler.

Agalsidase alfa, er ud fra de samme overvejelser ikke ligestillet, men kan være et behandlingsalternativ til patienter, som har oplevet manglende effekt eller bivirkninger på øvrige behandlinger, og placeres derfor i kategorien ”overvej”.

Den samlede kliniske rækkefølge af lægemidlerne fremgår af Medicinrådets [Opsummering af evidensgennemgangen \(version 1.0\)](#).

4.5 Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler, der er klinisk ligestillede som mulige førstevalgspræparater, har Medicinrådet vurderet, hvilke doser og behandlingsvarigheder det er relevant at sammenligne.

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Medicinrådets [Opsummering af evidensgennemgangen \(version 1.0\)](#).

5. Øvrige forhold

Øvrige forhold vedrørende lægemidler til Fabrys sygdom har *ikke* påvirket den kliniske rækkefølge af lægemidler, men beskriver fagudvalgets vurdering af hensigtsmæssig klinisk praksis.

5.1 Kriterier for opstart af behandling

Dansk klinisk praksis er i overensstemmelse med europæiske guidelines i forhold til opstart af behandling [6], men nogle andre lande har haft en tendens til at være mere liberale med at opstarte behandling. Ved start af behandling tages der højde for køn og type (dvs. klassisk eller non-klassisk).

Drenge med klassisk type, med klassisk mutation og smerter opstarter behandling allerede fra 8-12-års alderen. Hos disse patienter stilles diagnosen ud fra



tilstedeværelsen af en GLA-mutation, fravær eller meget lav restenzymaktivitet, samt tilstedeværelsen af mindst ét af følgende: angiokeratoma (rød-lilla flade eller let eleverede forandringer i huden), cornea verticillata (aflejringer i hornhinden) eller et meget højt lyso-Gb3-niveau.

Mænd og kvinder med klassisk type samt mænd med non-klassisk type bør behandles, så snart der er tidlige tegn på organpåvirkning (nyre-, hjerte- og/eller CNS) i overensstemmelse med Fabrys sygdom, som ikke kan fuldt ud forklares af anden patologi.

Behandling kan overvejes hos kvinder med non-klassisk type, som har tidlige kliniske tegn, der er i overensstemmelse med Fabrys sygdom.

Kriterier for ikke at starte behandling:

- Avanceret hjertesygdom med omfattende fibrose, hvis hjertesygdom er den eneste behandlingsindikation (dette gælder ikke for mænd/drenge med klassisk type)
- Slutstadie nyresygdom, uden mulighed for nyretransplantation, i kombination med fremskreden hjertesvigt (NYHA klasse IV)
- Slutstadie Fabrys sygdom eller andre tilstande med en forventet levetid på < 1 år
- Svær kognitiv tilbagegang.

5.2 Monitorering af behandling

I Danmark monitoreres alle Fabry-patienter på Rigshospitalet. Her får de lavet en løbende årlig status, der inkluderer en blodprøvepakke inkl. plasma-Gb3 og plasma-lyso-Gb3. Derudover får patienter i behandling med migalastat plasma alfa-galaktosidase hver 6. måned. Ved den årlige kontrol får patienterne målt urin albumin/kreatinin ratio og urin Gb3, testet nyrefunktion eGFR, som kan suppleres med mGFR, såfremt der er makroalbuminuri og/eller forhøjet kreatinin, målt blodtryk og puls, samt udfylder spørgeskemaer, der omfatter symptomer, smerter, livskvalitet, mv. Endelig bliver der foretaget kardiologisk kontrol. Kontrolbesøget afsluttes med en lægesamtale, hvor patienten får svar på undersøgelser og vurdering af evt. behandling.

Udover den årlige kontrol er der et stort kontrolprogram, som foretages ved udredning, skift i behandling, efter længere pause i behandling, dvs. ved genoptagelse af behandling, samt hver 3. år af patienter i behandling. Det store kontrolprogram indeholder, udover det der indgår i den årlige kontrol, blandt andet MR-scanning af hjertet. Desuden kan øvrige organspecifikke undersøgelser foretages efter individuel stillingtagen afhængig af mutationstype, fænotype, alder, køn og organpåvirkning. Hver 6. år er der MR-scanning af hjernen.

5.3 Dosisjustering

Medicinerådet anbefaler ikke, at dosis øges til højere niveauer end angivet i EMA's indikationer.



Medicinrådet anbefaler ikke dosisreduktion eller længere interval mellem infusioner, da skiftestudier og klinisk erfaring har indikeret, at dosisreduktion af agalsidase beta medførte hurtigere sygdomsprogression.

5.4 Skift mellem præparater

Skift ved manglende effekt

Fabrys sygdom er langsomt fremadskridende, og det kræver derfor ofte et års behandling, for at det er muligt at evaluere effekten. Hvis der efter et års behandling ikke ses den ønskede effekt, kan skift overvejes. Ligeledes hvis nyrefunktionen aftager markant (10-15 ml/min), eller patienten ikke oplever symptomatisk effekt på fx neuropatiske smerter.

Grundet de få mulige behandlinger har klinikere tidligere ikke været tilbøjelige til at skifte behandling. Flere behandlingsmuligheder kan medføre større fokus på skift ved manglende effekt.

Skift ved bivirkninger

Generelt er bivirkningsprofilerne for samtlige lægemidler milde. Skift kan i sjældne tilfælde komme på tale ved infusionsrelaterede reaktioner. Udvikling af ADA vil ikke i sig selv føre til skift af behandling, men betragtes som et rødt flag i dansk klinisk praksis. Hvis der både ses ADA og manglende effekt kan skift komme på tale.

Skift ved ændring af priser og nyt rekommanderet førstevalg

Medicinrådet anbefaler at skifte så mange patienter som muligt efter hver udbudsrunde til det billigste lægemiddel i 'anvend', hvis besparelsen i lægemiddeludgifter som minimum opvejer omkostninger og besvær for patient og sygehus.

Ved skift til et nyt præparat skal der foretages en ny baselineundersøgelse af patienten omfattende nyre, hjerte-, neurologiske-, øjne- og hudparametre. Dette inkluderer også MR scanning af hjerne og hjerte og andre hjerteundersøgelser. Efter et skift til en infusionsbehandling, indlægges patienten på et sengeafsnit de første 6 gange i 6 timer, hver 14. dag til observation for allergiske reaktioner og andre bivirkninger. Alle undersøgelser i opstartsfasen foregår på specialafdelinger i Region Hovedstaden.

Herudover følges patient til vanlig monitorering jf. afsnittet om monitorering af behandling. De ekstra undersøgelser ved skift kan være belastende for patienten, og patienten kan også have et ønske om at forblive på en effektiv behandling fremfor at skifte til et præparat, som kan vise sig ikke at være lige så effektivt eller veltolereret. For at sikre fortsat compliance og rutine tilstræbes som udgangspunkt skift højst hvert 3. år, da der er tale om en livslang behandling.

Medicinrådet er opmærksomme på, at skift kan medføre væsentlige gener for patienter og udfordringer for sygehusenes ressourcer og kapacitet, og at skift derfor kun skal udføres, hvis besparelserne opvejer omkostninger og ulemper for patient og sygehus.



5.5 Kriterier for seponering

Seponering af behandling i dansk klinisk praksis følger de europæiske retningslinjer [6].

Kriterier der anbefales (rekommendation klasse 1):

- Manglende respons på mere end 50 % af infusioner
- Ikke regelmæssigt fremmøde (i henhold til retningslinjer)
- Vedvarende livstruende eller alvorlige infusionsreaktioner fx anafylaksi, der ikke reagerer på profylakse
- Patientanmodning om at stoppe

Kriterier der skal overvejes (rekommendation klasse 2A):

- Slutstadie nyresygdom, uden mulighed for nyretransplantation kombineret med avanceret hjertesvigt (NYHA klasse IV)

Kriterier der kan overvejes (rekommendation klasse 2B):

- Slutstadie Fabrys sygdom eller andre komorbiditeter med en forventet levetid på < 1 år
- Slutstadie nyresygdom
- Alvorlig kognitiv tilbagegang af hvilken som helst årsag
- Manglende respons i 1 år, når den eneste indikation for behandling er neuropatisk smerte under maksimal støttende pleje (dette gælder ikke for klassiske mandlige patienter).



6. Referencer

1. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(2):345–54.
2. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European Journal of Clinical Investigation*. 2004;34(3):236–42.
3. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* [internet]. 2009 [citeret 20. marts 2024]; Tilgængelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2698092/>
4. Beck M, Ramaswami U, Hernberg-Ståhl E, Hughes DA, Kampmann C, Mehta AB, et al. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:238.
5. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep*. 2015;3:21–7.
6. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10(1):36.
7. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018;123(4):416–27.
8. Fabrazyme | European Medicines Agency [internet]. [citeret 20. marts 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabrazyme>
9. Replagal | European Medicines Agency [internet]. [citeret 20. marts 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/replagal>
10. Elfabrio | European Medicines Agency [internet]. [citeret 25. marts 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elfabrio>
11. Galafold | European Medicines Agency [internet]. [citeret 25. marts 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/galafold>
12. Lyn N, Guyot P, Thakker D, Lee CS, Maski M, Crespo A, et al. Comparing Treatment Options for Fabry Disease: Feasibility Assessment for Network Meta-Analysis.
13. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008;94(2):153–8.



14. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(2):77–86.
15. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and Efficacy of Recombinant Human α -Galactosidase A Replacement Therapy in Fabry's Disease. *N Engl J Med.* 2001;345(1):9–16.
16. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, 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(4):288–96.
17. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth.* 2021;12(1):1-7.
18. Wallace EL, Goker-Alpan O, Wilcox WR, Holida M, Bernat J, Longo N, et al. Head-to-head trial of pegunigalsidase alfa versus agalsidase beta in patients with Fabry disease and deteriorating renal function: results from the 2-year randomised phase III BALANCE study. *J Med Genet.* 2024;61(6):520–30.
19. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, Ries M, Mengel E, Miebach E, et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson–Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clinical Genetics.* 2004;65(4):299–307.
20. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(21):2743–9.
21. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med.* 2016;375(6):545–55.
22. Protalix. A Randomized, Double Blind, Active Control Study of the Safety and Efficacy of PRX-102 Compared to Agalsidase Beta on Renal Function in Patients With Fabry Disease Previously Treated With Agalsidase Beta [internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 sep [citeret 20. november 2024]. Rapport nr.: NCT02795676. Tilgængelig fra: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02795676>
23. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, Shankar S, Nedd K, Olivotto I, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab.* 2020;131(1–2):219–28.
24. Hughes DA, Sunder-Plassmann G, Jovanovic A, Brand E, West ML, Bichet DG, et al. Renal and multisystem effectiveness of 3.9 years of migalastat in a global real-world cohort: Results from the followME Fabry Pathfinders registry. *J Inherit Metab Dis.* 2024;
25. Krämer J, Lenders M, Canaan-Kühl S, Nordbeck P, Üçeyler N, Blaschke D, et al. Fabry disease under enzyme replacement therapy—new insights in efficacy of different dosages. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2018;33(8):1362–72.



26. Skrunes R., Svarstad E., Larsen K.K., Leh S., Tøndel C. Reaccumulation of globotriaosylceramide in podocytes after agalsidase dose reduction in young Fabry patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(5):807–13.
27. Nowak A, Dormond O, Monzambani V, Huynh-Do U, Barbey F. Agalsidase- β should be proposed as first line therapy in classic male Fabry patients with undetectable α -galactosidase A activity. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2022;137(1):173–8.
28. Lenders M, Brand E. Assessment and impact of dose escalation on anti-drug antibodies in Fabry disease. *Front Immunol.* 2022;13:1024963.
29. Linhart A, Dostálová G, Nicholls K, West ML, Tøndel C, Jovanovic A, et al. Safety and efficacy of pegunigalsidase alfa in patients with Fabry disease who were previously treated with agalsidase alfa: results from BRIDGE, a phase 3 open-label study. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):332.
30. Holida M, Linhart A, Pisani A, Longo N, Eyskens F, Goker-Alpan O, et al. A phase III, open-label clinical trial evaluating pegunigalsidase alfa administered every 4 weeks in adults with Fabry disease previously treated with other enzyme replacement therapies. *J Inherit Metab Dis.* 2024;



7. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Medicinrådets fagudvalg vedrørende medfødte stofskiftesygdomme	
Forperson	Indstillet af
Allan Bayat <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Pædiatrisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
<i>Udpegning i gang</i>	Region Nordjylland
<i>Deltager ikke</i>	Region Midtjylland
Pernille Tørring <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lone Larsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Malene Landbo Børresen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Christina Gade <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Line Jarvig <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Elsbeth Østergaard <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Medicinsk Genetik
Bitten Aagaard <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Nicolai Rasmus Preisler (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Inviteret af forpersonen
Caroline Kistorp <i>Professor, overlæge</i>	Inviteret af forpersonen
Anders Kahr-Højland* <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Inviteret af forpersonen
Linette Søegaard Sørensen* <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Inviteret af forpersonen
Birthe Byskov Holm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Inge-Merete Vand <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

* Har ikke deltaget i arbejdet med denne behandlingsvejledning.



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	18. december 2024	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Wiley platform

Dato for 1. søgning: 9. april 2024

Tabel 9-1. Fabrys sygdom, systematiske oversigtsartikler

ID	Search	Hits
1	MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees	110
2	(morbus next fabry OR fabry* next disease OR anderson near/1 fabry):ti,ab	261
3	#1 OR #2 in Cochrane Reviews	1

Dato for 2. søgning: 9. julil 2024

Tabel 9-2. Fabrys sygdom, systematiske oversigtsartikler

ID	Search	Hits
1	MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees	113
2	(morbus next fabry OR fabry* next disease OR anderson near/1 fabry):ti,ab	252
3	#1 OR #2	261
4	(ERT OR enzyme next replacement OR chaperone):ti,ab,kw	1960
5	(agalsidase OR alpha next galactosidase OR alpha next galactosidase OR replagal* OR fabrazyme*):ti,ab,kw	161
6	(pegunigalsidase OR elfabrio*):ti,ab,kw	11
7	(migalastat OR galafold*):ti,ab,kw	63
7	(migalastat OR galafold*):ti,ab,kw	63
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	2046
9	#3 AND #8 in Cochrane Reviews	1



PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Dato for 1. søgning: 9. april 2024

Tabel 9-3. Fabrys sygdom, systematiske oversigtsartikler

ID	Search	Hits
1	Fabry Disease[mh]	4235
2	Morbus Fabry[tiab] OR Fabry's disease[tiab] OR Fabry disease[tiab] OR Anderson-Fabry[tiab] OR Fabry-Anderson[tiab]	5666
3	GLA deficient*[tiab]	43
4	"alpha-galactosidase deficiency"[tiab::~2] OR "alfa-galactosidase deficiency"[tiab::~2]	582
5	"alpha-galactosidase deficient"[tiab::~2] OR "alfa-galactosidase deficient"[tiab::~2]	165
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR 6	6107
7	Enzyme Replacement Therapy[mh]	2652
8	alpha-Galactosidase[mh]	3028
9	ERT[tiab] OR enzyme replacement[tiab]	8667
10	agalsidase[tw] OR recombinant alpha-galactosidase A[tiab] OR Replagal*[tiab] OR Fabrazyme*[tiab]	592
11	1-Deoxynojirimycin[mh]	1514
12	chaperone[tiab]	43227
13	migalastat[tw] OR Galafold*[tiab]	201
14	pegunigalsidase[tiab] OR Elfabrio*[tiab]	16
15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 or #12 OR #13 OR #14	55599
16	#6 AND #15	2670
17	systematic [sb]	304384
18	Meta-Analysis[mh] OR meta-analys*[tiab]	30651
19	#16 AND (#17 OR #18)	47



Dato for 2. søgning: 9. juli 2024

Tabel 9-4. Fabrys sygdom, systematiske oversigtsartikler

ID	Search	Hits
1	Fabry Disease[mh]	4,282
2	Morbus Fabry[tiab] OR Fabry's disease[tiab] OR Fabry disease[tiab] OR Anderson-Fabry[tiab] OR Fabry-Anderson[tiab]	5,119
3	#1 OR #2	5,626
4	Enzyme Replacement Therapy[mh]	2,692
5	alpha-Galactosidase[mh]	3,057
6	ERT [ti] OR enzyme replacement[ti]	8,783
7	chaperone[tiab]	33,191
8	agalsidase[tw] OR recombinant alpha-galactosidase A[tiab] OR Replagal*[tiab] OR Fabrazyme*[tiab]	599
9	pegunigalsidase[tiab] OR Elfabrio*[tiab]	17
10	1-Deoxynojirimycin[mh]	1,524
11	migalastat[tw] OR Galafold*[tiab]	206
12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	45,803
13	#3 AND #12	2,695
14	systematic [sb]	314,601
15	Meta-Analysis[mh] OR meta-analys*[tiab]	315,773
16	#13 AND (#14 OR #15)	50



Embase.com

Dato for 1. søgning: 9. april 2024

Tabel 9-5. Fabrys sygdom, systematiske oversigtsartikler

ID	Search	Hits
1	'morbus fabry':ti,ab OR 'fabry's disease':ti,ab OR 'fabry disease':ti,ab OR ((anderson NEAR/1 fabry):ti,ab)	7563
2	(('gla' OR 'alpha-galactosidase' OR 'alfa-galactosidase') NEAR/3 'deficien*'):ti,ab	492
3	'fabry disease'/de	9725
4	#1 OR #2 OR #3	10711
5	agalsidase:ti,ab OR 'recombinant alpha-galactosidase':ti,ab OR replagal*:ti,ab OR fabrazyme*:ti,ab	900
6	'agalsidase alfa'/de OR 'agalsidase beta'/de	1761
7	pegunigalsidase:ti,ab OR elfabrio*:ti,ab	48
8	'pegunigalsidase alfa'/de	983
9	migalastat:ti,ab OR galafold*:ti,ab	259
10	'migalastat'/de	532
11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2280
12	#4 AND #11	1964
13	'systematic review':ti OR 'systematic overview':ti OR ((cochrane NEXT/3 review):ti) OR 'systematic literature review':ti OR 'drug class review':ti OR 'meta syntheses':ti OR metasynthes*:ti OR 'meta analys*':ti OR metaanaly*:ti	412250
14	((systematic NEXT/1 (review\$ OR overview\$)):ab) AND review:it	123326
15	'systematic review'/de OR 'meta-analysis'/de OR 'network meta-analysis'/de	591893
16	'hand search*':ab OR (((manual* OR systematic*) NEAR/2 search*):ab)	100501
17	(search* NEAR/3 (pubmed OR medline) NEAR/5 (embase OR 'cochrane library' OR central OR 'web of science' OR scopus OR psychinfo OR psycinfo)):ti,ab	100419



ID	Search	Hits
18	'cochrane database of systematic reviews':jt OR 'jbi database of systematic reviews and implementation reports':jt	26310
19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	709932
20	#12 AND #19	52

Dato for 2. søgning: 9. juli 2024

Tabel 9-6. Fabrys sygdom, systematiske oversigtsartikler

ID	Search	Hits
1	'fabry disease'/de	9874
2	'morbus fabry':ti,ab OR 'fabry's disease':ti,ab OR 'fabry disease':ti,ab OR ((anderson NEAR/1 fabry):ti,ab)	8077
3	#1 OR #2	10384
4	ert:ti OR 'enzyme replacement':ti,de OR chaperone:ti,ab	52525
5	agalsidase:ti,ab OR 'recombinant alpha-galactosidase':ti,ab OR replagal*:ti,ab OR fabrazyme*:ti,ab	916
6	'agalsidase alfa'/de OR 'agalsidase beta'/de	1789
7	pegunigalsidase:ti,ab OR elfabrio*:ti,ab	52
8	'pegunigalsidase alfa'/de	90
9	migalastat:ti,ab OR galafold*:ti,ab	267
10	'migalastat'/de	548
11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	14566
12	#3 AND #11	3724
13	'systematic review':ti OR 'systematic overview':ti OR ((cochrane NEXT/3 review):ti) OR 'systematic literature review':ti OR 'drug class review':ti OR 'meta syntheses*':ti OR metasynteses*':ti OR 'meta analys*':ti OR metaanaly*':ti	425192
14	((systematic NEXT/1 (review\$ OR overview\$)):ab) AND review:it	127630



ID	Search	Hits
15	'systematic review'/de OR 'meta-analysis'/de OR 'network meta-analysis'/de	609290
16	'hand search*':ab OR (((manual* OR systematic*) NEAR/2 search*):ab)	103591
17	(search* NEAR/3 (pubmed OR medline) NEAR/5 (embase OR 'cochrane library' OR central OR 'web of science' OR scopus OR psychinfo OR psycinfo)):ti,ab	103703
18	'cochrane database of systematic reviews':jt OR 'jbi database of systematic reviews and implementation reports':jt	26413
19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	730060
20	#12 AND #19	93
21	'conference abstract':it	5193079
22	#20 NOT #21	70

PRIMÆR LITTERATUR

CENTRAL, Wiley platform

Dato for søgning: 9. juli 2024

Tabel 9-2. Fabrys sygdom, primær litteratur

ID	Search	Hits
1	MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees	113
2	(morbus next fabry OR fabry* next disease OR anderson near/1 fabry):ti,ab,kw	265
3	#1 OR #2	265
4	(ERT OR enzyme next replacement OR chaperone):ti,ab,kw	1960
5	(agalsidase OR alpha next galactosidase OR alpha next galactosidase OR replagal* OR fabrazyme*):ti,ab,kw	161
6	(pegunigalsidase OR elfabrio*):ti,ab,kw	11
7	(migalastat OR galafold*):ti,ab,kw	63



ID	Search	Hits
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	2046
9	#3 AND #8	201
10	clinicaltrials gov:so	264268
11	NCT*:au	261553
12	trialssearch:so	255658
13	review:ti,pt	5246
14	("conference abstract" or "conference proceeding"):pt	245616
15	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	49511
16	annual next meeting:ab	9992
16	annual next meeting:ab	9992
17	{or #10-#16}	816167
18	#9 NOT #17 with Publication Year from 2022 to 2024, in Trials	7

PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Dato for søgning: 9. juli 2024

Tabel 9-3. Fabrys sygdom, primærlitteratur

ID	Search	Hits
1	Fabry Disease[mh]	4,282
2	Morbus Fabry[tiab] OR Fabry's disease[tiab] OR Fabry disease[tiab] OR Anderson-Fabry[tiab] OR Fabry-Anderson[tiab]	5,119
3	#1 OR #2	5,626
4	Enzyme Replacement Therapy[mh]	2,692
5	alpha-Galactosidase[mh]	3,057
6	ERT[ti] OR enzyme replacement[ti]	1,969



ID	Search	Hits
7	agalsidase[tw] OR recombinant alpha-galactosidase A[tiab] OR Replagal*[tiab] OR Fabrazyme*[tiab]	599
8	pegunigalsidase[tiab] OR Elfabrio*[tiab]	17
9	1-Deoxynojirimycin[mh]	1,524
10	chaperone*[ti]	10,981
11	migalastat[tw] OR Galafold*[tiab]	206
12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	18,65
13	#3 AND #12	2,317
14	mouse[ti] OR mice[ti] OR rat[ti] OR rats[ti] OR rodent[ti] OR animal[ti] OR model[ti]	1,972,211
15	Animals[mh] NOT Humans[mh]	5,236,637
16	case report[ti] OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR review[ti]	7,615,276
17	#14 OR #15 OR #16	13,147,723
18	#13 NOT #17	1,256
19	"2022/01/01"[Date - Create] : "3000"[Date - Create]	3,961,268
20	#18 AND #19	145

www.embase.com

Dato for søgning: 9. juli 2024

Tabel 9-4. Fabrys sygdom, primærlitteratur

ID	Search	Hits
#1	'fabry disease'/de	9874
#2	'morbus fabry':ti,ab OR 'fabry's disease':ti,ab OR 'fabry disease':ti,ab OR ((anderson NEAR/1 fabry):ti,ab)	8077

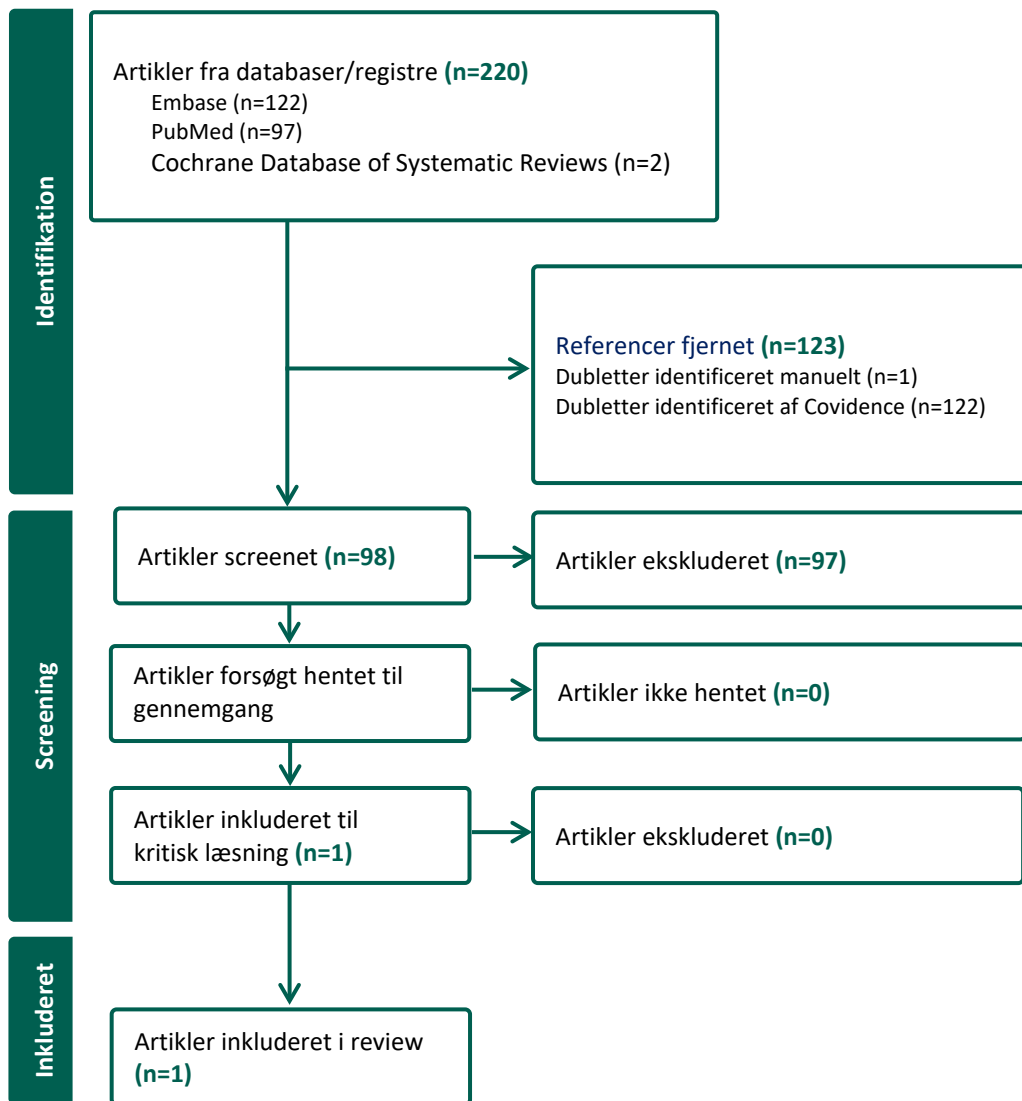


ID	Search	Hits
#3	#1 OR #2	10384
#4	ert:ti OR 'enzyme replacement':ti OR chaperone:ti	12794
#5	agalsidase:ti,ab OR 'recombinant alpha-galactosidase':ti,ab OR replagal*:ti,ab OR fabrazyme*:ti,ab	916
#6	'agalsidase alfa'/de OR 'agalsidase beta'/de	1789
#7	pegunigalsidase:ti,ab OR elfabrio*:ti,ab	52
#8	'pegunigalsidase alfa'/de	90
#9	migalastat:ti,ab OR galafold*:ti,ab	267
#10	'migalastat'/de	548
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	14566
#12	#3 AND #11	2268
#13	mouse:ti OR mice:ti OR rat:ti OR rats:ti OR animal:ti OR 'experimental model':ti	1888728
#14	('animal'/exp OR 'invertebrate'/exp OR 'animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'animal tissue'/de OR 'animal cell'/de OR 'nonhuman'/de) NOT ('human'/de OR 'normal human'/de OR 'human cell'/de)	8047723
#15	books:it OR chapter:it OR 'conference abstract':it OR 'conference paper':it OR 'conference review':it OR editorial:it OR note:it OR letter:it OR review:it	12410768
#16	'case report'/de OR 'case report':ti OR 'systematic review'/de OR review:ti	4082988
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	22195527
#18	#12 NOT #17	727
#19	#12 NOT #17 AND [2022-2024]/py	101



Bilag 2: Prismadiagrammer

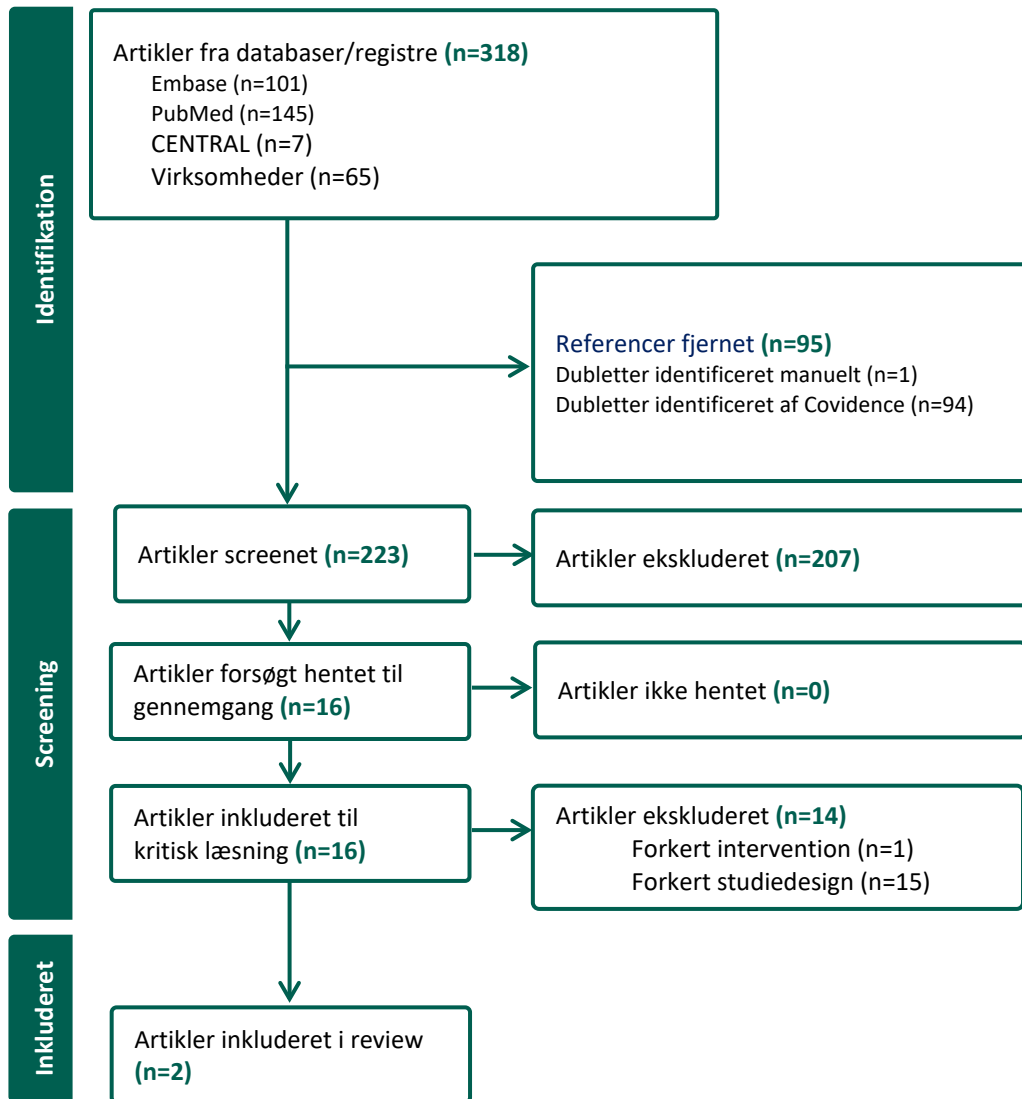
Systematiske oversigtsartikler



Figur 9-1. Prismadiagram over systematiske oversigtsartikler



Primærstudier



Figur 9-2. Prismadiagram over primærstudier



Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier

Studie	Arm 1	Arm 2	Studiedesign	Studiepopulation (Arm 1/Arm 2)	Patientgruppe	Effekt mål	Opfølgning
Banikazemi, 2007 [14] NCT00074984	Agalsidase beta	Placebo	RCT, fase 4 Multicenter: USA, Canada, Tjekkiet, Ungarn, Polen, UK Double-blind Open-label extension	Antal patienter (51/31) Køn, % mænd (88/87) Gennemsnitsalder (46,9/44,3)	Patienter (≥ 16 år), med bekræftet Fabrys sygdom; α-Gal A-aktivitet; ingen tidligere ERT; tegn på nyresygdom	Bivirkninger	Op til 35 måneder (median: 18,5)
Eng 2001 [15]	Agalsidase beta	Placebo	RCT Multicenter, randomiseret dobbelt-blind til uge 20. Open-label extension til 6 måneder	Antal patienter (29/29) Køn, % mænd (93/100) Gennemsnitsalder (32,0/28,4) Range alder (16-48/17-61)	Patienter (≥ 16 år), med bekræftet Fabrys sygdom; α-Gal A-aktivitet på mindre en 1,5 nmol/time/ml i plasma eller mindre en 4 nmol/time/mg i leukocyter. Serum creatinin skulle være under 194,5 umol/l og patienten måtte ikke være i dialyse eller være nyretransplanteret.	GFR plasma-Gb3 Bivirkninger SF-36	Måned 6



Studie	Arm 1	Arm 2	Studiedesign	Studiepopulation (Arm 1/Arm 2)	Patientgruppe	Effekt mål	Opfølgning
<p>Germain, 2016 [21]</p> <p>NCT00925301</p>	Migalastat	Placebo	<p>RCT, fase 3</p> <p>Multicenter</p> <p>Double-blind</p> <p>Open-label extension</p>	<p>Antal patienter (34/33)</p> <p>Køn, % kvinder (64/65)</p> <p>Gennemsnitsalder (41,5/45,1)</p>	<p>16-74 år, genetisk bekræftet Fabrys sygdom, havde enten aldrig modtaget ERT eller ikke i mindst 6 måneder, en mutation i genet, der koder for α-galactosidase, hvilket resulterer i et mutant protein, der vil reagere på migalastat, en eGFR på mere end 30 ml per minut per 1,73 m², et urin-GL-3-niveau mindst fire gange højere end den øvre grænse for normalområdet.</p>	<p>Lyso-Gb3</p> <p>LVMI</p> <p>Bivirkninger</p> <p>SF-36</p>	Måned 6
Hughes, 2008 [13]	Agalsidase alfa	Placebo	<p>RCT, fase 3</p> <p>UK</p> <p>Double-blind</p> <p>Open-label extension</p>	<p>Antal patienter (7/8)</p> <p>Køn, % mænd (100/100)</p> <p>Gennemsnitsalder (37,1/37,3)</p>	<p>Mandlige patienter (≥ 18 år), med bekræftet diagnose af Fabrys sygdom gennem måling af α-galactosidase A-aktivitet i leukocytter og genotype, tegn på øget venstre ventrikelmasse, samt fravær af permanent pacemaker eller kontraindikation for hjertebiopsi.</p>	<p>LVMI</p> <p>Plasma-Gb3</p> <p>eGFR</p>	Måned 6



Studie	Arm 1	Arm 2	Studiedesign	Studiepopulation (Arm 1/Arm 2)	Patientgruppe	Effekt mål	Opfølgning
ATTRACT Hughes, 2017 [16] NCT00925301	Migalastat	ERT (agalsidase alfa + agalsidase beta)	RCT, fase 3, open-label Multicenter: USA, Argentina, Australien, Brasilien, Canada, Danmark, Ægypten, Frankrig, Italien, Polen, Spanien, Tyrkiet, UK	Antal patienter (36/21) Køn, % kvinder (56/57) Gennemsnitsalder (50,5/46,3)	16-74 år, en genetisk bekræftet diagnose af Fabrys sygdom, påbegyndt ERT ≥ 12 måneder før baseline, en targeterbar GLA-mutation og en eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m ² .	eGFR Lyso-Gb3 LVMI SF-36 Bivirkninger	Måned 18
Schiffmann, 2001 [20]	Agalsidase alfa	Placebo	RCT, double-blind Open-label extension	Antal patienter (14/12) Køn, % mænd (100/100) Gennemsnitsalder (34/34,4)	Mandlige patienter (≥ 18 år), med bekræftet diagnose af Fabrys sygdom gennem måling af a-galactosidase A	eGFR	Måned 6



Studie	Arm 1	Arm 2	Studiedesign	Studiepopulation (Arm 1/Arm 2)	Patientgruppe	Effekt mål	Opfølgning
BALANCE Wallace, 2023 [18] NCT02795676	Pegunigalsidase alfa	Agalsidase beta	RCT, fase 3, head-to-head Multicenter: USA, UK, Holland, Spanien, Frankrig, Italien, Norge, Slovenien, Schweiz, Finland, Ungarn og Tjekkiet	Antal patienter (52/25) Køn, % mænd (55,8/72,0) Gennemsnitsalder (43,9/45,2)	Symptomatiske, 18-60 år, med ≥ 1 karakteristisk FD-tegn (neuropatisk smerte, cornea verticillata, grupperede angiokeratomer), eGFR på 40-120 mL/min/1,73 m ² , forværret nyrefunktion (lineær eGFR-hældning mere negativ end -2 mL/min/1,73 m ² /år baseret på ≥ 3 kreatininværdier over 9-18 måneder), og ≥ 1 års behandling med agalsidase beta (1 mg/kg hver 2. uge).	eGFR MSSI Lyso-Gb3 LVMI EQ-5D-5L Bivirkninger	Måned 24



Bilag 4: Risiko for bias

Risiko for bias vurderet ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Vurdering af risiko for bias – Banikazami et al. 2007

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Baseline data var ensartet bortset fra lidt højere proteinuri i interventionsgruppen (1,5 vs. 1.1). Proteinuri er stærkt associeret med klinisk event (primært effektmål), så bias vil underestimere effekten. Dette er korrigeret for det primære effektmål men ikke for effektmål, som Medicinrådet har udtrykket data for (bivirkninger og eGFR).</p> <p><i>Randomisation code was computer generated and was maintained centrally. Sponsor staff, investigators and patients were blinded to treatment allocation.</i></p> <p><i>Block randomisation was not revealed to investigator. Study materials were packed identically.</i></p>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<p>Sponsor, personale og patienter var blindet.</p> <p><i>Sponsor staff, investigators and patients were blinded to treatment allocation.</i></p>
Manglende data for effektmål	Forbehold	<p>Otte patienter i agalsidase beta-gruppen, som ikke fik et event (primært endepunkt) ophørte behandlingen, tre var som følge af bivirkninger, to skiftede til kommerciel behandling og 3 skiftede til open label behandling efter 13-17 måneder og blev udelukket for øvrige effekt analyser. Kun 1 patient i placebogruppen som ikke fik event ophørte behandlingen.</p> <p>Bivirkningsdata blev rapporteret som intention to treat.</p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	<p>Investigator og patienter var blindet ved indsamling af oplysninger om bivirkninger, som blev kodet i henhold til WHO's system. En uafhængig komite gennemsøgte periodisk bivirkningsdata.</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>eGFR angivet i protokol men data kun konklusivt rapporteret i artikel men kvantitativt oplyst på clinicaltrials.gov. Bivirkningsdata rapporteret som beskrevet i artikel.</p>
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Studiet var dobbelt blindet og investigator som rapporterede bivirkninger var også blindet. Flere ophørte behandling i interventionsgruppen.



Vurdering af risiko for bias – Eng et al. 2001

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Angivet som randomiseret, men ikke angivet hvordan randomisering foregik. Basalinedata var sammenlignelige i de to grupper men GFR i intervention gruppen var lavere en i placebogruppen (83 vs. 97 ml/min).
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Patienter og personale blindet og administration af medicin var identisk. <i>Double-blind study treated every 2 weeks for 20 weeks. Both agents were administered intravenously at a rate of 0.25 mg per minute every other week for 20 weeks (for a total of 11 infusions).</i>
Manglende data for effektmål	Forbehold	Ingen oplysninger om manglende data eller ophør af behandling.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Det er uvist, om assessor var klar over tildeling. Risikoen er formentlig lille ved objektive mål (eGFR, plasma Gb3), men det kan have betydning ved vurdering af bivirkninger og livskvalitet.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	Har ikke kunnet identificere protokollen og derfor kan det ikke vurderes.
Overordnet risiko for bias	Høj	Der er sparsomme oplysninger på mange domæner i forhold til at kunne vurdere risk of bias.



Vurdering af risiko for bias – Germain et al. 2016

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Høj	Angivet som randomiseret, men ikke angivet hvordan randomisering foregik. Angiver at baselinedata var sammenlignelige i de 2 grupper, men placebogruppen var lidt ældre, havde længere tids sygdom, flere brugte ACE hæmmere, havde tidligere været i ERT behandling og have mere proteinuri både i ITT-populationen og population med passende mutation for behandling med migalastat.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbelt-blindet studie (patienter og personale).
Manglende data for effektmål	Høj	2 af 33 patienter i placebo-gruppen og ingen i interventionsgruppen ophørte behandling i den dobbelt-blindede studieperiode. Kun 31 af 50 patienter havde plasma-lyso Gb3 mål (figur 2) og heller ikke alle havde mål af ventrikelhypertrofi.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Det er uvist, om assessor var klar over tildeling. Risikoen er formentlig lille ved objektive mål (eGFR, plasma Gb3), men det kan have betydning ved vurdering af bivirkninger og livskvalitet.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	Efter studiestart blev en ny test til vurdering af om passende mutation var til stede taget i brug og reducerede antallet, som blev analyseret fra 67 patienter til 50. Den største reduktion i patientantal sås i placebo-gruppen fra 34 til 22 patienter. Forholdet kan betyde, at grupperne ikke er sammenlignelige.
Overordnet risiko for bias	Høj	Grupperne blev ændret efter randomisering, hvilket kan betyde, at de ikke er sammenlignelige. Dette indikerer baseline data også. Der mangler effektdata for en del patienter.



Vurdering af risiko for bias – Huges et al. 2008

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Angivet som randomiseret, men ikke angivet hvordan randomisering foregik. Baseline data i de to grupper var sammenlignelige.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie (patienter og personale). Administration af medicin var identisk. Placebo infusions were identical to the enzyme infusions in composition, appearance and method of administration
Manglende data for effektmål	Lav	Alle patienter gennemførte den første behandlingsperiode og der var kun manglende data for effektmålet ventrikulhypertrofi for 1 ud af 15 patienter.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Det er uvist, om assessor var klar over tildeling. Risikoen er formentlig lille ved objektive mål (ventrikulhypertrofi og plasma Gb3), men det kan have betydning ved vurdering af bivirkninger.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	Har ikke kunne identificere protokollen og derfor kan det ikke vurderes.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Antal patienter er lavt og der er forbehold for om assessor havde kendskab til tildeling og om protokollen er fulgt.



Vurdering af risiko for bias – ATTRACT Hughes et al. 2017

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseret studie. Baseline data for de 2 grupper var angivet sammenlignelige, men sygdomsvarighed for ERT-gruppen var lidt længere og 24-timers proteinuri højere. Nyrefunktion ved eGFR var dog sammenlignelig. <i>Patients were randomised using interactive response technology.</i>
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Patienter og personale var ikke blindet Der var tre i ERT-gruppen som trak deres samtykke tilbage inden behandlingsstart, hvilket kan skyldes kendskab til behandlingen og kan betyde at grupperne ikke er sammenlignelige. Fem trak deres samtykke tilbage under behandling, men var ligeligt fordelt mellem grupperne. De er ikke medtaget i analysen eller angivet hvordan de er fortolket. <i>Open-label comparison.</i>
Manglende data for effektmål	Forbehold	Der mangler data for ventrikelhypertrofi for 1 af 34 patienter i interventionsgruppen og 2 ud af 18 patienter i ERT-gruppen. Der er ikke effektdata for patienter, der trak deres samtykke tilbage under behandling.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Studiet er ikke blindet og der kan være risiko for bias ved indsamling af data. Risikoen er formentlig lille ved objektive mål (ventrikelhypertrofi, eGFR og plasma Gb3), men det kan have betydning ved vurdering af livskvalitet og bivirkninger.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	Angivet NCT000925301, men på clinicaltrials.gov henviser dette nr. til et andet studie. Det korrekte nr. er NCT01218659. Her mangler mange effektmål, og der er kun angivet årlig eGFR og bivirkninger.
Overordnet risiko for bias	Høj	Open-label-studie, hvor flere patienter i ERT-gruppen trak der samtykke inden behandlingsstart. Efter studiestart blev fire patienter, 2 i hver gruppe, udelukket fra det ene primære effektmål årlig eGFR ændring, fordi de viste sig ikke at have mutation. Alle forhold der kan gøre grupperne mindre sammenlignelige. Der er heller ikke effektdata for patienter, der trak deres samtykke tilbage under behandling.



Vurdering af risiko for bias – Schiffmann 2001

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Randomiseret studie. Baseline data var sammenlignelige på de fleste parametre, men smertescoren var højest i placebogruppen. Desuden var der en større organinvolvering i placebo-gruppen.</p> <p><i>A randomization schedule was prepared prior to the start of the study and was provided to an unblinded pharmacist in the research pharmacy at the National Institutes of Health. No other medical or sponsor personnel had access to the randomization code until the study was completed. Patients were randomized after the first evaluation was completed and the eligibility criteria were confirmed. Randomization was blocked to minimize imbalances between study groups.</i></p>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<p>Dobbeltblindet studie (patienter og personale). Administration af medicin var identisk. En patient ud af 12 patienter i placebogruppen udgik.</p> <p><i>The placebo infusions, aside from the absence of α-gal A, were identical to the enzyme infusions in composition, appearance, and method of administration.</i></p>
Manglende data for effektmål	Lav	<p>Mangler data for 2 ud af 25 patienter (1 i hver gruppe) for renale analyser og 1 patient for lyso-Gb3. Der er redegjort for fortolkning af manglende data.</p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	<p>Det er uvist, om assessor var klar over tildeling. Risikoen er formentlig lille ved objektive mål (eGFR og og plasma lyso Gb3).</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	<p>Har ikke kunne identificere protokollen og derfor kan det ikke vurderes.</p>
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Der er forbehold for om protokollen er fulgt og baseline data er ikke helt sammenlignelige.



Vurdering af risiko for bias – BALANCE Wallace et al. 2023

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	<p>Angivet som randomiseret, og i protokollen, at det var computergeneret.</p> <p>Baselinedata i de to grupper var for de fleste parametre sammenlignelige. Der er en skæv fordeling mellem patienter, som ved baseline fik ARBs og ACE-inhibitor; 64 % fik det i agalsidase beta-armen, og 50 % fik det i pegunigalsidase alfa-armen. Der var en højere andel af patienter i agalsidase beta-armen, som ved baseline modtog præmedicinering, i forhold til pegunigalsidase alfa-armen (hhv. 64 % mod 40 %) hvilket kan have betydning for rapportering af IRR.</p> <p><i>A fixed block randomization list,will be generated with a 2:1 randomization and incorporated into the Target e*CRF system. Once patient eligibility has been confirmed by the Protalix. The investigative staff and patient will be blinded to the treatment assignment. The pharmacist preparing the study drug will be given unblinded access to the e*CRF system and will record information regarding the prepared dose for each patient.</i></p>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	<p>Dobbeltblindet studie (patienter og personale)</p> <p><i>The investigative staff and patient will be blinded to the treatment assignment.</i></p>
Manglende data for effektmål	Lav	<p>Fem ud af 52 patienter i pegunigalsidasegruppen og en ud af 25 i agalsidase beta-gruppen. Blandt de fem i pegunigalsidasegruppen, trak tre patienter deres samtykke tilbage og to fik bivirkninger under behandlingen.</p> <p>Iflg protokol vil manglende data blive håndteret med mixed model hvis de vurderes at være tilfældige.</p> <p><i>One patient randomly assigned to pegunigalsidase alfa withdrew consent before receiving treatment. 48 (90.6%) patients receiving pegunigalsidase alfa and 24 (96.0%) receiving agalsidase beta completed 24 months of treatment. Three patients on pegunigalsidase alfa and one patient on agalsidase beta voluntarily withdrew consent. Two patients on pegunigalsidase alfa discontinued due to AEs within the first year.</i></p>



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Det er uvist, om assessor var blindet men investigator var blindet. Risikoen er formentlig lille ved objektive mål (eGFR, MSS1 og og plasma lyso Gb3), men det kan have betydning ved vurdering af bivirkninger og livskvalitet
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Effektmål angivet i protokollen er rapporteret.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Patienternes baseline var ikke helt sammenlignelige, hvilket kan introducere bias. Det er uvist, om assessor var blindet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk