Medicinrådet

Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til Fabrys sygdom

Beh

Version 1.1

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Når behandlingsvejledningerne bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder følgende:

Rådet beslutter, hvilke behandlingsvejledninger der skal udarbejdes eller opdateres, og godkender de endelige dokumenter.

Sekretariatet er overordnet projekt- og metodeansvarlige, faciliterer fagudvalgets arbejde og udarbejder udkast til dokumenterne.

Fagudvalgene bidrager med specifik viden om sygdom og behandling inden for deres fagområde og samarbejder med sekretariatet om udkast til behandlingsvejledninger inden for et sygdomsområde.

Om behandlingsvejledninger

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledninger er at vurdere, hvilke lægemidler der ud fra en samlet klinisk og økonomisk betragtning er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Behandlingsvejledningen indeholder Medicinrådets kliniske vurdering af de lægemidler, der kan sammenlignes, inden for et sygdomsområde. Relevante overvejelser er typisk:

- Hvilke lægemidler udgør den bedste behandling, og betragtes nogle af dem som ligeværdige alternativer til den relevante patientgruppe?
- Hvilke patienter kan behandles med lægemidlerne?

Desuden adresserer behandlingsvejledningen, hvilke kriterier der er for anvendelse af lægemidlerne:

- Kriterier for opstart af behandling
- Kriterier for skift af behandling
- Kriterier for stop eller dosisjustering af behandling.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: Protokol, evidensgennemgang og opsummering. På baggrund af behandlingsvejledningen kan Medicinrådet udarbejde en evt. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

Medicinrådets opsummering (dette dokument) baseres på den senest opdaterede evidensgennemgang. Heri indgår den samlede kliniske vurdering af lægemidlerne samt 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.

For yderligere information se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	14. september 2026
Dokumentnummer	260842
Versionsnummer	1.1

©Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 30. oktober 2026

Om opsummeringen

Denne opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til Fabrys sygdom belyser følgende:

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?

Evidensgennemgangen er udarbejdet, fordi Medicinrådet den 24.01.24 besluttede at udarbejde en behandlingsvejledning vedr. lægemidler for Fabrys sygdom for at skabe priskonkurrence på området for enzymerstatningsterapier (ERT).

Opsummeringen er baseret på følgende dokument:

- Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til Fabrys sygdom, version 1.0

Dokumentet er tilgængelige via Medicinrådets hjemmeside: Enzymerstatningsterapier til Fabrys sygdom

Om Fabrys sygdom og lægemidler til sygdomsområdet

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. Varianten af genet bevirker, at kroppen ikke kan producere tilstrækkelige mængder af alfa-galaktosidase A, som nedbryder glykolipider, såsom globotriaosylceramider (Gb3), som derfor vil 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 og symptomerne optræder typisk over 10 år senere end hos mænd.

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. Da sygdommen er progressiv, vil organinvolveringen og dermed også symptombyrden stige med alderen. Patienternes livskvalitet påvirkes ligeledes af symptombyrden.

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. Der findes ingen kurativ behandling af Fabrys sygdom, så formålet med den nuværende behandling er at bremse sygdomsprogression.

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.

Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler

Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler er baseret på en samlet gennemgang af lægemidlernes effekt og sikkerhed og andre overvejelser om valg mellem lægemidlerne.

Patienter med Fabrys sygdom med en targeterbar mutation

Anvend
Medicinrådet vurderer, jf. Tabel 1, at der for de tre lægemidler angivet under ”anvend” ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på deres effekt og sikkerhed og de er derfor betragtet som ligestillede, som mulige førstevalgspræparater til behandling af patienter med Fabrys sygdom, der har en targeterbar mutation.

Efterlevelsesprocenten er sat til 70 %. Procentsatsen rummer, at complianceproblemer eller vanskeligheder ved intravenøs adgang kan have betydning ved valg mellem lægemidlerne.

Overvej
Medicinrådet vurderer, at agalsidase alfa angivet under ”overvej” ikke er at betragte som klinisk ligestillet med de lægemidler, som er angivet under ”anvend”, da effekten af dette ikke vurderes at være lige så god. Medicinrådet anbefaler derfor kun at anvende agalsidase alfa, hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede præparater under ”anvend”.

Tabel 1. Medicinrådets indplacering af lægemidler til patienter med Fabrys sygdom med en targeterbar mutation

	Lægemiddel	Administration og dosis
Anvend til 70 % af populationen*	Agalsidase beta	I.v. 1 mg/kg legemsvægt hver 2. uge.
	Migalastat	P.o. 1 kapsel hver 2. dag på samme klokkeslæt og i fastende tilstand minimum 2 timer før og efter administration.
	Pegunigalsidase alfa	I.v. 1 mg/kg legemsvægt hver 2. uge.
Overvej	Agalsidase alfa	I.v. 0,2 mg/kg legemsvægt hver 2. uge.
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

* Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Patienter med Fabrys sygdom uden en targeterbar mutation

Anvend

Medicinrådet vurderer, jf. Tabel 2, at der for de to lægemidler angivet under "anvend" ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på deres effekt og sikkerhed, og de er derfor betragtet som ligestillede, som mulige førstevalgspræparater til behandling af patienter med Fabrys sygdom, der ikke har en targeterbar mutation.

Efterlevelsesprocenten er sat til 90 %, da der er marginal forskel på virkningsprofil og administrationsveje for de to lægemidler.

Tabel 2. Medicinrådets indplacering af lægemidler til patienter med Fabrys sygdom uden en targeterbar mutation

	Lægemiddel	Administration og dosis
Anvend til 90 % af populationen*	Agalsidase beta	I.v. 1 mg/kg legemsvægt hver 2. uge.
	Pegunigalsidase alfa	I.v. 1 mg/kg legemsvægt hver 2. uge.
Overvej	Agalsidase alfa	I.v. 0,2 mg/kg legemsvægt hver 2. uge.
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

* Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationenteMedinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

Overvej
Medicinrådet vurderer, at agalsidase alfa angivet under "overvej" ikke er at betragte som klinisk ligestillet med de lægemidler, som er angivet under "anvend", da effekten af dette ikke vurderes at være lige så god. Medicinrådet anbefaler derfor kun at anvende agalsidase alfa, hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede præparater under "anvend".

Baggrund for den samlede vurdering af lægemidler

Evidensgrundlaget
Evidensgennemgangen inkluderer 7 randomiserede studier. Evidensgennemgangen er baseret på naive sammenligninger af lægemidlernes effekt og sikkerhed, da datagrundlaget er spinkelt og kun er to af de syv RCT-studier, har direkte sammenligning af lægemidler.

For at afklare enzymdosis betydning for effekten er det valgt at supplere gennemgangen af RCT-studier med resultater fra observationelle studier og enkeltarmsstudier af dosisændring og skift mellem behandlinger.

For de randomiserede studier vurderes risikoen for bias at være høj i tre studier og moderat i fire studier. Resultaterne skal derfor tolkes med forbehold. Medicinrådet vurderer, de observationelle studier er behæftet med stor risiko for bias.

Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne
De kritisk effektmål, som har været inddraget i vurdering af lægemidlerne, er ændring i nyrefunktion og sygdomsalvorlighed og -progression (Mainz Severity Score Index). Øvrige effektmål, som også har været inddraget i vurderingen af lægemidlerne, er plasma-lyso-Gb3 (biomarkør), ventrikelhypertrofi, livskvalitet og bivirkninger. Det var ingen data på det kritiske effektmål overlevelse.

Andre overvejelser
For en mere detaljeret beskrivelse se afsnit: 4.3: *Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler* i evidensgennemgangen version 1.0.

Dosis af enzym i ERT

Der er forskel på mængden af enzym i de tre ERT'er og en række observationelle og enkeltarmstudier gennemgået i evidensgennemgangen 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 sygdomsforværing går langsommere, når de skiftes til fra lavdosis enzym til højdosis enzym. Litteraturen på området understøtter fagudvalgets kliniske vurdering at, at enzymdosis har en væsentlig og klinisk relevant betydning for effekt af behandlingen.

Patientværdier og -præferencer

De tilgængelige behandlinger er alle forbundet med besvær og et væsentligt tidsforbrug for patienterne. Det vigtigste for Fabry patienter er at få en effektiv behandling med færrest mulige bivirkninger, hvor særligt neuropatiske og gastrointestinale smerter påvirke dagligdagen, hvis de ikke er i effektiv behandling. Patientpræferencer, kan tages i betragtning ved valg af behandling fx kan nogle patienter have en præference for oral administration, mens fasteregler i forbindelse med migalastat kan være en barriere for andre. Blandt ERT'erne er der forskel i infusionstider hvor agalsidase alfa har den korteste infusionstid på ca. 60 min, hvor agalsidase beta og pegunigalsidase alfa har vedligeholdelsesinfusioner på ca. 90 min.

Efterlevelsesprocenten i indplaceringen af lægemidler giver mulighed for, at der kan tages individuelle hensyn til ovennævnte.

Øvrige forhold vedrørende behandlingen

For en mere detaljeret beskrivelse se afsnit 5: *Øvrige forhold* i evidensgennemgangen version 1.0.

Kriterier for opstart af behandling
Drenge med klassisk type med klassisk mutation og smerter opstarter behandling allerede fra 8-12-års alderen.

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.

Skift mellem præparater
Fabrys sygdom er langsomt fremadskridende, og det kræver derfor ofte et år for det er muligt at evaluere effekten på af en behandling. 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.

Skift ved bivirkninger kan i sjældne tilfælde komme på tale fx ved infusionsrelaterede reaktioner eller udvikling af antistoffer (ADA) i kombination med manglende effekt.

Ved ændring af priser og nyt rekommanderet førstevalg, anbefaler Medicinrådet at skifte så mange patienter som muligt til det billigste lægemiddel i 'anvend'. Skift er forbundet med omfattende ekstraundersøgelser og monitorering og Medicinrådet er opmærksomme på, at skift kan medføre væsentlige gener for patienter og udfordringer for sygehusenes ressourcer og kapacitet. Skift skal derfor kun udføres, hvis besparelserne som minimum opvejer omkostninger og ulemper for patient og sygehus.

Kriterier for dosisjustering
Medicinrådet anbefaler ikke, at dosis øges til højere niveauer end angivet i EMA's indikationer. Medicinrådet anbefaler ikke dosisreduktion af ERT eller længere interval mellem infusioner, da studier og klinisk erfaring har indikeret, at dosisreduktion medfører hurtigere sygdomsprogression.

Monitorering af behandling
I Danmark monitoreres alle Fabry-patienter på Rigshospitalet, hvor de får lavet en årlige status som omfatter måling af plasma-lyso-Gb3, nyrefunktion, kardiologisk kontrol, spørgeskema vedr. symptomer, livskvalitet mv.

Kriterier for seponering

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

Seponering anbefales ved:

- Manglende respons på mere end 50 % af infusioner
- Ikke regelmæssigt fremmøde (i henhold til retningslinjer)
- Vedvarende livstruende eller alvorlige infusionsreaktioner, der ikke reagerer på profylakse, f.eks. anafylaksi

  Patientanmodning om at stoppe

Seponering skal overvejes ved slutstadie nyresygdom, uden mulighed for nyretransplantation kombineret med avanceret hjertesvigt (NYHA klasse IV)

Seponering kan overvejes ved slutstadie Fabrys sygdom eller andre komorbiditeter med en forventet levetid på < 1 år, slutstadie nyresygdom, kognitiv tilbagegang eller ved manglende respons i 1 år, når den eneste indikation for behandling er neuropatisk smerte under maksimal støttende pleje (gælder ikke for klassiske mandlige patienter).

Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de inkluderede lægemidler i både 'anvend' og 'overvej' med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode. Da der ikke er forskel i dosis for de to kliniske spørgsmål, angives de samlet i én tabel.

Perioden for sammenligningen er fastlagt til 1 års behandling. Tidsperioden er valgt, da behandlingen som udgangspunkt er livslang og da perioden omfatter omkostninger forbundet med opstart og vedligeholdelse af behandling,

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af tabellen nedenfor:

Tabel 3. Klinisk sammenligningsgrundlag for patienter med Fabrys sygdom. Sammenligningsperioden er 1 år.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Mængde
Agalsidase alfa	0,2 mg/kg legemsvægt hver 2. uge.	111,4 hætteglas á 3,5 mg I alt 390 mg
Agalsidase beta	1 mg/kg legemsvægt hver 2. uge.	55,7 hætteglas á 35 mg / 390 hætteglas á 5 mg I alt 1950 mg
Pegunigalsidase alfa	1 mg/kg legemsvægt hver 2. uge.	97,5 hætteglas á 20 mg / 390 hætteglas á 5 mg I alt 1950 mg
Migalastat*	1 kapsel hver 2. dag på samme klokkeslæt og i fastende tilstand minimum 2 timer før og efter administration.	182 kapsler á 123 mg I alt 22.386 mg

Note: Gennemsnitsvægt for en patient er 75 kg.
*Migalastat har kun indikation til Fabry-patienter med en behandlelig mutation

Omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation

På baggrund af det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet udarbejdet en omkostningsanalyse, der belyser de behandlingsrelaterede omkostninger mellem de ligestillede lægemidler. Omkostningsanalysen udgør sammen med lægemiddelpriserne grundlaget for lægemiddelrekommandationen, hvor de ligestillede lægemidler rangeres efter totalomkostninger (behandlingsrelaterede omkostninger + lægemiddelomkostninger).

Medicinrådet kan også beslutte på baggrund af udbuddet og de konkrete lægemiddelomkostninger, at et eller flere lægemidler, som er inkluderet i behandlingsvejledningen, ikke skal indgå i lægemiddelrekommandationen, hvis totalomkostningerne vurderes at være for høje i forhold til andre ligestillede lægemidler eller i forhold til dokumenteret effekt. Dette er bl.a. relevant for lægemidler, som ikke allerede er anbefalet af Medicinrådet til den relevante indikation.

Medicinrådet kan også undlade at udarbejde en lægemiddelrekommandation, hvis prisniveauet for et sygdomsområde generelt er for højt.

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	14. september 2026	Tilføjelse af afsnit vedr. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.
1.0	18. december 2024	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådet

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk