

Medicinrådets anbefaling vedr. pegunigalsidase alfa til behandling af Fabrys sygdom

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. januar 2024

Ikrafttrædelsesdato 24. januar 2024

Dokumentnummer 184324

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Pegunigalsidase alfa (Elfabrio)

Indikation Elfabrio er indiceret til langvarig enzymsubstitutionsbehandling hos voksne patienter med en bekræftet diagnose på Fabrys sygdom (mangel på alfa-galactosidase).

Lægemiddelfirma Chiesi Farmaceutici S.p.A

ATC-kode A16AB20

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 18. november 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 12. juni 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 8. december 2023

Rådets anbefaling 24. januar 2024

Sagsbehandlingstid 32 uger og 2 dage (226 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende medfødte stofskiftesygdomme



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** pegunigalsidase alfa til voksne patienter (≥ 18 år) med Fabrys sygdom. Patienter med Fabrys sygdom har nedsat aktivitet af et enzym, som fører til, at bestemte fedtstoffer ikke kan nedbrydes og derfor ophobes i væv og organer.

Pegunigalsidase alfa er en enzymerstatningsterapi, som erstatter det enzym, patienterne helt eller delvist mangler. For langt de fleste patienter er den nuværende behandling agalsidase beta, som også er en enzymerstatningsterapi.

Medicinerådet vurderer, at effekten af pegunigalsidase alfa er sammenlignelig med effekten af agalsidase beta vurderet på patienternes tab af nyrefunktion, reduktion i biomarkøren plasma lyso-Gb3 og forbedring i helbredsrelateret livskvalitet. Bivirkningerne ved de to behandlinger er ligeledes sammenlignelige.

Pegunigalsidase alfa er ligesom den nuværende behandling prissat urimeligt højt, og Medicinerådet kan derfor ikke anbefale behandlingen til den nuværende pris. I stedet opfordrer Medicinerådet lægemiddelvirksomheden til at vende tilbage med en mere rimelig pris.

For at skabe priskonkurrence på området for enzymerstatningsterapier, hvor lægemidlerne på nuværende tidspunkt er prissat uforholdsmæssigt højt, har Medicinerådet besluttet at udarbejde en behandlingsvejledning for enzymerstatningsterapier, hvori behandling af Fabrys sygdom også vil indgå.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet pegunigalsidase alfa til behandling af patienter med Fabrys sygdom.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Chiesi.

Fabrys sygdom

Fabrys sygdom er en sjælden arvelig sygdom, som skyldes en defekt i galactosidase alfa (GLA)-genet på X-kromosomet. Mænd er typisk hårdere ramt end kvinder som følge af den X-bundne arvegang.

Genfejlen bevirker, at kroppen ikke kan producere tilstrækkelige mængder af enzymet alfa-galactosidase A, som har til formål at nedbryde og udskille fedtstoffet globotriaosylceramid (GL-3). GL-3 ophobes derfor i kroppen og kan medføre skade på væv og organer. Symptomerne afhænger af sygdommens sværhedsgrad. Almindelige symptomer omfatter fx nervesmerter, træthed, bryst smerter, mave-tarm-symptomer og manglende sveddannelse. Med tiden kan ophobning af GL-3 føre til organskade som nyresvigt, hjertesvigt, svigtende lungefunktion og slagtilfælde.

Den forventede levealder for patienter med Fabrys sygdom afhænger af sygdommens sværhedsgrad. I Danmark findes der ca. 110 patienter diagnosticeret med Fabrys sygdom, hvoraf ca. halvdelen får behandling med enzymerstatningsterapi. Alle patienter er tilknyttet Rigshospitalet.

Nuværende behandling i Danmark

Siden 2001 har patienter med Fabrys sygdom kunnet få behandling, som erstatter det manglende enzym (enzymerstatningsterapi) og derved øger det enzymatiske aktivitetsniveau.

Der findes to enzymerstatningsterapier; agalsidase alfa og agalsidase beta, og lægemidlet migalastat, som alle har til formål at bremse sygdomsprogression og lindre patienternes symptomer. Enzymerstatningsterapierne gives intravenøst hver 2. uge og er livsvarige behandlinger.

Migalastat er en tabletbehandling, som gives hver 2. dag. Det stabiliserer ustabile former af det enzym, patienterne mangler. Migalastat er målrettet patienter med særlige mutationer, som mellem 35 og 50 % af patienterne har.

Der er sparsom evidens forbundet med nuværende behandlingers sammenlignelighed. Migalastat er kun effektivt, hvis det anvendes til patienter med egnede mutationer til lægemidlet, og erfaringen er, at det i disse situationer er ligeværdigt med enzymerstatningsterapierne agalsidase alfa og beta. I dansk klinisk praksis er agalsidase beta den mest anvendte behandling.



Pegunigalsidase alfa

Pegunigalsidase alfa er en ny enzymerstatningsterapi, som er godkendt til patienter fra 18 år med Fabrys sygdom.

Pegunigalsidase alfa administreres intravenøst hver 2. uge.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af pegunigalsidase alfa er baseret på fase III-studiet BALANCE. BALANCE var et dobbeltblindet randomiseret studie, der sammenlignede 2 års behandling med pegunigalsidase alfa med agalsidase beta. Det inkluderede 77 patienter, som tidligere var behandlet med agalsidase beta i mindst et år. Derudover skulle patienterne have nedsat nyrefunktion.

Studiets resultater viste ingen forskel i nyrefunktion mellem de to behandlinger efter 2 år (målt ved eGFR slope/hældning), som for begge grupper faldt med $> 2 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{år}$ (median). Ændring fra baseline til måned 24 for biomarkøren plasma lyso-gb3, der viser, hvor meget GL3 mindskes i kroppen, viste en statistisk signifikant forskel på fald i koncentrationen til fordel for agalsidase beta. Medicinrådet vurderer dog, at det kan være udtryk for naturlig variation, som ikke bør tillægges væsentlig klinisk betydning. Sværhedsgrad af sygdommen målt ved spørgeskemaet Mainz Severity Score Index (MSSI) viste ingen signifikant statistisk forskel. Der var heller ingen statistisk signifikant forskel i helbredsrelateret livskvalitet (målt med EQ-5D-5L).

Bivirkningerne var generelt milde og håndterbare og sammenlignelige mellem de to behandlinger. De hyppigste bivirkninger ved pegunigalsidase alfa var bl.a. forkølelse (nasopharyngitis), hovedpine og diarré, mens de for agalsidase beta var diarré, hovedpine og rygmerter. Ca. 30 % af de patienter, som blev behandlet med pegunigalsidase alfa, havde allerede antistoffer mod behandlingen ved baseline. Dette kan skyldes, at patienterne i forbindelse med behandling med andre enzymerstatningsterapier har dannet antistoffer, som også reagerer på pegunigalsidase alfa (krydsreaktivitet). Pegunigalsidase alfa viste reduceret immunogenicitet, hvilket er relevant ift. overvejelser vedr. skifte mellem enzymerstatningsterapier, da antistoffer reducerer effekten af enzymerstatningsterapier.

Datagrundlaget er ikke tilstrækkeligt til at belyse langtidseffekterne. Effektmålene er alle surrogate, og effekten skal tolkes med forsigtighed, da studieperioden var kort relativt til sygdommens udvikling. Derudover skal effekterne tolkes med forsigtighed som følge af, at populationen i BALANCE var heterogen.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en omkostningsminimeringsanalyse, der estimerer forskellen i omkostninger ved behandling med pegunigalsidase alfa sammenlignet med agalsidase beta. I tillæg til hovedanalysen præsenteres en analyse, der sammenligner pegunigalsidase alfa med *ingen aktiv behandling*, da agalsidase beta ikke tidligere er vurderet af Medicinrådet. Det vides derfor ikke, om nuværende standardbehandling er omkostningseffektiv.



Sammenligning med agalsidase beta

I Medicinrådets hovedanalyse sammenlignes lægemiddelomkostningerne for et års behandling med hhv. pegunigalsidase alfa og agalsidase beta, da data fra BALANCE indikerer, at der ikke er klinisk betydende forskelle i effekt eller bivirkninger mellem behandlingsarmene, og samtidig forventes alle andre parametre at være ens for begge behandlingsarme i de efterfølgende behandlingsår.

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres de årlige lægemiddelomkostninger for pegunigalsidase alfa og agalsidase beta at være hhv. ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK pr. patient. Det er en besparelse på ca. [REDACTED] DKK pr. patient pr. år ved at behandle med pegunigalsidase alfa i stedet for agalsidase beta. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. Der er stor usikkerhed om behandlingsvarigheden, men behandling med enzymerstatningsterapi er som udgangspunkt livslang.

Et hætteglas med 5 mg pegunigalsidase alfa forventes først tilgængeligt i Danmark i [REDACTED]. Behandlingen doseres med 1 mg/kg, og det får derfor stor betydning, at 5 mg-hætteglasset bliver tilgængeligt, da der ellers forventes at være et stort spild forbundet med pegunigalsidase alfa for de patienter, hvis vægt afviger betydeligt fra en vægt, der passer med hætteglasstørrelsen på 20 mg. I Medicinrådets hovedanalyse har det ikke betydning, da gennemsnitsvægten i BALANCE (79 kg) ca. passer med, at en administration kræver fire hætteglas (4 x 20 mg). Vejer en patient derimod 85 kg, stiger meromkostningerne pr. patient til ca. [REDACTED] DKK pr. år.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Pegunigalsidase alfa	Agalsidase beta	Forskel
Totale lægemiddelomkostninger (AIP)	1.276.211	1.300.139	-23.929
Totale lægemiddelomkostninger (SAIP)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Sammenligning med ingen aktiv behandling

I tillæg til Medicinrådets hovedanalyse præsenteres en analyse, der sammenligner pegunigalsidase alfa mod *ingen aktiv behandling*, da agalsidase beta ikke tidligere er vurderet af Medicinrådet. Det vides derfor ikke, om nuværende standardbehandling er omkostningseffektiv. I tillægsanalysen estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient at være 10,8 QALY (5,8 leveår), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers analyse overestimerer både overlevelse og den helbredsrelaterede livskvalitet for pegunigalsidase alfa, og ICER'en forventes derfor i praksis at være højere end [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. Medicinrådet bemærker yderligere, at effekten af *ingen aktiv behandling* er baseret på data for mænd med



Fabrys sygdom. Mænd er generelt hårdere ramt af sygdommen end kvinder, og ICER'en ved behandling af kvinder vil formentlig være betydeligt højere.

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet anslår, at der i dag er ca. 38 patienter i behandling med agalsidase beta, hvoraf ca. 21 % af patienterne vil være i behandling med pegunigalsidase alfa i år 5. Hertil forventes, at der årligt vil være en nytilkommen patient. Det antagne markedsoptag medfører budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Enkelte patienter vil formentlig skifte fra agalsidase alfa eller migalastat til pegunigalsidase alfa, men disse indgår ikke i analysen og forventes at have minimal betydning.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	13
1.1	Om vurderingen	13
1.2	Fabrys sygdom	13
1.3	Nuværende behandling	14
1.3.1	De nuværende lægemidlers indbyrdes placering	16
1.4	Pegunigalsidase alfa	17
2.	Effekt og sikkerhed	17
2.1	Litteratursøgning.....	17
2.2	Kliniske studier	18
2.2.1	BALANCE	20
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	21
2.3.1	Population.....	22
2.3.2	Intervention	24
2.3.3	Komparator	24
2.3.4	Effektmål	24
2.4	Sammenligning af effekt	25
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	25
2.4.2	Oversigt over effektestimater	26
2.4.3	Ændring i eGFR slope	26
2.4.4	Ændring i plasma lyso-Gb3-koncentration.....	28
2.4.5	Mainz Severity Score Index (MSSI), ændring fra baseline til uge 104.....	28
2.4.6	EQ-5D-5L – ændring fra baseline til uge 104	29
2.5	Sammenligning af sikkerhed	30
2.5.1	Deskriptiv gennemgang af BALANCE	30
2.5.2	Deskriptiv beskrivelse af produktresuméet	31
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	32
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	33
3.1	Analyseperspektiv	33
3.2	Model	33
3.3	Omkostninger	34
3.3.1	Lægemiddelomkostninger	34
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	35
3.5	Resultater	36
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	36
3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	37
4.	Budgetkonsekvenser	38
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	38



4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	39
5.	Diskussion	40
6.	Referencer	42
7.	Sammensætning af fagudvalg	44
8.	Versionslog	46
9.	Bilag	47
9.1	Bilag A – Studiekarakteristik	47
9.2	Bilag B – subgruppeanalyser	49
9.3	Bilag C – Sundhedsøkonomisk analyse, der sammenligner pegunigalsidase alfa vs. <i>ingen aktiv behandling</i>	50
9.1	Analyseperspektiv.....	50
9.2	Model.....	50
9.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	52
9.4	Omkostninger	52
9.4.1	Lægemiddelomkostninger	53
9.4.2	Administrationsomkostninger	53
9.4.3	Omkostninger til behandling af sygdomsrelaterede komplikationer og palliativ indsats	53
9.5	Resultater.....	54
9.5.1	Resultat af tillægsanalysen	54



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 44.



Begreber og forkortelser

ACEi:	<i>Angiotensin converting enzyme inhibitors</i>
ADA:	<i>Anti-drug antibody</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
ARB:	<i>Angiotensin receptor blocker</i>
BPI:	<i>Short Form Brief Pain Inventory</i>
eGFR:	<i>Estimated glomerular filtration rate</i>
EKG:	Elektrokardiogram
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ERT:	Enzymerstatningsterapi
Gb3:	Globotriaosylceramid
GL-3:	Globotriaosylceramid
GLA:	Galaktosidase alfa
ICER:	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
IRR:	<i>Infusion related reaction</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
IV:	Intravenøs
LVMi:	<i>Left Ventricular Mass index</i>
MSSI	<i>Mainz severity score index</i>
NI:	<i>Non-inferiority</i>
nM:	Nanometer
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår (<i>Quality-adjusted life year</i>)
SAE:	<i>Serious adverse event</i>



- SAIP:** Sygehusapotekernes indkøbspris
- SMD:** *Standardized Mean Difference*
- TEAE:** *Treatment emergent adverse event*
- UPCR:** Urin protein/kreatinin ratio (*Urinary Protein to creatinine ratio*)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet pegunigalsidase alfa til behandling af patienter med Fabrys sygdom.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Chiesi.

Chiesi fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 4. maj 2023.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af Chiesi. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende medfødte stofskiftesygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 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 ellers nedbryder og udskiller glykolipider. Glykolipider såsom globotriaosylceramider (GL-3 og 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 klassificeres i typerne: Klassisk (early-onset) eller non-klassisk (late-onset). Den klassiske type er karakteriseret ved fuldstændig mangel på eller svært reduceret alfa-galactosidase-aktivitet (< 1 % aktivitet af alfa-galaktosidase). Den klassiske type 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 2-10 % 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. Symptomer 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 stige med alderen og deraf også symptombyrden. 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).

Fabry er forbundet med forkortet levetid. I 2001 kom enzymerstatningsterapier (ERT) på markedet, hvilket har ændret på sygdommens prognose. Data fra det internationale Fabry register, som har eksisteret siden 2001 og i 2021 indeholdt oplysninger fra 4.484 patienter med sygdommen behandlet med ERT'en agalsidase alfa, estimerer, at den mediane levealder for mænd behandlet med agalsidase alfa i mindst 5 år er 77 år [3,4]. 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) [5]. Registerdata tyder på, at før ERT kom på markedet var dødsårsagen oftest relateret til nyrsvigt, efter 2001 er den mest almindelige årsag til død kardiovaskulær sygdom. [3].

Diagnosticering kan ofte være svær og tage tid, 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-niveaue og biomarkører (fx lyso-Gb3). Behandlingskriterier er forskellige baseret på køn [6,7]. I Danmark kender man typisk familierne med Fabry og vil derfor vide, om sygdommen er til stede allerede fra spædbarnsalderen. Der findes formentlig også et antal udiagnostiserede patienter med Fabry, som indimellem diagnosticeres. Disse har sandsynligvis non-klassisk sygdom og er derfor typisk ældre patienter uden stor symptombyrde. Der diagnosticeres ca. 1-2 nye patienter hvert år (alle aldersgrupper).

Der findes omkring 110 patienter diagnosticeret med Fabry i Danmark, heraf er ca. 5 patienter under 18 år. Af de 110 patienter er 57 (51,8 %) af patienterne i behandling (heraf er 2 under 18 år). Behandlingsansvaret ligger på Rigshospitalet, hvor behandling også opstartes, og patienterne følges. Voksne patienter følges på Afdeling for Hormon- og Stofskiftesygdomme. Hvis behandlingerne går godt, kan behandlingen varetages på lokale sygehuse eller som hjemmeinfusioner.

1.3 Nuværende behandling

Nuværende behandling til Fabry har til formål at bremse sygdomsprogression. Behandlingen er som udgangspunkt livslang, og det er vigtigt at starte behandlingen i tide for at undgå sygdomsprogression – det gælder især for drenge med klassisk type [3,7]. 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 effekt. Der findes tre nuværende lægemiddelbehandlinger, som består af to ERT'er; agalsidase alfa og agalsidase beta samt lægemidlet migalastat. Valget af behandling afhænger af mutationstype, antistoffer og patientpræferencer. I dansk klinisk praksis følger man europæiske guidelines [6] ift. opstart og seponering af behandling. Opstart af behandling er afhængig af køn og type (dvs. klassisk vs. non-klassisk).

ERT er den mest anvendte behandling til Fabry og anses for værende *'the golden standard'*. Ved enzymerstatning etableres et enzymatisk aktivitetsniveau. Agalsidase alfa



og agalsidase beta har begge været på markedet siden 2001. Det forventes, at man vil se et mindre svært sygdomsbillede for de generationer, som er født, efter at ERT blev tilgængeligt, end dem, som er født før, da man har kunnet sætte ind med behandling i tide.

Agalsidase alfa og agalsidase beta erstatter hhv. enzymerne agalsidase alfa eller beta, som Fabry-patienter mangler. Agalsidase alfa er indiceret til patienter med Fabrys sygdom ≥ 6 år, mens agalsidase beta kan gives fra ≥ 8 år. Agalsidase alfa administreres intravenøst i den anbefalede dosis af 0,2 mg/kg hver 2. uge. Agalsidase beta administreres intravenøst i den anbefalede dosis af 1 mg/kg én gang hver 2. uge. Da der er størst enzymindhold i agalsidase beta, er infusionstiden væsentligt længere for dette lægemiddel sammenlignet med agalsidase alfa (minimum 2 timer vs. 40 minutter) [8,9].

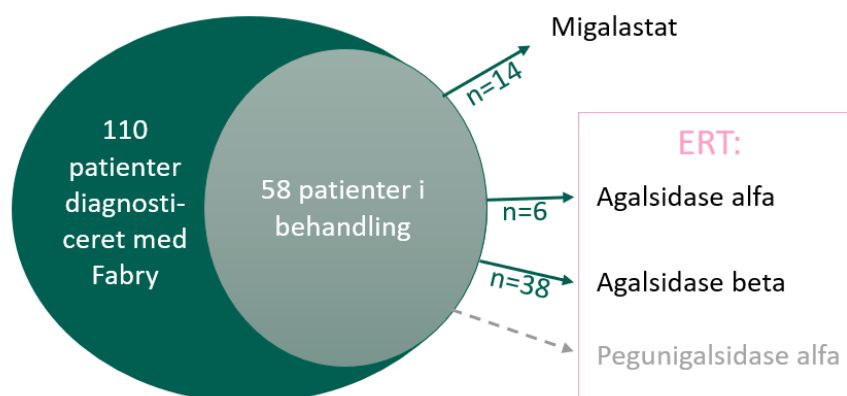
Trods vedvarende behandling kan patienterne stadig opleve symptomer og langtidskomplikationer, som følge af insufficiente enzymniveauer mellem infusionerne og antistoffer (ADA) mod behandlingerne, som kan påvirke ERT'ernes effekt. Antistofrespons er ofte et problem, især hos patienter med klassisk type. Derudover kan der også forekomme antistof-krydsreaktion hos patienter, som skifter behandling [7]. Infusionsrelaterede reaktioner (IRR) kan også forekomme, hvorfor præmedicinering og forlængede infusionstider er almindeligt. Forekomsten af IRR og sværhedsgraden heraf kan være associeret med tilstedeværelsen af ADA [8].

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

Migalastat administreres som en tabletbehandling hver 2. dag på samme tidspunkt af døgnet. Der må ikke indtages føde mindst 2 timer før og 2 timer efter administration. Som følge af denne restriktion foretrækker nogle af de patienter, der kunne behandles med migalastat, at få behandling med ERT i stedet. Enzymerstatningsterapierne og migalastat kan ikke kombineres.

Ingen af de nuværende behandlingsmuligheder har før været vurderet i Medicinrådet. Figur 1 giver et overblik over nuværende behandlinger, samt hvordan pegunigalsidase alfa placerer sig i forhold hertil. 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 tvunget til at skifte fra agalsidase beta til agalsidase alfa, da agalsidase beta i en periode ikke kunne produceres af tekniske årsager. Migalastat kan især være relevant for de patienter, som oplever antistoffer mod ERT og yderligere har egnede mutationer ift. behandlingen.

For Fabry-patienter kan behandlingen fylde meget i hverdagen og have en negativ påvirkning på livskvaliteten, selvom behandlingen afhjælper symptomerne. Det skyldes, at 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.



Figur 1. Nuværende behandling og pegunigalsidase alfas placering

1.3.1 De nuværende lægemidlers indbyrdes placering

Der findes sparsom evidens vedr. sammenligneligheden af nuværende ERT'er. Agalsidase alfa og beta er forsøgt direkte sammenlignet i et randomiseret klinisk kontrolleret forsøg med 34 deltagere [10]. I studiet blev lægemidlerne dog administreret i samme dosis, dvs. 0,2 mg/kg hver 2. uge, hvilket for agalsidase beta er lavere end den godkendte og anvendte dosis (1 mg/kg hver 2. uge). Derfor er sammenligningen ikke brugbar til at kunne vurdere de to lægemidler direkte. Et retrospektivt studie fra 2018 konkluderede, at der ikke var effektforskel mellem de to ERT'er [11]. Studiet inkluderede data fra engelske, hollandske, tyske og canadiske patienter, hvoraf 248 modtog agalsidase alfa, og 139 modtog agalsidase beta. Median opfølgningstid var 4,9 år (0,8-14,4). Når resultaterne blev stratificeret på køn og fænotype og justeret for alder ved initiering af ERT og baseline eGFR (estimeret glomerulær filtration), var der ingen effektforskel mellem de to ERT'er.

Migalastat har vist varierende resultater i randomiserede kliniske studier mod placebo, hvor lægemidlets effekt også varierer, afhængigt af hvilken mutation der er tale om [7]. Studier har forsøgt at undersøge effektforskellen mellem migalastat og ERT og har ikke kunnet påvise signifikante forskelle [12]. Det er dog svært at sammenligne pga. usikkerheden om, hvilke mutationer der er targeterbare for migalastat. Derudover er der endnu ikke samme mængde data for migalastat sammenlignet med ERT'erne, da det er et nyere lægemiddel. I dansk klinisk praksis ses migalastat som et ligeværdigt behandlingsalternativ til ERT hos patienter med targeterbare mutationer.

Overordnet findes der ikke gode randomiserede studier til at vurdere effekten af de nuværende behandlinger. De studier, der findes, er forbundet med mange usikkerheder og er svære at sammenligne, bl.a. som følge af små patientpopulationer og forskellige inklusionskriterier. Det er Medicinrådets vurdering, at der intet konklusivt findes på området, men at man i klinisk praksis foretrækker agalsidase beta. Har patienten klassisk type med targeterbare mutationer, er de tre lægemidler sandsynligvis lige effektive.



1.4 Pegunigalsidase alfa

Pegunigalsidase alfa med handelsnavnet Elfabrio blev den 4. maj 2023 markedsføringsgodkendt af EMA til voksne ≥ 18 år med Fabrys sygdom.

Pegunigalsidase alfa er en ny ERT. Det er en pegyleret, kemisk modificeret form af enzymet alfa-galaktosidase A, dvs. at det erstatter enzymet alfa-galaktosidase A. Det bliver fremstillet på baggrund af plantecelleekspresion, som er et alternativ til dyrecelle-baserede fremstillingsteknologier (hvilket agalsidase beta og alfa er). Lægemidlet kan både anvendes til patienter, som er behandlingsnaive, og til patienter, som er erfarne med nuværende ERT eller migalastat.

Pegunigalsidase alfa doseres intravenøst med 1 mg/kg hver 2. uge.

Hjemmeadministration kan være relevant hos patienter, som tolererer behandlingen godt. Den første infusion med pegunigalsidase alfa må ikke tage mindre end 3 timer, og efterfølgende infusioner skal være af minimum 1,5 timers varighed. Efter infusion skal patienten observeres for IRR i mindst 2 timer.

Præmedicinering med antihistaminer og/eller kortikosteroider forud for infusion kan være nødvendigt, hvis patienten tidligere har oplevet hypersensitivitet mod lægemidlet eller andre nuværende ERT-behandlinger [13]. Det anbefales, at patienter, der modtager præmedicinering med antihistaminer og/eller kortikosteroid, fortsætter dette ved skift af behandling og evaluerer, om det skal opretholdes efter kendt tolerabilitet [13].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har indsendt data fra fem forskellige studier (BALANCE, BRIDGE, BRIGHT og to fase I/II-studier) vedr. pegunigalsidase alfa, men lægger vægt på BALANCE, da det indeholder en direkte sammenligning med agalsidase beta. Populationerne i BRIGHT og BRIDGE anvendes ikke, da de begge ikke indeholder nogen komparator, og BRIGHT anvendte en anden dosering af pegunigalsidase alfa end den godkendte dosering.



2.2 Kliniske studier

Ansøger har indsendt data på følgende studier. De beskrives yderligere under Tabel 1.

Tabel 1. Studieoversigt

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
BALANCE [NCT02795676]	Fabry-patienter ≥ 18 år med forringet nyrefunktion trods behandling med agalsidase beta i mindst 1 år. Patienterne skulle have eGFR 40-120 ml/min/1,73 m ² CKD-EPI. ITT N=77 Safety-population N=77	Pegunigalsidase alfa	Agalsidase beta	Primære: demonstrere non-inferioritet i median årlig ændring (slope) i eGFR. Sekundære: eGFR, LVMi, plasma Gb3, plasma lyso-Gb3, urin lyso-Gb3, UPCR, frekvens af smertestillende medicin, udøvelsetolerance test, spørgeskemaerne; BPI, MSSI og EQ-5D-5L, sikkerhed (sværhedsgrad, frekvens af TEAEs), laboratory abnormalities, EKG-ændring fra baseline.	Der indgår ikke effekt mål i den sundhedsøkonomiske analyse, da analysen er en omkostningsminimeringsanalyse. BALANCE bruges som dokumentation for, at der ikke er effekt- eller sikkerhedsmæssige forskelle mellem pegunigalsidase alfa og agalsidase beta.
BRIDGE [NCT03018730]	Fabry-patienter ≥ 18 år, tidligere behandlet med agalsidase alfa i mindst 2 år. Patienterne skulle være symptomatiske og have en eGFR på ≥ 40 ml/min/1,73 m ² CKD-EPI. Safety population N=22 Per protocol population N=20	Pegunigalsidase alfa	Ingen komparator. Studiet er et overkrydsningsstudie, hvor patienterne fik agalsidase alfa, før de overkrydsede til pegunigalsidase alfa.	Primære: safety og tolerabilitet af pegunigalsidase alfa i ERT-erfarne patienter, hvilket inkluderede ændringer fra baseline i laboratorie test, EKG, TEAEs, behov for præmedicinering. Sekundære: eGFR, LVMi, plasma lyso-Gb3, plasma Gb3, frekvens af smertestillende medicin, udøvelsetolerance-test, spørgeskemaerne; BPI, MSSI og EQ-5D-5L.	Anvendes ikke.



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
BRIGHT [NCT03180840]	Fabry-patienter ≥ 18 år, tidligere behandlet med enten agalsidase alfa eller agalsidase beta i mindst 3 år. Patienterne skulle have en nyrefunktion (eGFR) på mindst 30 ml/min/1,73 m ² . Safety population N=30 Per protocol population N=29	Pegunigalsidase alfa	Ingen komparator. Studiet er et overkrydsningsstudie, hvor patienterne enten fik agalsidase alfa eller beta, før de overkrydsede til pegunigalsidase alfa.	Ændringer fra baseline i laboratorie test, EKG, TEAEs, behov for præmedicinering. Sekundære: eGFR, LVMi, plasma lyso-Gb3, plasma Gb3, frekvens af smertestillende medicin, exercise tolerance test, spørgeskemaerne; BPI, MSSI og EQ-5D-5L.	Anvendes ikke.
PB-102-F01 PB-102-F02 [NCT01678898] PB-102-F03 [NCT01981720]	ERT-naive eller patienter som ikke havde modtaget en ERT-behandling i mindst 6 måneder. PB-102-F01, PB-102-F02 ITT=19 PB-102-F03 ITT=15	Pegunigalsidase alfa	Ingen.	Primære effektmål: PB-102-F01 og – F02: Uønskede hændelser PB-102-F03: TEAE, plasma lyso-Gb3, eGFR.	Anvendes ikke.

Forkortelser: BPI: *Short Form Brief Pain inventory*, eGFR: *Estimated Glomerular Filtration*, EKG: *Elektrokardiografi*, ITT: *Intention-to-treat*, LVMi: *Left Ventricular Mass index*, MSSI: *Mainz severity score index*, TEAE: *Treatment Emergent Adverse Events*, UPCR: *Urin protein/kreatinin ratio*.

Der pågår to opfølgingsstudier af BALANCE, BRIDGE og BRIGHT (PB-102-F60 og PB-102-F51), som forventes afsluttet i 2024 og 2026. De har til formål at undersøge langtidssikkerhed, effekt og tolerabilitet af pegunigalsidase alfa i en dosis af hhv. 1 mg/kg hver 2. uge og 2 mg/kg hver 4. uge.

I Bilag A ses studiekarakteristika for studierne beskrevet i Tabel 1.



2.2.1 BALANCE

BALANCE er et randomiseret, dobbeltblindet, non-inferioritets fase III-studie. Studiet undersøgte effekt og sikkerhed af pegunigalsidase alfa sammenlignet med agalsidase beta i patienter ≥ 18 år med Fabry. Studiet inkluderede 78 patienter, som blev randomiseret 2:1, dvs. 53 patienter blev randomiseret til pegunigalsidase alfa, og 25 blev randomiseret til agalsidase beta. Dog udgik én patient i pegunigalsidase alfa-armen inden første dosis, dvs. at *intention-to-treat* (ITT) og safety-populationen i alt bestod af 77 patienter (52 fik pegunigalsidase alfa, og 25 fik agalsidase beta).

Patienterne skulle have en nyrefunktion (målt i eGFR¹) på $\geq 40 - \leq 120$ ml/min/1,73 m² og have oplevet en forringelse i form af et årligt fald i nyrefunktionen på mere end 2 ml/min/1,73 m²/år. Patienterne skulle have modtaget agalsidase beta i mindst 1 år i forvejen (med en stabil dosis i mindst 6 måneder op til indrullering i studiet).

Begge lægemidler blev givet i en dosis på 1 mg/kg IV hver 2. uge i 24 måneder (104 uger). Herefter havde patienterne mulighed for at deltage i et opfølgingsstudie (PB-102-F60), hvor de patienter, som fik pegunigalsidase alfa, skulle blive på behandlingen, mens de patienter, som fik agalsidase beta, skulle skifte over.

Det primære effektmål var at demonstrere non-inferioritet i relation til det mediane årlige fald (slope) i eGFR². Non-inferioritets (NI-) margin var defineret som -3,0 ml/min/1,72 m²/år.

Sekundære effektmål inkluderede absolut ændring fra baseline; i eGFR, LVMi (g/m²), plasma lyso-Gb3, brug af smertestillende medicin, stress-test (udøvelsetolerance), EQ-5D-5L, *Mainz severity score index* (MSSI) og *Short Form Brief Pain Inventory* (BPI). Derudover sikkerhedsdata, bl.a. frekvens, sværhedsgrad og varighed af *treatment emergent adverse events* (TEAEs), IRR, og forekomsten af ADA.

Subgruppeanalyser blev lavet, hvis hver gruppe bestod af mindst 10 patienter (begge arme inkl.). Relevante subgruppeanalyser var bl.a. baseret på køn, ADA-status, sygdomsklassificering, baseline eGFR og UPCR-kategori.

¹ Nyrefunktionen klassificeres ved hjælp af eGFR: Normal ≥ 90 ml/min/1,73 m². Let nedsat 60-89 ml/min/1,73 m². Let/moderat nedsat 45-59 ml/min/1,73 m². Moderat/strækt nedsat 40-44 ml/min/1,73 m². Strækt nedsat 15-29 ml/min/1,72 m². Terminalt nyresvigt < 15 ml/min/1,72 m². [22]

² Beregnet ved 2009 CKD-EPI-beregning, som anvender serum kreatinin, alder, race og køn til at beregne eGFR hos voksne.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Table 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter \geq 18 år med Fabrys sygdom	Populationen stemmer overens med de patienter, man vil behandle i dansk klinisk praksis.	Samme som i den kliniske vurdering.
Intervention	Pegunigalsidase alfa 1 mg/kg hver 2. uge	Dosis svarer til den godkendte dosis i EMA. Det forventes at være samme dosis, som vil blive anvendt i dansk klinisk praksis.	Samme som i den kliniske vurdering.
Komparator	Agalsidase beta 1 mg/kg hver 2. uge	I dansk klinisk praksis er agalsidase beta det hyppigst anvendte lægemiddel til populationen. Der findes dog også patienter, som behandles med agalsidase alfa og migalastat. De omfatter dog en mindre andel, og agalsidase beta antages ikke at være dårligere end agalsidase alfa og migalastat. Dosis af agalsidase beta er den samme, som anvendes i dansk klinisk praksis.	Samme som i den kliniske vurdering. Medicinrådet præsenterer yderligere i afsnit 9.3 en sammenligning, hvor <i>ingen aktiv behandling er komparator</i> , da agalsidase beta ikke tidligere er vurderet af Medicinrådet.
Effektmål	Ændring fra baseline i eGFR slope Ændring fra baseline i eGFR Ændring fra baseline i LVMi Ændring fra baseline i plasma lyso-Gb3 Ændring fra baseline i plasma Gb3 Ændring fra baseline i urin lyso-Gb3 Ændring fra baseline i BPI Ændring fra baseline i MSSI Ændring fra baseline i EQ-5D-5L Frekvens, alvorlighed og type af TEAE	Medicinrådet lægger vægt på effektmålene: eGFR slope Plasma Lyso-Gb3 MSSI EQ-5D-5L TEAE (herunder IRR og ADA)	Medicinrådets hovedanalyse inkluderer kun forskelle i omkostningerne mellem intervention og komparator, da det antages, at der ikke er forskel i effekt. Derfor er effektmålene ikke anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse.



2.3.1 Population

Patienterne i BALANCE var behandlingserfarne, dvs. at der var krav til, at de skulle have været i behandling med agalsidase beta i mindst 1 år inden studiets start. Derudover havde patienterne en nyrefunktion, målt ved eGFR, på i gennemsnit 73,46 og 74,16 mL/min/1,73m² ved baseline for hhv. pegunigalsidase alfa og agalsidase beta.

Baselinekarakteristika fra BALANCE kan ses af Tabel 3.

Tabel 3. Baselinekarakteristika for BALANCE

	Pegunigalsidase alfa, N=52	Agalsidase beta, N=25
Køn, n (%)		
Kvinder	23 (44,2)	7 (28,0)
Mænd	29 (55,8)	18 (72,0)
Alder, median (min, maks.)	44,0 (20, 60)	48,0 (18, 58)
Vægt, median kg		78,89
Etnicitet		
Asiatisk	2 (3,8)	0
Kaukasisk	49 (94,2)	23 (92,0)
Mørk eller afroamerikansk	1 (1,9)	2 (8,0)
Type Fabrys sygdom, n (%)		
Klassisk	27 (51,9)	14 (56,0)
Non-klassisk	25 (48,1)	11 (44,0)
eGFR (mL/min/1,73 m ²)		
Gennemsnit (SD/SE)	■	■
Median (min, maks.)	73,45 (30,2, 125,9)	74,85 (34,1, 107,6)
eGFR kategori (mL/min/1,73 m ²), n (%)		
≤ 60	13 (25,0)	8 (32,0)
60 < og ≤ 90	28 (53,8)	11 (44,0)
> 90	11 (21,2)	6 (24,0)
eGFR slope (mL/min/1,73 m ² /år)		
Gennemsnit (SD)	-8,03 ■	-8,25 ■
Median (min, maks.)	-6,7 (-30,5, 6,3)	-7,84 (-20,3, -2,8)
eGFR slope kategorier (mL/min/1,73 m ² /år), n (%)		
≤ -5	33 (63,5)	20 (80,0)
> -5	19 (36,5)	5 (20,0)
UPCR-kategorier ved baseline, n (%)		
UPCR ≤ 0,5 gr/gr	36 (69,2)	20 (80,0)
0,5 < UPCR < 1 gr/gr	9 (17,3)	2 (8,0)
1 ≥ UPCR gr/gr	7 (13,5)	3 (12,0)
Varighed af sidste agalsidase beta-behandling (måneder)		
Gennemsnit (SD)	■	77,34 (41,25)
Median (min, maks.)	51,53 (12,6, 236,9)	67,84 (27,6, 168,3)



	Pegunigalsidase alfa, N=52	Agalsidase beta, N=25
Brug af præmedicin inden infusion med agalsidase beta ved screening, n (%)		
Ja	■	15 (60,0)
Nej	■	10 (40,0)
Behandling med ACEis eller ARBs, n (%)		
Ja	26 (50,0)	16 (64,0)
Nej	26 (50,0)	9 (36,0)
Baseline immunogenicitet mod agalsidase beta, n (%)		
Positiv	-	8 (32,0)
Negativ	-	17 (69,0)
Baseline immunogenicitet mod pegunigalsidase alfa, n (%)		
Positiv	18 (34,6)	-
Negativ	34 (65,4)	-

Forkortelser: SD; *standard deviation*. SE; *standard error*. UPCR; *urin protein/kreatinin ratio*. ACEi; *angiotensin-converting enzyme inhibitor*. ARB; *angiotensin II receptor bloker*.

Medicinerådets vurdering af population

BALANCE inkluderede behandlingserfarne patienter, hvilket de fleste danske patienter, som kandiderer til pegunigalsidase alfa, er. Medicinerådet antager, at effekten ikke vil være anderledes hos behandlingsnaive patienter.

Medicinerådet bemærker, at der ikke er data for patienter over 60 år i BALANCE, hvilket giver en usikkerhed vedr. effekt og sikkerhed i en ældre population.

Medicinerådet bemærker, at patienterne i BALANCE generelt er mildt ramte af sygdommen bedømt ud fra baseline nyrefunktionen (eGFR), som i gennemsnit ligger lidt over 70 mL/min/1,73 m². Selvom der er flere mænd i agalsidase beta-armen, hvilket potentielt kunne forringe agalsidase beta-armens udgangspunkt, tillægger Medicinerådet det ikke nogen stor betydning, da nyrefunktionen er sammenlignelig mellem armene. Medicinerådet bemærker dog, at patienterne i begge arme ved baseline har oplevet et stort årligt fald i eGFR slope på ca. -8 ml/min/1,73 m²/år, hvilket virker højt i forhold til, at patienterne er i behandling med agalsidase beta, og er et udtryk for hurtigt dalende nyrefunktion.

34,6 % af patienterne havde ved baseline immunogenicitet (antistoffer) mod pegunigalsidase alfa, hvilket kan skyldes krydsreaktion mod tidligere ERT-behandling(er). Andelen af patienter i agalsidase beta-armen, som havde antistoffer mod agalsidase beta, var sammenlignelig (32 %). Ansøger oplyser, at samtlige patienter, som ved baseline havde positive antistoffer mod enten pegunigalsidase alfa eller agalsidase beta, var mænd.

Medicinerådet bemærker, at 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. ARBs og ACE-inhibitorer er lægemidler til at kontrollere hypertension, hvilket kan indikere, at patienterne i agalsidase beta-armen oplever flere komplikationer ved sygdommen end patienterne i pegunigalsidase alfa-armen. Der var



også en højere andel af patienter i agalsidase beta-armen, som ved baseline modtog præmedicinering (som middel mod at undgå IRR), i forhold til pegunigalsidase alfa-armen (hhv. 60 % mod 38 %). Dette kan have betydning for fortolkning af IRR-hændelser i studieperioden.

2.3.2 Intervention

Pegunigalsidase alfa er godkendt i doseringen 1 mg/kg hver 2. uge. Dette var også doseringen, som blev givet i BALANCE.

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosering.

Medicinerådets vurdering af intervention

I dansk klinisk praksis vil pegunigalsidase alfa blive administreret i den godkendte dosis.

2.3.3 Komparator

Der findes tre relevante komparatorer til pegunigalsidase alfa; agalsidase alfa, agalsidase beta og migalastat. Migalastat er dog begrænset til en mindre population med targeterbare mutationer. Ansøger har valgt at anvende agalsidase beta som komparator. Det skyldes, at de fleste danske patienter i dag behandles med denne behandling, og de har et direkte sammenlignende studie mellem pegunigalsidase alfa og agalsidase beta.

I BALANCE blev agalsidase beta administreret i den godkendte dosis af 1 mg/kg hver 2. uge. I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosering.

Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet finder ansøgers valg af komparator relevant, idet det er den hyppigst anvendte behandling i Danmark. Doseringen af agalsidase beta i BALANCE er den samme som i dansk klinisk praksis.

Agalsidase beta er også komparator i Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse.

2.3.4 Effektmål

BALANCE anvendes til at vurdere effekten af pegunigalsidase alfa.

For BALANCE har ansøger indsendt data for:

- Årlig ændring i eGFR slope
- Ændring fra baseline i eGFR
- Ændring fra baseline i UPCR
- Ændring fra baseline i LVMi
- Ændring fra baseline i plasma lyso-Gb3
- Ændring fra baseline i plasma Gb3
- Ændring fra baseline i urin lyso-Gb3



- Ændring fra baseline i BPI
- Ændring fra baseline i MSSl
- Ændring fra baseline i EQ-5D-5L
- Sikkerhed: Frekvens, alvorlighed og type af TEAE, herunder IRR og ADA.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at følgende effektmål kan anses som dækkende for vurderingen:

1) årlig ændring i eGFR slope, 2) ændring fra baseline i plasma lyso-Gb3, 3) ændring fra baseline i MSSl, 4) ændring fra baseline i EQ-5D-5L og 5) sikkerhed.

Medicinrådet vurderer ikke effektmålet LVMI (en hjerte-parameter), da resultaterne er opgjort i subgrupper efter, om patienten havde hypertrofi ved baseline og køn. Dette gør tilsammen grupperne meget små at vurdere effekten på baggrund af.

Vedr. effektmål, som fortæller noget om nyrefunktionen, vælger Medicinrådet kun at rapportere på årlig ændring i eGFR slope. UPCR og den absolutte ændring fra baseline til uge 104 vedr. eGFR inkluderes altså ikke, da eGFR slope er tilstrækkelig.

Plasma lyso-Gb3 vurderes, mens plasma Gb3 og urin lyso-Gb3 fravælges i Medicinrådets gennemgang af effekten. Det skyldes, at effektmålene alle er biomarkører, som anvendes til at sige noget om, hvorvidt behandlingerne formår at mindske fedt-aflejringerne i vævene. Plasma lyso-Gb3 har tidligere vist at være en anvendelig biomarkør til at diagnosticere og monitorere patienter med Fabrys sygdom, hvorfor kun denne anvendes [14].

Vedr. sikkerhed vælger Medicinrådet at supplere sikkerhed fra BALANCE med EMA's produktresumé for pegunigalsidase alfa for at afdække den samlede bivirkningsprofil. Medicinrådet har især fokus på IRR-hændelser og ADA-dannelse.

Medicinrådet vurderer, at det kunne have været relevant at have set på, om svedproduktionen havde ændret sig, da manglende svedtendens giver risiko for overophedning, bl.a. i forhold til at kunne dyrke motion. Derudover er alle effektmål indirekte effektmål vedrørende, om patienten fx undgår alvorlige komplikationer såsom nyresvigt og hjertesvigt.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger anvender det direkte sammenlignende studie BALANCE til at demonstrere pegunigalsidase alfas effekt mod agalsidase beta.



Effektdata præsenteres for ITT-populationen, som bestod af 77 patienter. Heraf modtog 52 pegunigalsidase alfa og 25 agalsidase beta.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet accepterer ansøgers valg af analysemetode. I Tabel 4 er de relevante effektmål opgjort, og derefter er hvert effektmål og dets kliniske betydning gennemgået.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4. Oversigt over effektestimater fra BALANCE

Effektmål	Pegunigalsidase alfa	Agalsidase beta	Resultat
Median ændring i eGFR slope, ml/min/1,73 m ² /år, (95 % CI)	N=51 -2,51 (-3,79; -1,24)	N=25 -2,16 (-3,81; -0,51)	-0,36 (-2,44; 1,73) NI-margin: -3,0
Gennemsnitlig ændring i log plasma lyso Gb3, baseline til uge 104, nM (95 % CI)	XXXX	XXXX	0,26 (0,06; 0,46) ³
Gennemsnitlig ændring i MSS1, fra baseline til uge 104 (95 % CI)	N=52 -2,07 (3,62; -0,52)	N=25 2,04 (-0,24; 4,33)	-4,11 (-6,8; -1,4)
Gennemsnitlig ændring i EQ-5D-5L, fra baseline til uge 104 (95 % CI)	XXXX	XXXX	XXXX

2.4.3 Ændring i eGFR slope

Ændring i eGFR anvendes til at fortælle, om behandlingen formår at bremse nyrefunktionsstab, som ultimativt vil lede til nyresvigt. Effektmålet var det primære i BALANCE.

For pegunigalsidase alfa-armen var den estimerede mediane slope -2,51 ml/min/1,73 m²/år, og for agalsidase beta-armen var resultatet -2,16 ml/min/1,73 m²/år. Forskellen var -0,36 (95 % CI -2,44; 1,73).

Behandlingerne demonstrerede non-inferioritet ift. den prædefinerede NI-margin på -3,0. Det vil sige, at den nedre grænse af konfidensintervallet ikke oversteg -3,0 ml/min/1,73 m². NI-margin er ikke en valideret margin, men bestemt af ansøger baseret på viden om sygdommen og behandlingers effekt på nyrefunktionen i Fabry-patienter.

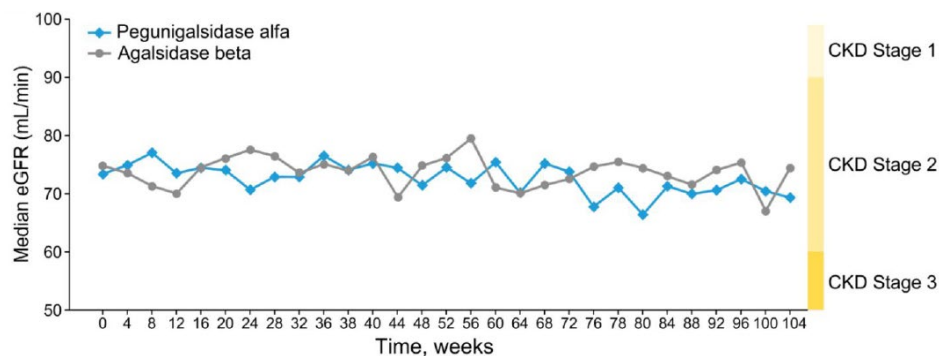
³ Adjusted means in change of log (plasma lyso-Gb3) at week 10, mixed model repeated measure (MMRM).



Tabel 5 opsummerer eGFR ved baseline og ved uge 104, mens Figur 2 viser ændring over tid for de to lægemidler.

Tabel 5. Opsummering af resultater for eGFR værdier (ml/min/1,73 m²/år) over tid (ITT-populationen)

	Pegunigalsidase alfa	Agalsidase beta
Baseline		
N	51	25
Gennemsnit (SE)	73,46	74,16
Median	73,45	74,85
Min.-maks.	30,2-125,9	34,1-107,6
Uge 104		
N	47	24
Gennemsnit (SE)	70,53	72,05
Median		
Min.-maks.		



Figur 2. Mediane eGFR værdier over tid i BALANCE, ITT-population

Forkortelser: CKD; *Chronic Kidney Disease*; eGFR; *Estimated Glomerular Filtration Rate*.

Ansøger har yderligere lavet subgruppeanalyser vedr. effektmålet, som kan ses af Bilag 9.2.

Medicinerådets vurdering af eGFR slope

Nyrefunktionen er en vigtig parameter, da den fortæller, om behandlingen har en effekt på nyrefunktionstab. Resultaterne indikerer, at pegunigalsidase alfa er non-inferiør til agalsidase beta med en forskel på -0,36 til agalsidase betas fordel. Medicinerådet vurderer dog, at den fastsatte NI-margin virker høj, og at man i klinisk praksis sandsynligvis vil have ment, at en forskel på -3 ml/min/1,73 m²/år ville have været betydende.

Medicinerådet bemærker, at behandlingerne ikke ser ud til at forbedre nyrefunktionen, og at populationerne er små, hvilket kommer til udtryk i brede konfidensintervaller og heraf usikkerheder om den reelle effekt. Medicinerådet undrer sig over, at patienterne i agalsidase beta-armen, som ved baseline havde oplevet en årlig forringelse på -8 ml/min/1,73 m²/år i nyrefunktionen (selv med agalsidase beta-behandling), ikke oplever



samme fald i BALANCE-studieperioden, selvom de bliver på behandlingen. Vedrørende subgruppeanalyserne – med forbehold for, at patientpopulationerne her er endnu mindre – ses der ingen signifikante forskelle mellem lægemidlerne.

2.4.4 Ændring i plasma lyso-Gb3-koncentration

Effekt målet er en biomarkør, som anvendes til at vurdere aktiviteten af sygdommen og effekten af behandlingen. Man ønsker en lav koncentration. Ændring fra baseline blev målt ved *mixed model repeated measure* (MMRM) for log-koncentrationen. Der blev foretaget måling ved baseline, efter 6 uger og derefter hver 3. måned i op til et år og derefter hver 6. måned.

For pegunigalsidase alfa-armen var der en stigning i effekt målet fra baseline ([redacted]), mens der for agalsidase beta-armen var et fald ([redacted]). Forskellen mellem grupperne var [redacted] og statistisk signifikant (p-værdi = [redacted]).

Medicinerådets vurdering af plasma lyso-Gb3-koncentration

Effekt målet måles ved kontrolbesøg i dansk klinisk praksis og er en biomarkør for Fabrys sygdom. Selvom resultaterne viser, at agalsidase beta er bedre til at mindske plasma lyso-Gb3-koncentrationen, vurderer Medicinerådet, at udsvingene er små, og kan skyldes outliers, og derfor ikke bør tillægges stor betydning i en langsomt progredierende sygdom som Fabry.

2.4.5 Mainz Severity Score Index (MSSI), ændring fra baseline til uge 104

MSSI er et scoringssystem, som anvendes til at måle sværhedsgraden af Fabry og respons på behandling. MSSI blev udviklet i 2004 efter introduktionen af ERT. MSSI består af fire sektioner, hvor patienten spørges ind til generelle symptomer, neurologiske symptomer, kardiovaskulære symptomer og nyresymptomer. Patienten blev spurgt ind til MSSI ved baseline og hver 6. måned.

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 [14].

Baselineværdier i BALANCE var 23,18 point og 25,16 point for hhv. pegunigalsidase alfa og agalsidase beta, som indikerer moderat sygdom. Ved uge 104 var der et mindre fald i pegunigalsidase alfa-armen (-2,1 point) og en lille stigning i agalsidase beta-armen (+2,0 point). Forskellen var -4,1 (95 % CI -6,8; -1,4).

Medicinerådets vurdering af MSSI

Medicinerådet vurderer, at forskellen ikke er klinisk relevant, og at de to behandlinger kan sammenlignes vedr. MSSI. Ingen af behandlingerne har stor effekt på MSSI, yderligere kan patienternes symptomer have varieret hen over studieperiodens 24 måneder, hvorfor en sammenligning fra baseline til uge 104 ikke fortæller noget om, hvordan patienterne har haft det i den mellemliggende periode.



2.4.6 EQ-5D-5L – ændring fra baseline til uge 104

EQ-5D-5L er et generisk spørgeskema, som anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet. Patienterne spørges ind til fem domæner: mobilitet, selvhjælp, sædvanlige aktiviteter, smerter/diskomfort og angst/depression, som hver kan scores på fem niveauer. Derudover kan patienterne besvare en skala fra 0 til 100, hvor 0 indikerer værst tænkelige helbred, og 100 indikerer bedst tænkelige helbred. EQ-5D-5L blev udfyldt af patienterne ved baseline og derefter hver 6. måned. Resultaterne er opgjort som en absolut ændring i den samlede score fra baseline til uge 104 og yderligere for hvert domæne som enten 1) en forbedring eller ingen ændring, eller 2) en forværring ved uge 104 ift. baseline. Resultaterne heraf ses af Tabel 6.

Tabel 6. Resultater for EQ-5D-5L-domæner, andel med forbedring eller ingen ændring eller forværring ved uge 104

		Pegunigalsidase alfa N=52		Agalsidase beta N=25	
Antal patienter ved uge 104		N=46		N=22	
Mobilitet	Forbedring eller ingen ændring	41	89,1 %	19	86,4 %
	Forværring	5	10,9 %	3	13,6 %
Selvhjælp	Forbedring eller ingen ændring	41	89,1 %	20	90,9 %
	Forværring	5	10,9 %	2	9,1 %
Sædvanlige aktiviteter	Forbedring eller ingen ændring	36	78,3 %	20	90,9 %
	Forværring	10	21,7 %	2	9,1 %
Smerte/ubehag	Forbedring eller ingen ændring	38	82,6 %	16	72,7 %
	Forværring	8	17,4 %	6	27,3 %
Angst/depression	Forbedring eller ingen ændring	39	84,8 %	20	90,9 %
	Forværring	7	15,2 %	2	9,1 %

Den absolutte ændring fra baseline til uge 104 viste en forbedring på [redacted] point (95 % CI [redacted]) i pegunigalsidase alfa-armen og en forbedring på [redacted] point (95 % CI [redacted]) i agalsidase beta-armen. Forskellen i den absolutte ændring mellem de to arme var [redacted] (95 % CI [redacted]) og ikke statistisk signifikant forskellig fra 0.

Medicinrådets vurdering af EQ-5D-5L

Medicinrådet vurderer, at EQ-5D-5L kan bidrage med relevant information om Fabry-patienters helbredsrelaterede livskvalitet. Medicinrådet vurderer, at behandlingerne er sammenlignelige vedr. EQ-5D-5L baseret på en forskel i ændring i den samlede score fra baseline, som var [redacted] point ([redacted]). Ansøger har ikke indsendt baselineværdier,



hvilket kunne have bidraget til at forstå patienternes udgangspunkt i helbredsrelateret livskvalitet. Derudover havde det været relevant at se, hvordan resultaterne varierede hen over hele studieperioden.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Gennemgangen af sikkerhed er baseret på BALANCE og suppleres med produktresuméet for pegunigalsidase alfa [13]. Derudover er der specifikt fokus på IRR og ADA. *Treatment emergent adverse events* (TEAE) anvendes til at beskrive sikkerhedsprofilen. For BALANCE beskrives sikkerheden for safety-populationen, som inkluderede alle patienter, som fik mindst en dosis af deres tildelte behandling. Produktresuméet samler op på sikkerheden i samtlige kliniske studier vedr. pegunigalsidase alfa.

2.5.1 Deskriptiv gennemgang af BALANCE

47/52 (90,4 %) af patienterne i pegunigalsidase alfa-gruppen og 24/25 (96,0 %) i agalsidase beta-armen rapporterede mindst én TEAE.

Der var to patienter i pegunigalsidase alfa-armen, som oplevede en TEAE, der ledte til studieophør, heraf var den ene relateret til behandlingen. Ingen i agalsidase beta-armen oplevede, at en TEAE ledte til studieophør, hvilket kan forklares med, at patienter i behandling med agalsidase beta allerede havde været i behandling med lægemidlet mindst et år forinden, studiet startede. Derfor ville patienterne i denne arm allerede være sorteret fra.

Den ene TEAE, som ledte til ophør i pegunigalsidase alfa-armen, var et tilfælde med hypersensitivitet, som skete ved første infusion i studiet og blev defineret som en IRR. Den anden skyldtes nyresvigt (patienten havde svær påvirket nyrefunktion ved baseline), men man antog ikke, at hændelsen var relateret til behandlingen.

Tabel 7 angiver TEAEs i BALANCE.

Tabel 7. TEAEs i BALANCE

	Pegunigalsidase alfa N=52	Agalsidase beta N=25	Absolut forskel (95 % CI)
Patienter med mindst en TEAE, n (%)	47 (90,4)	24 (96,0)	■
Patienter med mindst en SAE, n (%)	8 (15,4)	5 (24,0)	-4,62 (-23,11; 13,88)
Patienter med mindst en TEAE, som ledte til studieophør, n (%)	2 (3,8)	0 (0)	3,85 (-1,38; 9,07)

Den hyppigste rapporterede TEAE i pegunigalsidase alfa-armen var; nasopharyngitis (■) hovedpine (■) diarré (■) kvalme (■) og træthed (■). I agalsidase beta-armen var den hyppigste rapporterede TEAE; diarré (■) hovedpine (20 %), rygsmerte (20 %), hoste (20 %) og bronkitis (20 %).



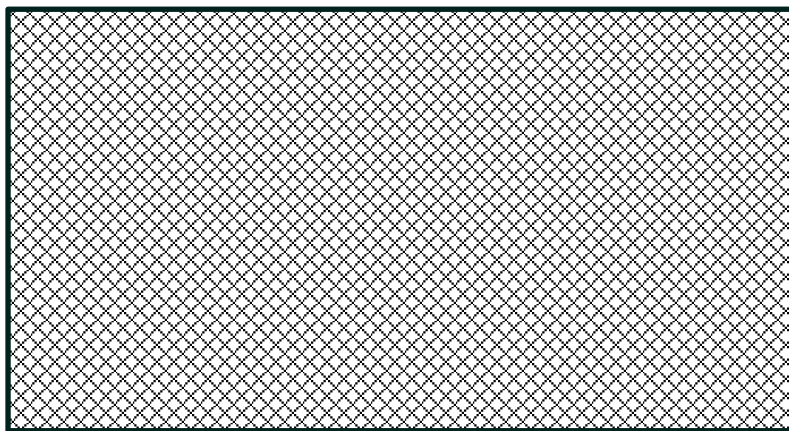
Infusionsrelaterede reaktioner

Administrationsmetoden for begge lægemidler kan være forbundet med IRR. I klinisk praksis forsøger man at reducere forekomsten af IRR ved fx at sænke infusionstiden eller give præmedicin forud for infusion. IRR var defineret som en TEAE, som skete inden for 2 timer efter afslutning af behandlingen, og som enten bestemt eller muligvis kunne relateres til behandlingen.

11/52 (21,2 %) af patienter i pegunigalsidase alfa-armen oplevede 13 IRRs associeret med 12 infusioner, mens 6/25 (24 %) af patienterne i agalsidase beta-armen oplevede 51 IRRs associeret med 40 infusioner. Alle IRRs gik i sig selv igen, bortset fra en i pegunigalsidase alfa-armen, som ledte til studieophør. Det var primært mænd, som oplevede IRR, og patienter med positiv ADA.

Antidrug antibodies (ADA)

Dannelse af ADA og især neutraliserende ADA kan hæmme effekten af ERT og er således vigtig at måle på. ADA blev målt ved baseline og hver 6. måned. Ved baseline var 8/25 (32 %) positive for ADA mod agalsidase beta i agalsidase beta-armen, heraf havde 7/8 patienter neutraliserende antistoffer. I pegunigalsidase alfa-armen var 18/52 (34,6 %) positive for ADA mod pegunigalsidase alfa, heraf havde 17/18 neutraliserende antistoffer. Tilstedeværelsen af antistoffer i pegunigalsidase-armen ved baseline kan forklares ved, at de antistoffer, patienten tidligere har udviklet mod agalsidase beta, også reagerer på pegunigalsidase alfa (krydsreaktivitet). I Figur 3 ses tilstedeværelsen af IgG-antistoffer over studiets 104 uger.



Figur 3. Tilstedeværelse af IgG-antistoffer i BALANCE over tid

Patienter med neutraliserende antistoffer faldt fra baseline til uge 104 fra 17/18 (94,4 %) til 7/11 (63,6 %) patienter i pegunigalsidase alfa-armen og steg fra 7/8 (87,5 %) til 6/6 (100 %) i agalsidase beta-armen.

2.5.2 Deskriptiv beskrivelse af produktresuméet

Produktresuméet for pegunigalsidase alfa baserer sig på data fra 141 patienter samlet fra i alt 8 kliniske studier. Patienterne fik enten en dosis af 1 mg/kg hver 2. uge eller 2 mg/kg hver 4. uge. De mest almindelige bivirkninger ved behandling med pegunigalsidase alfa er IRR (6,3 %) efterfulgt af overfølsomhed (hypersensitivitet) og asteni (muskeltræthed), som hver blev rapporteret hos 5,6 %. Alvorlige reaktioner er IgE-medieret



hypersensitivitet. Data fra produktresuméet inkluderer også sparsomt data vedr. naive vs. erfarne ERT-patienter, hvilket viser, at der var en højere rate af events for naive ERT-patienter end erfarne ERT-patienter. Dette kan skyldes, at naive patienter ikke før er blevet eksponeret for ERT [15].

IRRs blev rapporteret i 26 patienter (23 %) behandlet med 1 mg/kg hver 2. uge. Symptomerne relateret til IRR var overfølsomhed, kulderystelser, svimmelhed, udslæt og kløe. De fleste var milde til moderate i intensitet. Fem patienter (som alle fik dosis på 1 mg/kg hver 2. uge) oplevede en alvorlig IRR. Fire af hændelserne var bekræftet type I-overfølsomhedsreaktioner, og tre førte til studieophør. IRRs var mest almindelige i det første år af behandlingen.

17/111 (16 %) behandlet med 1 mg/kg hver 2. uge oplevede antistoffer mod lægemidlet.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet vurderer, at bivirkningsprofilerne overordnet er sammenlignelige og håndterbare, baseret på hvad der blev observeret i BALANCE. I BALANCE var der 90,4 % mod 96,0 % i hhv. pegunigalsidase alfa og agalsidase beta-armen, som oplevede en TEAE. Forskellen er ikke betydende. Medicinerådet tager forbehold for, at sikkerheden mellem de to arme er svær at sammenligne 1:1 som følge af forskelle i baselinekarakteristika, der kan introducere bias. Der var bl.a. flere mænd (60 % vs. 38,5 %) og flere som fik præmedicin (72 % vs. 55,8 %) i agalsidase beta-armen sammenlignet med pegunigalsidase alfa-armen. Produktresuméet vedr. pegunigalsidase alfa, som er baseret på data fra 141 patienter, støtter op om de bivirkninger, der blev observeret i BALANCE, og bidrager ikke med bekymringer vedr. sikkerheden.

Medicinerådet vurderer, at der sandsynligvis er en vis krydsreaktivitet mellem agalsidase beta og pegunigalsidase alfa, men andelen af patienter med antistoffer er ikke alarmerende, og det er positivt, at der ikke forekom flere antistoffer ved pegunigalsidase alfa sammenlignet med agalsidase beta, da det ellers kan forventes ved opstart af en ny ERT. Det er positivt (både ift. effekt og sikkerhed), at andelen af patienter med neutraliserende antistoffer mod pegunigalsidase alfa i pegunigalsidase alfa-armen faldt fra baseline til uge 104, mens andelen var uændret i agalsidase beta-armen, med forbehold for små populationsstørrelser. Dette indikerer, at pegunigalsidase alfa kan være et relevant alternativ, hvis man som patient har oplevet dårlig respons på grund af antistofdannelse på tidligere ERT'er.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Medicinerådet vurderer, at pegunigalsidase alfa har sammenlignelig effekt med agalsidase beta. Dette er baseret på BALANCE-studiet, som Medicinerådet mener repræsenterer tilstrækkelig evidens i en ellers sjælden sygdom. Medicinerådet tager dog forbehold for små patientpopulationer, og at ingen af effektmålene fortæller noget om langtidseffekterne. Medicinerådet pointerer, at sygdommen er langsomt progredierende, hvorfor det kan være svært at vise forskelle mellem lægemidlerne på 24 måneder, men



Medicinerådet vurderer alligevel, at de anvendte surrogatmål i studiet er tilstrækkelige til at konkludere, at lægemidlerne har sammenlignelig effekt i studieperioden.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse, der sammenligner omkostningerne forbundet med behandling med pegunigalsidase alfa og agalsidase beta. Analysetilgangen er valgt, da ansøger vurderer, at data fra BALANCE indikerer, at der ikke er betydende effekt- eller sikkerhedsmæssige forskelle mellem behandlingerne. På baggrund af vurderingen af effekt og sikkerhed af pegunigalsidase alfa ift. agalsidase beta i afsnit 2.5 og 2.6 er Medicinerådet enig i ansøgers vurdering og den valgte type af sundhedsøkonomisk analyse.

Da agalsidase beta ikke tidligere er vurderet af Medicinerådet, er det ikke vurderet, om nuværende standardbehandling er omkostningseffektiv. Jf. Medicinerådets metodevejledning skal pegunigalsidase alfa derfor også sammenlignes med en behandling, som med rimelighed kan antages at være omkostningseffektiv, fx placebo (*ingen aktiv behandling*). Ansøger har, efter forespørgsel fra Medicinerådet, indsendt en simpel *cost-utility*-analyse, der sammenligner pegunigalsidase alfa med *ingen aktiv behandling*. Analysen er præsenteret i Bilag 9.3.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinerådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Ansøgers analyse har en tidshorisont på 2 år, da ansøger argumenterer for, at alle omkostninger, der falder efter år 2, vil være ens for pegunigalsidase alfa og agalsidase beta. Dermed forventes alle relevante forskelle i omkostninger at være opfanget inden for denne tidshorisont.

Ansøger anvender en diskonteringsrente på 4 % for omkostninger, der falder efter år 1.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet vurderer, at det er tilstrækkeligt at anvende en tidshorisont på 1 år, da alle omkostninger forventes at være ens alle år. Dette er beskrevet yderligere i afsnit 3.3. Med en tidshorisont på 1 år er det ikke relevant at diskontere omkostningerne.

3.2 Model

Den sundhedsøkonomiske model er en simpel omkostningsmodel, der opgør de årlige lægemiddelomkostninger forbundet med pegunigalsidase alfa og agalsidase beta.

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet vurderer, at ansøgers valg af model er rimelig, da datagrundlaget fra BALANCE ikke giver anledning til at modellere effekt- eller sikkerhedsmæssige forskelle mellem de to behandlinger.



3.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse har ansøger inkluderet lægemiddel-, administrations- og patientomkostninger. Administrations- og patientomkostninger er inkluderet, da ansøger antager forskelle i infusionstiden ved den indledende infusion (3,0 timer og 5,3 timer for hhv. pegunigalsidase alfa og agalsidase beta), jf. lægemidlernes produktresuméer. Patientomkostningerne er relevante i denne sammenhæng, da tiden, som patienterne bruger på at modtage behandlingen, medregnes i analysen.

Størstedelen af patienterne i dag er i behandling med agalsidase beta, og den ekstra tid, der medregnes for den indledende infusion, er kun relevant for behandlingsnaive patienter. Medicinrådet vurderer, at der i praksis ikke vil være en betydelig forskel mellem behandlingerne, og da antagelsen ikke har betydning for analysens resultat, ekskluderer Medicinrådet administrations- og patientomkostninger. Medicinrådets hovedanalyse inkluderer derfor kun lægemiddelomkostninger.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Pegunigalsidase alfa og agalsidase beta administreres hver med en dosis på 1 mg/kg, som beskrevet i hhv. afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Pegunigalsidase alfa er på nuværende tidspunkt tilgængeligt i et 20 mg hætteglas. Ansøger informerer om, at et 5 mg hætteglas vil blive tilgængeligt i [REDACTED]. Ansøger anvender hætteglasset med 5 mg til at estimere omkostningerne forbundet med pegunigalsidase alfa.

Ansøger antager, på baggrund af en svensk klinisk ekspert, at gennemsnitsvægten for danske patienter med Fabrys sygdom er 75 kg. Gennemsnitsvægten blandt patienterne i BALANCE var ca. 79 kg. Baseret på ansøgers antagne gennemsnitsvægt, og antagelsen om, at 5 mg pegunigalsidase alfa er tilgængeligt, vil der ikke være noget lægemiddelspild i forbindelse med doseringerne.

Ansøger antager, at der vil være en *compliance*-rate på 90 %, dvs. at 90 % af de forventede administrationer gives til patienterne. Dermed fratrækkes 10 % af lægemiddelomkostningerne for både pegunigalsidase alfa-armen og agalsidase beta-armen.

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender studiedata for patienternes gennemsnitsvægt fra BALANCE (79 kg) til at estimere lægemiddelomkostningerne i stedet for estimatet fra en svensk ekspert (75 kg). Derudover antager Medicinrådet en *compliance*-rate på 100 %, da der ikke er klinisk erfaring for, at patienterne ikke møder op til behandlingerne eller ikke tager dem i hjemmet.

Gennemsnitsvægten fra BALANCE passer ca. med, at patienterne skal have 4 hætteglas (4 x 20 mg) pegunigalsidase alfa for at opnå den anbefalede dosis. I Medicinrådets hovedanalyse anvendes hætteglasset med 5 mg derfor ikke. Dog vil der være patienter, der vejer både mere eller mindre end 79 kg, og for disse patienter kan spildet være



betydeligt, hvis ikke et hætteglas med 5 mg er tilgængeligt. Medicinrådet undersøger derfor betydningen af forskellige gennemsnitsvægte og tilgængeligheden af hætteglas med 5 mg pegunigalsidase alfa i følsomhedsanalyser.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 8.

Tabel 8. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (december, 2023)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Pegunigalsidase alfa	5 mg*	1 hætteglas	██████	Amgros
	20 mg	1 hætteglas	██████	Amgros
Agalsidase beta	5 mg	1 hætteglas	██████	Amgros
	35 mg	1 hætteglas	██████	Amgros

*Hætteglasset med 5 mg forventes først tilgængeligt i Danmark i ████████. Hætteglasset anvendes ikke i Medicinrådets hovedanalyse.

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer i forhold til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 9.

Tabel 9. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Tidshorisont	2 år	1 år	Afsnit 3.1
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Administrationsomkostninger Patient- og transportomkostninger	Lægemiddelomkostninger	Afsnit 3.3
Gennemsnitsvægt	75 kg baseret på estimat fra svensk ekspert	79 kg baseret på gennemsnitsvægten i BALANCE	Afsnit 3.3.1
Compliance-rate	90 %	100 %	Afsnit 3.3.1



3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

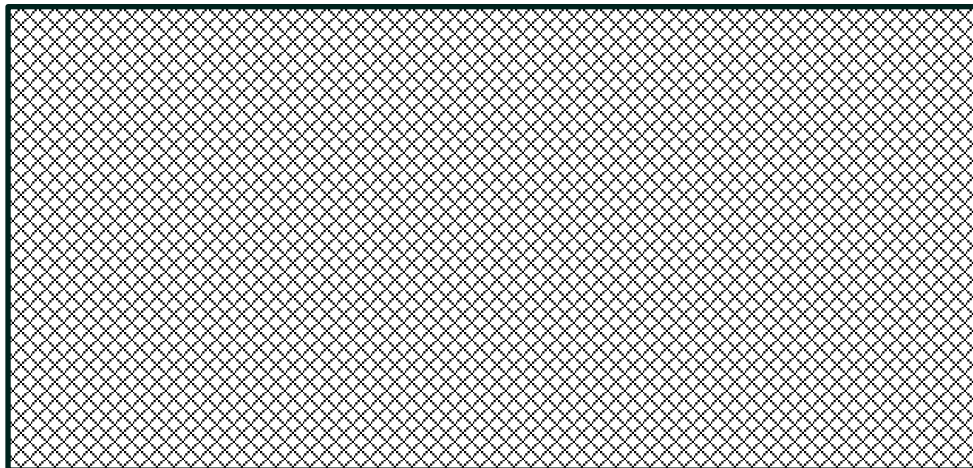
Den sundhedsøkonomiske analyse sammenligner kun de årlige lægemiddelomkostninger pr. patient for pegunigalsidase alfa og agalsidase beta.

Medicinrådet vurderer, at ibrugtagning af pegunigalsidase alfa vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. patient pr. år, det vil sige en årlig besparelse på ca. [REDACTED] DKK pr. patient. Resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse kan ses i Tabel 10. Udføres analysen med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. -24.000 DKK pr. patient pr. år.

Tabel 10. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, årlige lægemiddelomkostninger, DKK

	Pegunigalsidase alfa	Agalsidase beta	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Behandlingsvarigheden er som udgangspunkt livslang. Figur 4 viser lægemiddelomkostningerne for pegunigalsidase alfa og agalsidase beta ved forskellige behandlingsvarigheder. Det er kun voksne patienter, der kandiderer til pegunigalsidase alfa, og kurverne tager derfor udgangspunkt i en startalder på 18 år.



Figur 4. Samlede lægemiddelomkostninger for pegunigalsidase alfa og agalsidase beta ved forskellige behandlingsvarigheder



3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

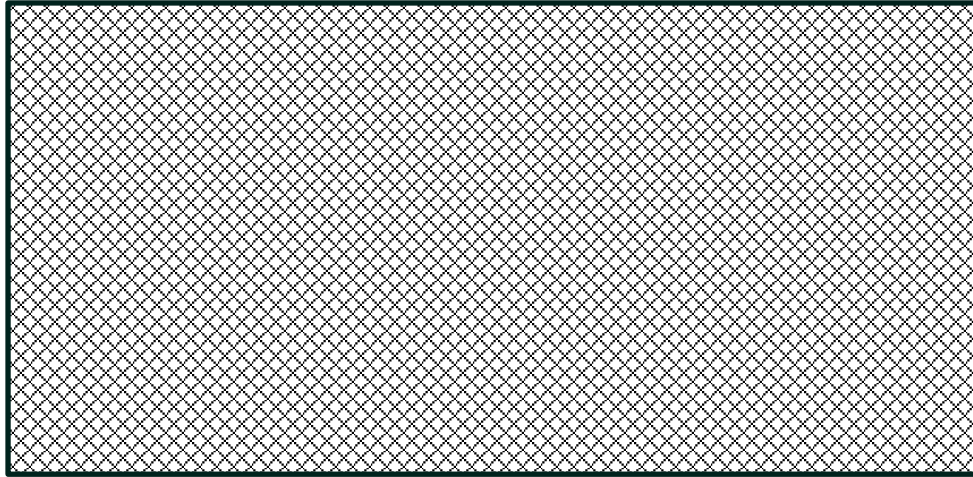
Medicinrådet præsenterer følsomhedsanalyser, hvor gennemsnitsvægten varieres, og hvor hætteglas med 5 mg pegunigalsidase alfa antages ikke at være tilgængeligt. Hætteglasset med 5 mg er ikke relevant i Medicinrådets hovedanalyse, da gennemsnitsvægten på 79 kg passer med, at patienterne skal have 4 x 20 mg. De 5 mg ville dermed ikke kunne reducere spildet. Tabel 11 viser Medicinrådets følsomhedsanalyser.

Tabel 11. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen, DKK

	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger, DKK
Hovedanalyse	79 kg (4 x 20 mg pegunigalsidase alfa)		■
Gennemsnitsvægt og tilgængeligt 5 mg hætteglas pegunigalsidase alfa	Gennemsnitsvægt på 70 kg uden tilgængelighed af 5 mg pegunigalsidase alfa. Spild medregnes.	Usikkerhed om gennemsnitsvægten og tilgængeligheden af 5 mg pegunigalsidase alfa	■
	Gennemsnitsvægt på 75 kg uden tilgængelighed af 5 mg pegunigalsidase alfa. Spild medregnes.		■
	Gennemsnitsvægt på 85 kg uden tilgængelighed af 5 mg pegunigalsidase alfa. Spild medregnes.		■



Figur 5 viser de inkrementelle omkostninger ved forskellige niveauer af lægemiddelprisen på pegunigalsidase alfa beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse.



Figur 5. Inkrementelle omkostninger ved forskellige niveauer af lægemiddelpris på pegunigalsidase alfa

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at der i dag er ca. 58 patienter i medicinsk behandling for Fabrys sygdom, og at der årligt vil komme én ny voksen patient mere i behandling. Ansøger antager et markedsoptag på ■ % i år 1 stigende til ■ % i år 5 for den samlede patientpopulation, der er i behandling med en af de tre nuværende behandlinger. Ansøger antager, at det særligt er nye patienter, som vil starte i behandling med pegunigalsidase alfa, og nogle patienter vil skifte fra agalsidase beta til pegunigalsidase alfa. Ansøger inkluderer agalsidase alfa og migalastat i budgetkonsekvensanalysen.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Pegunigalsidase alfa kan være en alternativ behandling til patienter, som har antistoffer mod de nuværende tilgængelige behandlinger, eller som oplever bivirkninger ved nuværende behandling. Danske klinikere har god erfaring med agalsidase beta, hvorfor denne behandling som udgangspunkt foretrækkes til behandlingsnaive patienter, hvis prisen ikke tages i betragtning. Forskellen i pris på lægemidlerne er derfor afgørende for markedsoptaget for pegunigalsidase alfa.

Medicinrådet inkluderer kun agalsidase beta i budgetkonsekvensanalysen, da det er den mest anvendte behandling til Fabrys sygdom i Danmark. Patientantallet reduceres derfor til 39 patienter i år 1 med en forventet nytilkommen patient ca. hvert andet år. Dette er



en simplificering, da alle 58 patienter, som i dag modtager behandling med en af de nuværende behandlinger, er kandidater til pegunigalsidase alfa. Enkelte patienter vil formentlig skifte fra agalsidase alfa eller migalastat til pegunigalsidase alfa, men disse indgår ikke i analysen og forventes at have minimal betydning. Baseret på ansøgers estimat for antal patienter, der vil modtage pegunigalsidase alfa, estimeres markedsoptaget at være ca. 21 % i år 5 for pegunigalsidase alfa.

Medicinerådets estimat for patientantal ses i Tabel 12.

Tabel 12. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Pegunigalsidase alfa	1	5	7	8	9
Agalsidase beta	38	35	33	33	33
Anbefales ikke					
Pegunigalsidase alfa	0	0	0	0	0
Agalsidase beta	39	40	40	41	42

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af pegunigalsidase alfa vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 13.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. -0,22 mio. (ca. -220.000) DKK i år 5.

Tabel 13. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Diskussion

Medicinerådet vurderer på baggrund af studiet BALANCE, at pegunigalsidase alfa og agalsidase beta har sammenlignelig effekt og sammenlignelige sikkerhedsprofiler. Sygdommens natur er dog meget heterogen og manifesterer sig forskelligt, og det er derfor svært at vurdere, om der er patienter, som behandlingerne virker bedre på end andre. Subgruppeanalyser for den årlige eGFR slope viser dog intet konklusivt. Vurderingen af pegunigalsidase alfa er behæftet med usikkerheder, bl.a. som følge af en lille studiepopulation og surrogate effektmål, men resultaterne tyder på, at der ikke er nogen klinisk betydningsfulde forskelle mellem behandlingerne.

Resultaterne fra målingen af helbredsrelateret livskvalitet ved hjælp af EQ-5D-5L viste ingen forskel, hvilket heller ikke var forventet, ud fra at de øvrige effektmål heller ikke viste nogen forskel.

Medicinerådet vurderer, at pegunigalsidase alfa ikke tilføjer noget nyt til den allerede eksisterende behandling. Bl.a. er administrationen den samme, og det vurderes, at der ikke er forskel i effekt og sikkerhed mellem pegunigalsidase alfa og nuværende ERT'er. Medicinerådet vurderer derfor, at lægemidlet skal anses som et nyt alternativ til den nuværende behandling. Resultaterne indikerer, at pegunigalsidase alfa kan være relevant hos patienter, som dårligt tolererer eller har utilstrækkelig effekt af nuværende ERT-behandlinger, bl.a. på grund af ADA eller IRR.

Medicinerådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse er en simpel omkostningsminimeringsanalyse, som sammenligner lægemiddelomkostningerne for et års behandling for hhv. pegunigalsidase alfa og agalsidase beta, da alle andre parametre forventes at være ens. I tillæg til hovedanalysen præsenteres også en analyse, der sammenligner pegunigalsidase alfa med *ingen aktiv behandling*, da agalsidase beta ikke tidligere er vurderet af Medicinerådet.

I omkostningsminimeringsanalysen estimeres de årlige lægemiddelomkostninger for pegunigalsidase alfa og agalsidase beta at være hhv. ca. [redacted] DKK og [redacted] DKK pr. patient. Det svarer til en besparelse på ca. [redacted] DKK pr. patient pr. år ved at behandle med pegunigalsidase alfa i stedet for agalsidase beta.

Pegunigalsidase alfa og agalsidase beta doseres baseret på vægt, og der er usikkerhed om gennemsnitsvægten blandt danske patienter med Fabrys sygdom. Dette er særligt betydningsfuldt, eftersom et hætteglas med 5 mg pegunigalsidase alfa først forventes tilgængeligt i [redacted]. Det kan medføre betydelige mængder spild for de patienter, hvis vægt afviger betydeligt fra en vægt, der går op med hætteglasstørrelsen på 20 mg. I Medicinerådets hovedanalyse antages gennemsnitsvægten af være 79 kg baseret på gennemsnitsvægten i BALANCE. For patienter med en vægt på 70 kg, 75 kg og 85 kg vil de årlige inkrementelle lægemiddelomkostninger være hhv. ca. [redacted] DKK, [redacted] DKK og [redacted] DKK pr. patient. Det er derfor afgørende, at et hætteglas med 5 mg pegunigalsidase alfa er tilgængeligt for at undgå betydeligt spild og dertilhørende omkostninger.



I sammenligningen med *ingen aktiv behandling* estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient at være 10,8 QALY (5,8 leveår), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY.

Medicinerådet vurderer, at ansøgers analyse overestimerer både overlevelse og den helbredsrelaterede livskvalitet for pegunigalsidase alfa, og ICER'en forventes derfor i praksis at være højere end [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. Medicinerådet bemærker yderligere, at effekten af *ingen aktiv behandling* er baseret på data for mænd med Fabrys sygdom. Som bekendt er mænd generelt hårdere ramt af sygdommen end kvinder, og derfor ville en ICER baseret på behandling af kvinder formentlig være betydeligt højere.



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. *Nephrol Dial Transplant* [internet]. 2006 [citeret 23. oktober 2023];21(2):345–54. Tilgængelig fra: <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfi152>
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. *Eur J Clin Invest* [internet]. 2004 [citeret 23. oktober 2023];34(3):236–42. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x>
3. 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* [internet]. 2022 [citeret 23. oktober 2023];17(1). Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35725623/>
4. 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 reports* [internet]. 2015 [citeret 23. oktober 2023];3:21–7. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26937390/>
5. 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 27. november 2023];24(7):2102. Tilgængelig fra: [/pmc/articles/PMC2698092/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17622343/)
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 J Rare Dis* [internet]. 2015 [citeret 23. oktober 2023];10(1):1–10. Tilgængelig fra: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-015-0253-6>
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. *Mol Genet Metab*. 2018;123(4):416–27.
8. CHMP E. PRODUKTRESUMÉ - agalsidase beta.
9. CHMP E. Produktresumé - agalsidase alfa.
10. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JEM, Ormel EE, Bouma BJ, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One* [internet]. 2007 [citeret 23. oktober 2023];2(7). Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17622343/>
11. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, et al. Original Article: Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet* [internet]. 2018 [citeret 23. oktober 2023];55(5):351. Tilgængelig fra: [/pmc/articles/PMC5931248/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3031248/)
12. 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. [citeret 23. oktober 2023]; Tilgængelig fra: <http://jmg.bmj.com/>
13. CHMP. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - pegunigalsidase alfa.
14. Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ, Kasper DC. Plasma LysoGb3: A useful



- biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1–2):57–61.
15. CHMP E. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report, pegunigalsidase alfa. 2023 [citeret 27. november 2023]; Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contactTelephone+31
 16. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001;38(11):750–60.
 17. Moore DF, Ries M, Forget EL, Schiffmann R. Enzyme replacement therapy in orphan and ultra-orphan diseases: the limitations of standard economic metrics as exemplified by Fabry-Anderson disease. *Pharmacoeconomics* [internet]. 2007 [citeret 27. november 2023];25(3):201–8. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17335306/>
 18. Miners AH, Holmes A, Sherr L, Jenkinson C, MacDermot KD. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Qual Life Res* [internet]. 2002 [citeret 27. november 2023];11(2):127–33. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12018736/>
 19. Langley PC, Van Litsenburg C, Cappelleri JC, Carroll D. The burden associated with neuropathic pain in Western Europe. *J Med Econ* [internet]. 2013 [citeret 6. december 2023];16(1):85–95. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970839/>
 20. Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess* [internet]. 2006 [citeret 6. december 2023];10(20). Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16729919/>
 21. Ståhlhammar J, Stern L, Linder R, Sherman S, Parikh R, Ariely R, et al. Resource utilization and cost of heart failure associated with reduced ejection fraction in Swedish patients. *J Med Econ* [internet]. 2012 [citeret 6. december 2023];15(5):938–46. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22510016/>
 22. Nedsat nyrefunktion (GFR 2) - information til sundhedsfaglige - Medicin.dk [internet]. [citeret 27. november 2023]. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/300>



7. Sammensætning af fagudvalg

Fagudvalget vedr. medfødte stofskiftesygdomme

Formand

Allan Bayat
Afdelingslæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Pædiatrisk Selskab

Medlemmer

Lars Bender
Overlæge

Region Nordjylland

Deltager ikke

Region Midtjylland

Pernille Tørring
Overlæge

Region Syddanmark

Lone Larsen
Overlæge

Region Sjælland

Malene Landbo Børresen
Overlæge

Region Hovedstaden

Line Jarvig
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Christina Gade
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Elsebet Østergaard
Overlæge

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Bitten Aagaard
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Immunologi

Hans Christian Laugaard-Jacobsen*
Overlæge

Inviteret af formanden

Nicolai Rasmus Preisler (næstformand)*
Afdelingslæge

Inviteret af formanden

Tina Duelund*
Overlæge

Inviteret af formanden

Anders Kahr-Højland*
Patient/patientrepræsentant

Inviteret af formanden

Linette Søgaard Sørensen*
Patient/patientrepræsentant

Inviteret af formanden



Fagudvalget vedr. medfødte stofskiftesygdomme

Birthe Byskov Holm
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Inge-Merete Vand
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Ekstern ekspert, som har bidraget i en del af vurderingen af pegunigalsidase alfa

Allan Lund
Overlæge og leder af Center for Sjældne Stofskiftesygdomme hos Børn og Unge, Rigshospitalet

* Har ikke deltaget i arbejdet med denne rapport.



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. januar 2024	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Bilag A – Studiekarakteristik

	BALANCE
Formål	Assess the efficacy and safety of pegunigalsidase alfa compared with agalsidase beta on renal function (both 1 mg/kg administered intravenously every other week)
Studietype og studiedesign	Phase III: Head-to-head, multicentre, randomized, active control study
Opfølgningstid	24 måneder/104 uger/2 år
Population	adult Fabry patients experiencing significant kidney function deterioration while on ERT (agalsidase beta for ≥ 1 year and on a stable dose for ≥ 6 months)
Inklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatic adult Fabry patients aged 18– 60 years • Males: plasma and/or leukocyte α-galactosidase activity (by activity assay) < 30% mean normal levels and one or more of the characteristic features of Fabry disease: – Neuropathic pain – Cornea verticillate – Clustered angiokeratoma • Females: historical genetic test results consistent with Fabry mutations, or in the case of novel mutations a first-degree male relative with Fabry disease, and one or more of the characteristic features of Fabry disease: – Neuropathic pain – Cornea verticillate – Clustered angiokeratoma • Treatment with a dose of 1 mg/kg agalsidase beta per infusion every 2 weeks for at least 1 year and at least 80% of 13 (10.4) mg/kg total dose over the last 6 months • eGFR at screening of ≥ 40 – ≤ 120 ml/min/1.73 m² by CKD-EPI equation • Linear negative slope of eGFR of ≥ 2 ml/min/1.73 m²/year based on at least three serum creatinine values over approximately 1 year (range of 9–18 months including the value obtained at the screening visit) <p>Patients whose partners are of child-bearing potential who agree to use medically accepted methods of contraception – not including the rhythm method</p>
Eksklusionskriterier	<p>History of anaphylaxis or Type 1 hypersensitivity reaction to agalsidase alfa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Known non-pathogenic Fabry mutations (polymorphism) • History of renal dialysis or transplantation • History of acute kidney injury in the 12 months before screening, including specific kidney diseases (e.g., acute interstitial nephritis, acute glomerular and vasculitic renal diseases); non-specific conditions (e.g., ischaemia, toxic injury); as well as extrarenal pathology (e.g., prerenal azotaemia, and acute postrenal

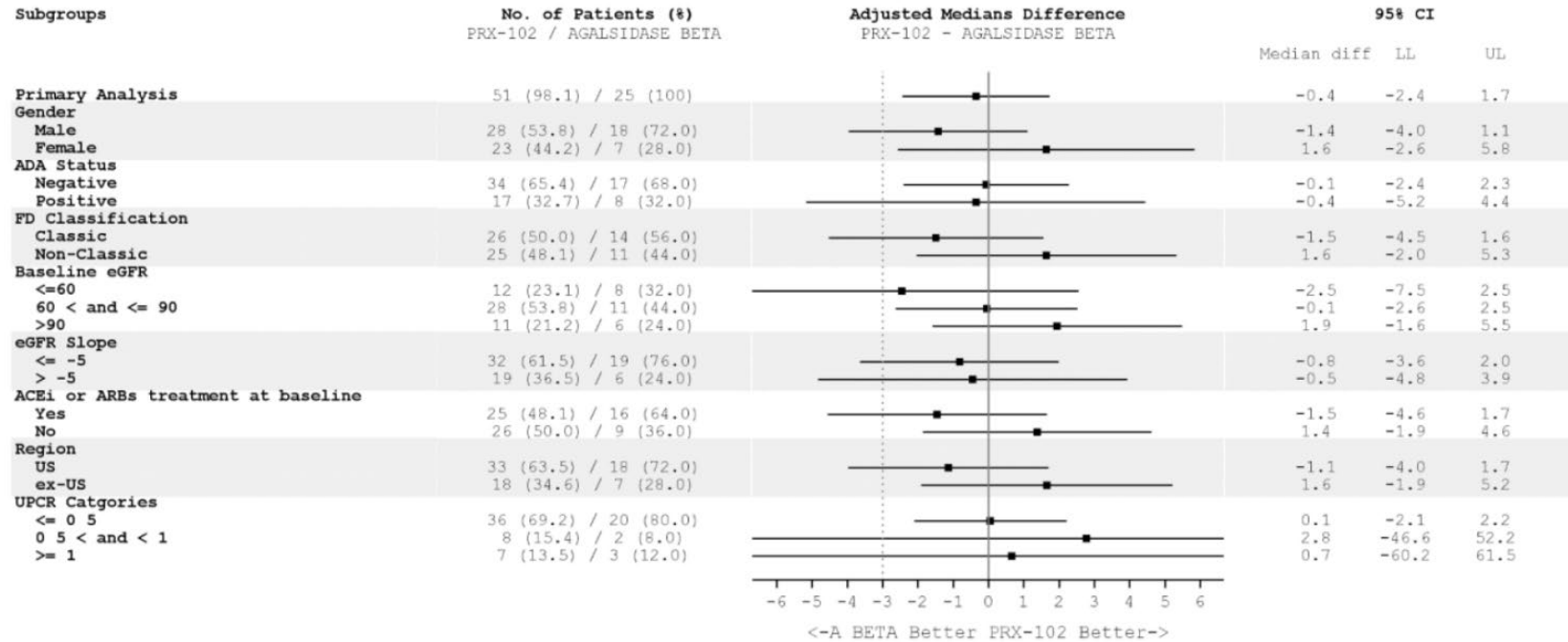


	<p>obstructive nephropathy) ACE inhibitor or ARB therapy initiated, or dose changed in the 4 weeks before screening</p> <ul style="list-style-type: none"> • eGFR at screening of $\geq 91 - \leq 120$ ml/min/1.73 m², having a historical eGFR value of > 120 ml/min/1.73 m² (during 9–18 months before screening) • UPCR > 0.5 g/g and not treated with an ACE inhibitor or ARB • Known history of hypersensitivity to gadolinium-based contrast agent that is not managed using premedication • Females who are pregnant, planning to become pregnant during the study, or are breastfeeding • Cardiovascular event (myocardial infarction, unstable angina) in the 6-month period before screening • Congestive heart failure NYHA Class IV • Cerebrovascular event (stroke, transient ischaemic attack) in the 6-month period before screening <p>Patients with any medical, emotional, behavioural, or psychological condition that may interfere with the patient's compliance to adhere to study requirements (as determined by the investigator and/or medical director)</p>
Antal patienter	77
Dosis intervention	Pegunigalsidase alfa: 1 mg/kg every 2 weeks
Dosis komparator	Agalsidase beta: 1mg/kg every 2 weeks
Effekt mål	<p>Primary outcome: • eGFR slope (every month for 2 years)</p> <p>Other outcomes: • Left ventricular mass index (g/m²) by MRI (every 12 months for 2 years) • Plasma Lyso-Gb3 (1.5, every 3 months for 1 year and then every 6 months up to 24 months) • Plasma Gb3 (1.5, every 3 months for 1 year and then every 6 months up to 24 months) • Urine Lyso-Gb3 (1.5, every 3 months for 1 year and then every 6 months up to 24 months) • Protein/creatinine ratio (every 3 months for 2 years) • Frequency of pain medication use (every 2 weeks for 2 years) • Exercise tolerance (Stress test) (every year for 2 years) • Short form Brief pain inventory (BPI) (Every 3 months for 2 years) • Mainz severity score index (MSSI) (Every 6 months for 2 years) • Quality-of-life EQ-5D-5L (every 6 months for 2 years) • PRX-102 pharmacokinetics (Day 1, 6 months, 12 months, and 24 months) • Anti-drug IgG antibodies (every 2 weeks for 1 month, then every month for the first 6 months and every 3 months up to 24 months)</p>



9.2 Bilag B – subgruppeanalyser

Subgruppeanalyser vedr. eGFR-forskelle i hældning. For ITT-populationen i BALANCE (kan også ses i ansøgers ansøgning, figur 10)



Key: FD, Fabry Disease; UPCR, urinary protein to creatinine ratio; ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; LL, lower Limit; UL, upper Limit, ADA, anti-drug antibody, eGFR, estimated glomerular filtration rate

Note: Vertical dotted line drawn at the prespecified non-inferiority margin of -3.0 ml/min/1.73 m²/year

Source: BALANCE CSR 2022 (Chiesi 2022c)



9.3 Bilag C – Sundhedsøkonomisk analyse, der sammenligner pegunigalsidase alfa vs. *ingen aktiv behandling*

Agalsidase beta er ikke tidligere vurderet af Medicinrådet, og ansøger har derfor, jf. Medicinrådets metodevejledning, indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der sammenligner pegunigalsidase alfa med *ingen aktiv behandling*. Analysen har til formål at give en indikation af, om pegunigalsidase alfa er en omkostningseffektiv behandling sammenlignet med *ingen aktiv behandling*. Formålet med analysen adskiller sig derfor fra formålet med Medicinrådets hovedanalyse, hvor omkostningseffektiviteten af pegunigalsidase alfa analyseres med udgangspunkt i den nuværende danske kliniske praksis, uagtet om nuværende praksis er omkostningseffektiv.

Analysen er en *cost-utility*-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med pegunigalsidase alfa sammenlignet med *ingen aktiv behandling*. Ansøgers analyse er meget simpel, og valg af datakilder, litteratursøgning og antagelser i analysen er utilstrækkeligt beskrevet. Dette vanskeliggør vurderingen af både resultaterne og overførbare heraf til danske forhold. Medicinrådet vurderer dog på trods af begrænsningerne, at analysen kan give en indikation af, om pegunigalsidase alfa er en omkostningseffektiv behandling. Medicinrådet præsenterer derfor ansøgers antagelser uden at lave tilpasninger (på nær ændringer vedr. lægemiddelomkostninger beskrevet i afsnit 3.3.1), på trods af at flere metodevalg og antagelser ikke stemmer overens med Medicinrådets metodevejledning og danske forhold i klinikken. Derudover præsenterer Medicinrådet ikke følsomhedsanalyser eller en budgetkonsekvensanalyse.

9.1 Analyseperspektiv

Ansøgers analyse har et begrænset samfundsperspektiv og en tidshorisont på 82 år, hvilket svarer til en livslang tidshorisont. Ansøger anvender en diskonteringsrente på 4 % for omkostninger og sundhedsgevinster, der falder efter år 1.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Omkostninger og sundhedsgevinster, der falder efter år 1, bør diskonteres med en rente på 3,5 %, jf. Medicinrådets ansøgningsskema.

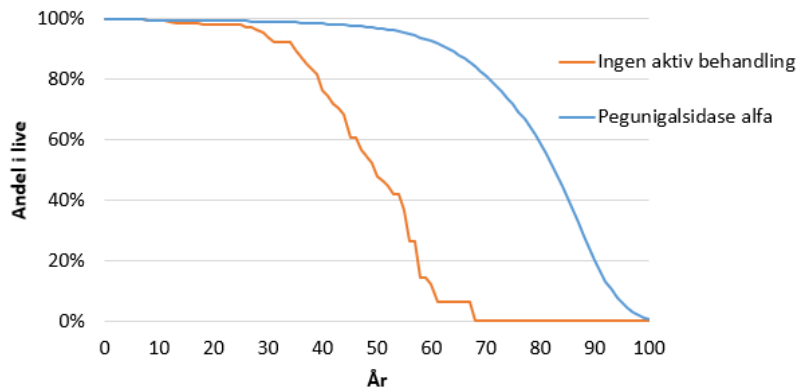
9.2 Model

Ansøgers model er opbygget ud fra en simpel overlevelsmodel, hvor patienten er i live eller død. Cykluslængden er på 1 år, og der anvendes ikke *half-cycle correction*. Patienterne er 18 år ved modellens start, og patienter, der modtager pegunigalsidase alfa, antages at få behandling resten af livet.

Ansøger antager på baggrund af vurdering fra en klinisk ekspert, at behandling med pegunigalsidase alfa vil give patienterne en overlevelse, der er tilsvarende den generelle befolkning, da patienterne antages at kunne undgå livstruende komplikationer relateret til Fabrys sygdom. Ansøger anvender data fra Danmarks statistik til at informere om overlevelsen ved behandling med pegunigalsidase alfa. Til modellering af overlevelsen



for patienter, som ikke modtager aktiv behandling, anvender ansøger en overlevelseskurve rapporteret i et studie af MacDermot et al. fra 2001 [16]. Studiet er et *natural history study*, som undersøgte mænd med Fabrys sygdom i UK tilbage fra 1985 og frem til år 2000. Ansøger har ikke redegjort for, hvordan studiet af MacDermot et al. er valgt, og hvordan overførbareheden er til dansk praksis.



Figur 6. Overlevelseskurver for pegunigalsidase alfa (baseret på data for den generelle befolkning) og ingen aktiv behandling (baseret på MacDermot-studiet)

Baseret på disse antagelser estimerer ansøger en restlevetid på ca. 62 år og ca. 31 år for patienter, der får hhv. pegunigalsidase alfa og *ingen aktiv behandling*. Dette svarer til en estimeret overlevelsesgevinst på ca. 31 år (ikke diskonteret).

Medicinerådets vurdering af model

Modellens opbygning er meget simpel, og det er en grov antagelse kun at inkludere to helbredsstadier; i live og død. Medicinerådet vurderer, at ansøger overestimerer overlevelsen blandt patienter, der modtager pegunigalsidase alfa, ved at anvende en overlevelseskurve for den generelle befolkning. Danske patienter oplever i dag sygdomsprogression trods behandling med ERT, og derfor vurderes den forventede levetid ikke at være tilsvarende den generelle befolknings levetid.

Overlevelseskurven, der er rapporteret i MacDermot-studiet, er baseret på overlevelsesdata for mænd med Fabrys sygdom, og mænd har generelt en dårligere prognose end kvinder. Dermed er overlevelsen sandsynligvis underestimeret ift. den forventede overlevelse i en dansk patientpopulation, som også består af kvinder.

Yderligere er MacDermot-studiet et gammelt studie, mens overlevelsen for den generelle befolkning er aktuelle data. Med tiden er muligheden for behandling af komplikationer forbedret, og den generelle levetid er forlænget. Det forventes derfor, at levetiden blandt ubehandlede patienter vil være længere i dag end levetiden rapporteret i MacDermot-studiet.

Det er meget usikkert, hvilken betydning ERT har for den samlede overlevelsen, men Medicinerådet anslår, at overlevelsesgevinsten er ca. 20 leveår ved behandling med ERT ift. ikke at modtage en aktiv behandling. Dette er derfor ca. 10 leveår færre end ansøgers estimat. Omkostningseffektiviteten af pegunigalsidase alfa overestimeres sandsynligvis af disse grunde.



9.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Til at estimere nytteværdier forbundet med behandling med pegunigalsidase alfa og *ingen aktiv behandling* anvender ansøger litteraturbaserede nytteværdier. Ansøger antager ligesom for overlevelsen, at patienter, der modtager pegunigalsidase alfa, har samme helbredsrelaterede livskvalitet som den generelle befolkning. Ansøger anvender nytteværdier for den generelle svenske befolkning, som er fundet i et studie fra 2001. Ansøger anvender kun nytteværdierne for mænd, som er højere end for kvinder, frem til patienten bliver 85 år.

Til estimering af nytteværdien for patienter, der ikke modtager aktiv behandling, anvender ansøger en nytteværdi fra et studie af Moore et al. fra 2007 [17], hvor man i studiet har lavet *bootstrapping* med normalfordelinger med data for helbredsrelateret livskvalitet rapporteret i et studie af Miners et al. fra 2002 [18]. 38 mænd med Fabrys sygdom i UK indgik i studiet af Miners et al. Ansøger redegør ikke for, hvilket værktøj der er anvendt til at indsamle helbredsrelateret livskvalitetsdata eller andre omstændigheder vedrørende dataindsamlingen. Studiet af Moore et al. finder en nytteværdi på 0,56 for patienter, der ikke modtager aktiv behandling, og ansøger bruger denne værdi til at nedjustere nytteværdierne for den generelle befolkning. Ansøger aldersjusterer nytteværdierne, men beskriver ikke metoden herfor.

Tabel 14. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)

	Nytteværdi	95 % CI	Instrument	Præferencevægte
Pegunigalsidase alfa	0,91	Ikke opgivet	Ikke opgivet	Ikke opgivet
<i>Ingen aktiv behandling</i>	0,56	Ikke opgivet	Ikke opgivet	Ikke opgivet

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har ikke redegjort tilstrækkeligt for valg og metode til estimering af nytteværdier forbundet med pegunigalsidase alfa og *ingen aktiv behandling*. Medicinrådet vurderer, at det overestimerer patienternes livskvalitet at anvende data for den generelle befolkning i pegunigalsidase alfa-armen, da patienterne ikke nødvendigvis er symptomfri og stadig kan opleve sygdomsrelaterede komplikationer.

9.4 Omkostninger

I ansøgers sundhedsøkonomiske analyse inkluderes lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger og omkostninger til behandling af sygdomsrelaterede komplikationer og palliativ indsats. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger relateret til bivirkninger, monitorering og patient- og transportomkostninger. Medicinrådet bemærker, at dette er en begrænsning ved analysen, men da lægemiddelomkostningerne til pegunigalsidase alfa er den afgørende parameter i analysen, vil inklusion af disse omkostninger formentlig ikke have væsentlig betydning for analysens resultat.



9.4.1 Lægemedielomkostninger

Estimeringen af lægemiddelomkostningerne for pegunigalsidase alfa er lavet på samme måde som i omkostningsminimeringsanalyse. Dette er beskrevet i afsnit 3.3.1.

9.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af pegunigalsidase alfa med intravenøs infusion på hospitalet. Ansøger antager, jf. produktresuméet, at den indledende infusion varer 3 timer, mens efterfølgende infusioner varer 1,5 timer. Ansøger estimerer administrationsomkostningerne baseret på enhedsomkostningen på 542 DKK for en sygeplejerske pr. time, opgivet i et katalog for enhedsomkostninger fra Amgros.

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

9.4.3 Omkostninger til behandling af sygdomsrelaterede komplikationer og palliativ indsats

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling af sygdomsrelaterede komplikationer. Ansøger antager, at patienter, der modtager pegunigalsidase alfa, ikke vil opleve nogen sygdomsrelaterede komplikationer gennem hele livet, hvilket er i tråd med, at både overlevelsen og den helbredsrelaterede livskvalitet antages for værende tilsvarende den generelle befolkning. For patienter, der ikke modtager aktiv behandling, baseres risikoen for komplikationer på MacDermot et al. 2001. Ansøgers antagelser vedr. forekomsten af sygdomsrelaterede komplikationer ses i Tabel 15, mens de relaterede enhedsomkostninger er præsenteret i Tabel 16.

Tabel 15. Ansøgers antagelser vedr. forekomsten af sygdomsrelaterede komplikationer

	Pegunigalsidase alfa	Ingen aktiv behandling	Alder, hvor risiko for komplikation tillægges
Akroparæstesi/smerte	0 %	77 %	10 år
Dialyse (nyre)	0 %	31 %	37 år
Grafttransplantation	0 %	31 %	40 år
Venstre ventrikel hypertrofi	0 %	88 %	42 år
Mildt slagtilfælde	0 %	24 %	40 år
Invaliderende slagtilfælde	0 %	24 %	40 år

Ansøger anvender internationale kilder til at estimere enhedsomkostningerne for behandling af komplikationerne. Ansøger konverterer omkostningerne til DKK til priser for 2023.



Tabel 16. Ansøgers antagelser vedr. enhedsomkostninger til behandling af sygdomsrelaterede komplikationer

	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Akroparæstesi/smerte	6.322	Langley et al. 2013[19]
Dialyse (nyre)	361.734	Connock et al. 2006[20]
Grafttransplantation	157.735	Connock et al. 2006[20]
Venstre ventrikel hypertrofi	74.131	Stålhammar et al. 2012 (antaget samme omkostninger som ved hjertestop)[21]
Mildt slagtilfælde	20.992	Connock et al. 2006[20]
Invaliderende slagtilfælde	217.772	Connock et al. 2006[20]

Ansøger inkluderer omkostninger relateret til den behandling, patienterne modtager lige op til deres død. Ansøger anvender en DRG-takst på 35.456 DKK (DRG 2023: 11MA02 Andre primære eller sekundære medicinske nyresygdomme uden dialyse) og inkluderer yderligere en langliggertakst på 34.960 DKK. Samlet estimerer ansøger en omkostning på 70.416 DKK for palliativ indsats frem til en patients død.

Medicinerådets vurdering af omkostninger til behandling af sygdomsrelaterede komplikationer og palliativ indsats

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med behandling af sygdomsrelaterede komplikationer. Dog bemærker Medicinerådet, at nogle patienter stadig vil opleve sygdomsrelaterede komplikationer på trods af behandling med pegunigalsidase alfa. Derved undervurderes omkostningerne i pegunigalsidase alfa-armen.

9.5 Resultater

9.5.1 Resultat af tillægsanalysen

I tillægsanalysen estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient at være 10,8 QALY (5,8 leveår), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 29,4 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 2,7 mio. DKK pr. vundet QALY. Resultaterne fra Medicinerådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 17.

Medicinerådet har ikke foretaget ændringer i analysen på nær tilpasningen af estimeringen af lægemiddelomkostningerne, jf. Medicinerådets hovedanalyse (se afsnit 3.3.1). Medicinerådet vurderer, at ansøgers analyse overestimerer effekten (overlevelse



og helbredsrelateret livskvalitet) af pegunigalsidase alfa, og dermed forventes ICER'en at være højere end ansøgers estimat. Dette er ikke undersøgt yderligere, da formålet med analysen er at give en indikation af pegunigalsidase alfas omkostningseffektivitet ift. *ingen aktiv behandling*.

Table 17. Resultatet af tillægsanalysen, diskonterede tal

	Pegunigalsidase alfa	Ingen aktiv behandling	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	750.721	0	750.721
Omkostninger til behandling af sygdomsrelaterede komplikationer og palliativ indsats	120.942	1.135.401	-1.014.459
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	23,3	17,5	5,8
Totale QALY	20,6	9,8	10,8

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 5.113.620
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 2.731.770
	Beregnet med SAIP: ■

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk