

Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til Fabrys sygdom

Prio



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

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

Om behandlingsvejledninger

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

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

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

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: Protokol, evidensgennemgang, opsummering, omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

I *Medicinrådets protokol* (dette dokument) beskrives formål med behandlingsvejledningen, herunder relevante metoder til besvarelse af de kliniske spørgsmål. Ud over de kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

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



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 26. september 2024

Dokumentnummer 198761

Versionsnummer 1.0

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. september 2024



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	4
1. Baggrund	5
2. Introduktion	5
2.1 Fabrys sygdom	5
2.2 Behandling af Fabrys sygdom	7
2.3 Lægemidlerne	7
3. Medicinrådets kliniske spørgsmål	8
3.1 Kliniske spørgsmål.....	8
3.1.1 Klinisk spørgsmål 1.....	8
3.1.2 Klinisk spørgsmål 2.....	9
3.2 Valg af effektmål	9
3.2.1 Kritiske effektmål	10
3.2.2 Vigtige effektmål.....	11
4. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	12
4.1 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier	13
4.2 Virksomhedsbidrag	13
4.3 Udvalgelse af litteratur	13
5. Databehandling og analyse	14
6. Kvalitetsvurdering	14
7. Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler	15
7.1.1 Patientværdier og -præferencer	15
7.1.2 Administrationsform og -frekvens	15
8. Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	15
8.1 Kriterier for opstart, skift og seponering	15
8.2 Monitorering af behandling.....	16
9. Klinisk sammenligningsgrundlag	16
10. Referencer.....	17
11. Sammensætning af fagudvalg	18
12. Versionslog.....	20



Begreber og forkortelser

ADA:	<i>Anti-drug antibody</i>
eGFR:	<i>Estimated glomerular filtration rate</i>
ERT:	Enzymerstatningsterapi
GLA:	Galaktosidase alfa
IRR:	<i>Infusion related reaction</i>
OS:	<i>Overall survival</i> (samlet overlevelse)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)



1. Baggrund

Medicinrådet besluttede den 24. januar 2024 at udarbejde en behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til Fabrys sygdom. Medicinrådet besluttede dette for at skabe priskonkurrence på området for enzymerstatningsterapier (ERT), hvor lægemidlerne på nuværende tidspunkt er prissat uforholdsmæssigt højt. Medicinrådet vil i forbindelse med behandlingsvejledningen tage stilling til, hvilke patienter der kan skiftes til førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

Baggrunden for Medicinrådets beslutning er følgende:

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

2. Introduktion

2.1 Fabrys sygdom

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

Fabrys sygdom kategoriseres i typerne:

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

Den klassiske type er karakteriseret ved fuldstændig mangel på eller svært reduceret alfa-galactosidase-aktivitet (< 1 % aktivitet af alfa-galaktosidase). 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 og 10 % aktivitet), hvorfor sygdommen ofte opdages senere og har mere varierende symptomer. Mænd med Fabrys sygdom vil oftest have den klassiske type som følge af den X-bundne arvegang. Kvinder vil i varierende grad være ramt af sygdommen og kan være alt fra hårdt ramt til asymptomatiske. Symptomer optræder derfor typisk også senere hos kvinder (typisk over 10 år senere end hos mænd) [1,2].



Symptomerne kan være meget forskelligartede, både i type og sværhedsgrad. Oftest ses påvirkning af nerver, blodkar, hud, nyrer, hjerte, lunger og hjerne. 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 var tidligere forbundet med forkortet levetid. Et registerstudie med 279 mænd og 168 kvinder fandt, at 50 % af ubehandlede mænd var døde, inden de fyldte 60 år (baseret på samlet 20 dødsfald i perioden 1944-2011) [3]. Registerdata tyder på, at dødsårsagen oftest var relateret til nyresvigt, før ERT kom på markedet. Efter ERT kom på markedet i 2001, har det ændret på sygdommens prognose. Efter 2001 er den mest almindelige årsag til død kardiovaskulær sygdom [4]. Data fra det internationale Fabry register, 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 [4,5].

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 og kategori [6,7]. I Danmark kender man typisk familierne med Fabry og vil derfor vide, om sygdommen er til stede allerede fra spædbarnsalderen. Yngre patienter kan diagnosticeres med Fabrys sygdom ved fx genetisk screening under hypertrofisk kardiomyopati samt apopleksi i en yngre alder. Der findes formentlig også et antal udiagnostiserede patienter med Fabry, som indimellem diagnosticeres. Disse har sandsynligvis non-klassisk sygdom og er derfor patienter uden stor symptombyrde.

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

Der findes omkring 120 patienter diagnosticeret med Fabry i Danmark, heraf er ca. 7 patienter under 18 år. Af de 120 patienter er 57 (47,5 %) af patienterne i behandling (heraf er 4 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.



2.2 Behandling af Fabrys sygdom

Der findes ingen kurativ behandling mod Fabrys sygdom, så formålet med den nuværende behandling er 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 [4,7]. Det betyder også, at man ikke behandler patienter, hvis sygdommen vurderes at være for svær, og patienternes tilstand allerede er meget forringet, da behandlingen så ikke vil have en effekt.

Der findes fire nuværende lægemiddelbehandlinger, som består af tre ERT'er; agalsidase alfa, agalsidase beta, pegunigalsidase alfa samt lægemidlet migalastat. Pegunigalsidase alfa er tidligere vurderet af Medicinrådet, men det er ikke anbefalet, da Medicinrådet vurderer, at det er prissat urimeligt højt. Migalastat er ikke anbefalet som standardbehandling af KRIS, men kan anvendes inden for særlige opstartskriterier og opfølgning. Agalsidase alfa og agalsidase beta er taget i brug, før Medicinrådet blev oprettet.

Valget af behandling afhænger af mutationstype, forekomsten af antistoffer og patientpræferencer. I dansk klinisk praksis følger man europæiske guidelines ift. opstart og seponering af behandling [6]. Opstart af behandling er afhængig af køn, type (dvs. klassisk vs. non-klassisk) samt alder.

Ved enzymerstatning etableres et enzymatisk aktivitetsniveau. Trods vedvarende behandling kan patienterne stadig opleve symptomer og langtidskomplikationer som følge af insufficiante 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].

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 af 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-patienterne har sådanne mutationer.

2.3 Lægemidlerne

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



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

ATC-kode	Lægemiddel (handelsnavn)	Population og indikation	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
A16AB03	Agalsidase alfa (Replagal)	Voksne samt børn og unge ≥ 6 år med en bekræftet diagnose af Fabrys sygdom	<u>Intravenøs:</u> 0,2 mg/kg legemsvægt hver 2. uge	Enzym-substitution
A16AB04	Agalsidase beta (Fabrazyme)	Voksne samt børn og unge ≥ 8 år med en bekræftet diagnose af Fabrys sygdom	<u>Intravenøs:</u> 1 mg/kg legemsvægt hver 2. uge	Enzym-substitution
A16AB20	Pegunigalsidase alfa (Elfabrio)	Voksne patienter ≥ 18 år med en bekræftet diagnose af Fabrys sygdom	<u>Intravenøs:</u> 1 mg/kg legemsvægt hver 2. uge	Enzym-substitution
A16AX14	Migalastat (Galafold)	Voksne og unge ≥ 12 år med legemsvægt ≥ 45 kg med bekræftet diagnose på Fabrys sygdom, som har en targeterbar mutation	<u>Peroral:</u> 1 kapsel hver 2. dag på samme klokkeslæt og i fastende tilstand minimum 2 timer før og efter administration	Enzymstabiliserende stof

3. Medicinrådets kliniske spørgsmål

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

3.1 Kliniske spørgsmål

3.1.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Patienter med Fabrys sygdom, der har en targeterbar mutation.



Interventioner

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

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 1.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes eller med placebo.

Effektmål

Se afsnit 3.2.

3.1.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

Patienter med Fabrys sygdom, der ikke har en targeterbar mutation.

Interventioner

- Agalsidase alfa
- Agalsidase beta
- Pegunigalsidase alfa.

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 1.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes eller med placebo.

Effektmål

Se afsnit 3.2.

3.2 Valg af effektmål

Medicinerådet vurderer, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 2. Effektmålene er de samme for begge kliniske spørgsmål.

I evidensgennemgangen adresserer Medicinerådet hvert effektmål, men det er først i den samlede vurdering på tværs af effektmål og andre forhold, at der tages stilling til, om lægemidlerne kan ligestilles.



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

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

Tabel 2. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed (kritisk eller vigtigt), måleenhed og mindste klinisk relevante forskel

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

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

3.2.1 Kritiske effektmål

Nyrefunktion

Fabry kan føre til nedsat nyrefunktion og/eller nyresvigt. Nyrernes funktion kan måles ved test af rensningsevne, som også kaldes den glomerulære filtrationshastighed eller



GFR. Det beregnede GFR kaldes eGFR (*estimated glomerular filtration rate*), og det er en beregning baseret på en måling af P-Kreatinin samt oplysninger om personens køn og alder. Resultatet angives som milliliter pr. minut, korrigeret til en standardiseret legemsoverflade på 1,73 kvadratmeter, dvs. med enheden mL/min/1,73 m² [9].

Ændring i eGFR anvendes til at fortælle, om behandlingen formår at bremse nyrefunktionstab, som ultimativt vil lede til nyresvigt. Fagudvalget vurderer, at eGFR slope, målt som årlig ændring, skal indgå som et kritisk effektmål.

Ved vurderingen af pegunigalsidase alfa blev nyrefunktion analyseret ved en prædefineret NI-margin på 3,0 ml/min/1,73. NI-margin er ikke en valideret margin, men fagudvalget vurderer, at det er en klinisk relevant forskel på nyrefunktionen i Fabry-patienter. Der gøres opmærksom på, at for den enkelte patient vil den klinisk relevante forskel kunne variere alt efter niveauet for eGFR. Hvis patienten fx har et lavere niveau, vil en mindre forskel i årlig eGFR også kunne have stor klinisk relevant betydning. Dette gør sig også gældende for Fabry-patienter, som har været behandlet gennem en længere årrække.

Sygdomsalvorlighed og progression

MSSI (Mainz Severity Score Index) 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. 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 [10]. Fagudvalget vurderer, at MSSI, målt som ændring fra baseline, skal indgå som et kritisk effektmål med en MKRF på 10 point.

Samlet overlevelse

Det er i udgangspunktet altid relevant at belyse, om lægemidler forlænger patienternes overlevelse, og samlet overlevelse (*overall survival – OS*) anses altid for at være et kritisk effektmål. Registerdata tyder på, at dødsårsagen oftest var relateret til nyresvigt, før ERT kom på markedet [4], men siden introduktionen af ERT er dødeligheden reduceret, så sygdommen for de fleste patienters vedkommende i dag ikke er forbundet med markant forkortet levetid [4,5]. Medicinrådet forventer ikke, at de inkluderede kliniske studier vil bidrage med data om effektmålet. Data vedrørende OS vil dog blive inkluderet, analyseret og rapporteret i et format, der svarer til datakvaliteten, men da der ikke forventes data, fastsættes ingen MKRF.

3.2.2 Vigtige effektmål

Biomarkør for sygdomsmonitorering

Plasma lyso-Gb3 (globotriaosylsphingosine) er en biomarkør, som anvendes til diagnosticering samt vurdering af aktiviteten af sygdommen og effekten af behandlingen for Fabrys sygdom. Effektmålet indgår i monitoreringen af patienter og måles ved kontrolbesøg i dansk klinisk praksis. Forhøjet lyso-GB3 er forbundet med en højere sygdomsbyrde hos Fabry-patienter [11]. Kvinder og patienter med non-klassisk type har



et noget lavere niveau, hvorfor effektmålet opgøres som en procentsats. Det forventes ikke, at data tillader en opdeling mellem køn, og samtidig er formålet at vurderingen foretages samlet på tværs af køn og type. Der er stor variation i niveau, alt efter om patienter er behandlingsnaive eller -erfarne, hvilket ligeledes gør det usikkert at fastsætte MKRF. Det er et surrogatmål, og i behandlingsvejledningen er det relevant at se på ændring fra baseline som et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at MKRF bør være 15 %-point.

Hjerte

Som nævnt tidligere kan Fabrys sygdom føre til forstørret venstre side af hjertemuskulaturen (hypertrofi), som er associeret med hjertesvigt, arytmier og apopleksi (slagtilfælde). Venstre ventrikel hypertrofi (*Left Ventricular Mass Index, LVMI*) indgår i monitoreringen af patienter og måles ved kontrolbesøg i dansk klinisk praksis. Fagudvalget vurderer, at LVMI, målt som ændring fra baseline, skal indgå som et kritisk effektmål med en MKRF på 5 g/m².

Livskvalitet

Patienter med Fabrys sygdom vil have en hverdag, der i varierende grad kan være påvirket af sygdommen. Ved at inkludere livskvalitet som et vigtigt effektmål, hvor der laves en kvalitativ gennemgang, vil forskellige skalaer kunne indgå i vurdering af behandlingernes indbyrdes effektforhold. Dette gøres for at have et så stort datagrundlag som muligt på et område, hvor det er kendt på forhånd, at omfanget af litteratur er begrænset.

Bivirkninger

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

Derudover vil der blive lavet en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser og bivirkninger, herunder alvorlige uønskede hændelser og langtidsbivirkninger. Bivirkningsprofilerne for de inkluderede lægemidler vil blive beskrevet med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af bivirkninger. Til dette vil opfølgingsstudier og EMAs rapporter blive anvendt. Fagudvalget er særligt opmærksom på IRR og ADA.

4. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Medicinrådet vil tage udgangspunkt i den litteratur, der indgår i Medicinrådets vurderingsrapport vedrørende [pegunigalsidase alfa](#) samt eventuelle virksomhedsbidrag. Derudover er det de kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af



patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICO's), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen. Medicinrådet undersøger, om der foreligger opdaterede resultater, fx vedrørende langtidsbivirkninger fra allerede kendte studier

4.1 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Medicinrådet vil i litteratursøgningen søge efter oversigts- og primærartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	
Primærartikler		X	X	X

Medicinrådet inkluderer lægemidlernes generiske navne i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (fx Medical Subject Headings, MeSH), inkluderer Medicinrådet disse i søgningen, ligesom Medicinrådet tager højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

Hvis Medicinrådet finder en eller flere metaanalyser, som ud fra Medicinrådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt, indeholder brugbare, opdaterede effektestimater eller de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, benytter Medicinrådet denne/disse.

4.2 Virksomhedsbidrag

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data, jf. [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#). Medicinrådet kan overveje at inddrage disse data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og data kan styrke evidensgrundlaget markant.

4.3 Udvælgelse af litteratur

Medicinrådet vil inkludere følgende publikationstyper, der afrapporterer data i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål:

- Systematisk udførte metaanalyser
- Randomiserede kontrollerede studier



- Komparative non-RCT
- Abstracts og tilhørende konferencepræsentationer.

Medicinrådet vil ekskludere følgende publikationstyper:

- Sundhedsøkonomiske analyser
- Ikke-systematiske (narrative) reviews
- Editorials og letters mv.
- Single-arm-studier
- Observationelle studier.

To personer vil uafhængigt af hinanden screene de fundne systematiske oversigtsartikler samt primærstudier og vurdere, om de er relevante for besvarelsen af de kliniske spørgsmål.

Medicinrådet vil redegøre for udvælgelsen af litteratur med PRISMA-flowdiagrammer og angive en årsag for hver artikel, som bliver ekskluderet på fuldtekstniveau.

5. Databehandling og analyse

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinrådet udarbejde en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan Medicinrådet syntetisere data indirekte (eventuelt i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), vil data blive syntetiseret narrativt.

[Databehandling og analyse i behandlingsvejledninger](#) er beskrevet mere detaljeret på Medicinrådets hjemmeside.

6. Kvalitetsvurdering

Medicinrådet foretager en kvalitetsvurdering af de randomiserede studier, hvor estimerne indgår til at besvare det kliniske spørgsmål, jf. afsnit 3. To personer vil udarbejde en vurdering af risk of bias for de inkluderede studier ved hjælp af [Cochrane Risk of bias tool 2.0](#). Herefter vil de sammen lave en endelig vurdering af risk of bias ved konsensus.



7. Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som Medicinrådet vurderer har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil tage i betragtning i den kliniske ligestilling mellem lægemidlerne.

7.1.1 Patientværdier og -præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for sygdomsområdet.

Medicinrådet vurderer, at evidensen inden for dette område er sparsom, og søger ikke efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer. Medicinrådet inddrager i stedet viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget.

7.1.2 Administrationsform og -frekvens

For klinisk spørgsmål 1 (med targeterbar mutation) er den primære forskel mellem ERT'erne og migalastat administrationsformen (i.v. eller p.o.). For klinisk spørgsmål 2 (uden targeterbar mutation) er det blandt ERT'erne alene forskel i infusionstider, da behandlingsfrekvensen er den samme.

8. Øvrige forhold vedrørende behandlingen

8.1 Kriterier for opstart, skift og seponering

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift, dosisjustering og seponering for de udvalgte lægemidler.

Medicinrådet vil inddrage data fra den identificerede litteratur og fagudvalgets kliniske erfaring. Dette vil bl.a. indeholde præcisering af, hvornår behandling bør opstartes. Medicinrådet vil udarbejde anbefalinger i forhold til skift, når der kommer en ny lægemiddelrekommandation.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet. Fagudvalget er bekendt med de europæiske guidelines, som anvendes i dansk klinisk praksis. Derfor søger Medicinrådet ikke efter kliniske retningslinjer.



8.2 Monitorering af behandling

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse øvrige forhold vedrørende behandlingen. Medicinrådet inddrager i stedet for viden fra klinikere i fagudvalget, faglige selskaber, guidelines, etc.

9. Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinrådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der evt. bliver ligestillede i evidensgennemgangen.

Medicinrådet ønsker at bruge en sammenligningsperiode i det kliniske sammenligningsgrundlag på 1 år.

På baggrund af sammenligningsgrundlaget udarbejder Medicinrådet en omkostningsanalyse, hvis der er betydende forskelle i ressourceforbruget ved de ligestillede lægemidler.

Medicinrådet tager først stilling til, om et eller flere af lægemidlerne skal anbefales i lægemiddelrekommandationen, når Medicinrådet kender forholdet mellem effekt og omkostninger efter lægemidlerne har været i udbud.



10. Referencer

1. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(2):345–54.
2. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European Journal of Clinical Investigation*. 2004;34(3):236–42.
3. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* [internet]. 2009 [citeret 20. marts 2024]; Tilgængelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2698092/>
4. Beck M, Ramaswami U, Hernberg-Ståhl E, Hughes DA, Kampmann C, Mehta AB, et al. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:238.
5. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep*. 2015;3:21–7.
6. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10(1):36.
7. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018;123(4):416–27.
8. Fabrazyme | European Medicines Agency [internet]. [citeret 20. marts 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabrazyme>
9. Glomerulær filtrationshastighed (eGFR) - Lægehåndbogen på sundhed.dk [internet]. [citeret 16. april 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/undersogelser-og-proever/klinisk-biokemi/blodproever/glomerulaer-filtrationshastighed-egfr/>
10. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, Ries M, Mengel E, Miebach E, et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson–Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clinical Genetics*. 2004;65(4):299–307.
11. Svarstad E, Marti HP. The Changing Landscape of Fabry Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(4):569–76.



11. Sammensætning af fagudvalg

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

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

* Har ikke deltaget i arbejdet med denne protokol.



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



12. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. september 2024	Godkendt af Medicinrådet.