

Underlag för beslut om subvention  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Elfabrio (pegunigalsidas alfa)

## Utvärderad indikation

Elfabrio är avsett för långvarig enzymsättningsbehandling hos vuxna patienter med en bekräftad diagnos av Fabrys sjukdom (brist på alfa-galaktosidas).

## FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall**

## GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

<b>Produkt</b>	Elfabrio (pegunigalsidas alfa), 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, ATC-kod: A16AB20
<b>Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen</b>	Generell subvention. Indikationen är långvarig enzymsättningsbehandling hos vuxna patienter med en bekräftad diagnos av Fabrys sjukdom (brist på alfa-galaktosidas). Enligt Socialstyrelsen förekommer sjukdomen hos cirka 2 per 100 000 personer och cirka 90 personer är diagnostiserade med Fabrys sjukdom i Sverige, men troligen finns det fler med sjukdomen som ännu inte har fått diagnosen.
<b>Företagets prognostiserade försäljning</b>	Enligt företaget skulle [-----] patienter vara aktuella för behandling med Elfabrio. Företaget prognostiserar en fullskalig försäljning på [-----] kronor, år.
<b>Trepartsöverläggning</b>	Nej
<b>Sista beslutsdag</b>	22 november 2023

## ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Elfabrio	2 mg/ml	Injektionsflaska 5 x 10 ml	84 502,96	85 549,21
Elfabrio	2 mg/ml	Injektionsflaska 1 x 10 ml	16 900,59	17 284,85

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Katharina Schellhaus (medicinsk utredare), Anna Eriksson (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Mikael Oscarson överläkare, Centrum för medfödda metabola sjukdomar och ME Endokrinologi, Karolinska universitetssjukhuset. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

<b>TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR</b>	
<b>Relevant jämförelsealternativ</b>	Fabrazyme och Replagal är de enzymsättande behandlingarna mot Fabrys sjukdom som används idag i klinisk praxis. Båda ingår i läkemedelsförmånerna och är kliniskt relevanta. TLV utgår från rekommenderad dosering i respektive läkemedels produktresumé, Fabrazyme har utifrån detta lägst kostnad. TLV bedömer därför att Fabrazyme är relevant jämförelsealternativ.
<b>Relativ effekt och säkerhet</b>	Pegunigalsidas alfa har i den dubbelblindade, randomiserade BALANCE-studien uppvisats vara non-inferior till agalsidas beta avseende årlig förändring av eGFR vid behandling av patienter med symtomatisk Fabrys sjukdom efter 24 månader. Däremot uppnåddes den inte efter 12 månader i ITT-populationen och studien hade flera kvalitetsbrister, så som en förändring av studiedesign under tiden studien pågick varför TLV anser att det föreligger osäkerheter kring effektbedömningen. TLV bedömer trots detta, baserat på studieresultaten efter 24 månader, att pegunigalsidas alfa (Elfabrio) och agalsidas beta (Fabrazyme) har jämförbar effekt vid behandling av Fabrys sjukdom.
<b>Beskrivning av hälsoekonomisk analys</b>	Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys bestående av en kostnadsjämförelse där Elfabrio jämförs mot Fabrazyme för behandling av vuxna patienter med Fabrys sjukdom.
<b>Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet</b>	TLV konstaterar att det finns en osäkerhet vilken dos av Elfabrio och Fabrazyme som kommer ges i klinisk praxis.  TLV bedömer att osäkerheten i beslutet är låg.
<b>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</b>	Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Elfabrio och relevant jämförelsealternativ Fabrazyme, baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. TLV:s kostnadsjämförelse visar att den genomsnittliga läkemedelskostnaden för Elfabrio är lägre än den genomsnittliga läkemedelskostnaden för Fabrazyme.
<b>Sammanvägd bedömning</b>	Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användningen av Elfabrio idag är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen i övrigt är uppfyllda.

# Innehåll

---

<b>1</b>	<b>Företagets ansökan .....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Fabrys sjukdom .....</b>	<b>5</b>
2.1	<b>Svårighetsgrad för tillståndet .....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Läkemedlet.....</b>	<b>5</b>
3.1	<b>Indikation.....</b>	<b>5</b>
3.2	<b>Verkningsmekanism .....</b>	<b>5</b>
3.3	<b>Dosering/administrering.....</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Aktuella behandlingsrekommendationer .....</b>	<b>7</b>
<b>5</b>	<b>Jämförelsealternativ .....</b>	<b>8</b>
<b>6</b>	<b>Relativ klinisk effekt och säkerhet .....</b>	<b>9</b>
6.1	<b>Kliniska studier .....</b>	<b>9</b>
<b>7</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>13</b>
7.1	<b>Dosering .....</b>	<b>14</b>
7.2	<b>Kostnader .....</b>	<b>14</b>
7.2.1	<b>Kostnader för läkemedlet .....</b>	<b>14</b>
<b>Resultat av hälsoekonomisk analys .....</b>	<b>15</b>	
<b>8</b>	<b>15</b>	
8.1	<b>TLV:s kostnadsjämförelse .....</b>	<b>15</b>
8.1.1	<b>Osäkerhet i resultaten .....</b>	<b>16</b>
8.2	<b>Samlad bedömning av resultaten .....</b>	<b>16</b>
<b>9</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>17</b>
9.1	<b>Den etiska plattformen .....</b>	<b>17</b>
9.2	<b>Författningstext m.m. ....</b>	<b>17</b>
<b>10</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>17</b>

# 1 Företagets ansökan

---

Företaget ansöker om generell subvention.

## 2 Fabrys sjukdom

---

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsen [1].

Fabrys sjukdom orsakas av mutationer i genen GLA som finns på X-kromosomen. GLA är en mall för tillverkningen av enzymet alfa-galaktosidas A som finns i cellernas lysosomer (små enheter i cellerna som har till uppgift att bryta ned olika ämnen med hjälp av enzymer). Genvarianten leder till brist på enzymet eller nedsatt funktion av enzymet. Det gör att vissa ämnen inte bryts ned utan i stället ansamlas i cellerna, vilket leder till att blodkärl och andra organ skadas. Vanliga symtom är smärta samt påverkan på hjärtat, njurarna och blodkärlen i hjärnan.

Sjukdomen visar sig oftast i tidig skolålder med episoder av smärta i händerna och fötterna, nedsatt förmåga att svettas, hudförändringar och ögonförändringar. Symtomen uppstår när de ämnen som inte kan brytas ned ansamlas i olika celler. Det sker framför allt i blodkärl, njurvävnad, hjärtmuskulatur och ögats hornhinna samt i nerver i centrala och perifera nervsystemet. Tecken på Fabrys sjukdom hos vuxna kan vara försämrad njurfunktion, hjärtpåverkan, besvär från mag-tarmkanalen, övergående symtom på syrebrist i hjärnan eller stroke.

Sjukdomens svårighetsgrad kan variera avsevärt mellan olika personer och är kopplad till hur mycket enzymaktivitet som finns kvar. X-kromosombundna ärftliga sjukdomar förekommer som regel endast hos män och nedärvs vanligen via friska kvinnliga bärare av en normal gen och en sjukdomsorsakande genvariant. Vid Fabrys sjukdom kan dock även kvinnor få symtom och i vissa fall bli lika sjuka som män.

### 2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Elfabrio och det relevanta jämförelsealternativet, baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. Eftersom svårighetsgraden därmed inte har betydelse för beslutet gör TLV ingen bedömning av svårighetsgrad.

## 3 Läkemedlet

---

Den aktiva substansen i Elfabrio är pegunigalsidas alfa. Läkemedlet godkändes i EU den 4 maj 2023 enligt den centrala proceduren.

### 3.1 Indikation

Elfabrio är avsett för långvarig enzymsättningsbehandling hos vuxna patienter med en bekräftad diagnos av Fabrys sjukdom (brist på alfa-galaktosidas).

### 3.2 Verkningsmekanism

Pegunigalsidas alfa är en pegylerad rekombinant (genteknologiskt framställt) form av humant alfa-galaktosidas A. Aminosyrasekvensen av den rekombinanta formen liknar det naturligt förekommande enzymet hos människa. Pegunigalsidas alfa kompletterar eller ersätter enzymet alfa-galaktosidas A, som katalyserar hydrolysen (klyvning av en molekyl i två delar) av de terminala alfa-galaktosylenheterna i oligosackarider och polysackarider i lysosomen, vilket minskar mängden av ackumulerat globotriaocylceramid (Gb3) och globotriaocylsingosin (Lyso-Gb3)[2].

### 3.3 Dosering/administrering

Nedanstående sammanfattning är hämtad i sin helhet från Elfabrios produktresumé [2].

Rekommenderad dos av pegunigalsidas alfa är 1 mg/kg kroppsvikt, administrerad en gång varannan vecka genom intravenös infusion.

Antalet injektionsflaskor som ska spädas ska bedömas baserat på den individuella patientens vikt och nödvändigt antal injektionsflaskor ska tas ut ur kylskåpet för att låta dem anta rumstemperatur (i cirka 30 minuter).

Den nödvändiga volymen av Elfabrio-lösningen ska dras upp från injektionsflaskorna och spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning till en total volym baserad på patientvikten specificerad i Tabell 1 nedan.

Tabell 1: Lägsta totala infusionsvolym för patienter efter kroppsvikt.

Kroppsvikt	Lägsta totala infusionsvolym
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Efter beredning ska spädningen administreras genom intravenös infusion och filtreras genom ett inbyggt lågproteinbindande filter på 0,2 µm. Patienten ska observeras för infusionsrelaterade reaktioner (IRR) under två timmar efter infusionen. Rekommenderad dos och infusionstid visas i tabell 2 och 3.

Tabell 2: Rekommenderad dos och infusionstid för intravenös administrering av Elfabrio. Inledande infusion 1 mg/kg kroppsvikt varannan vecka.

Kroppsvikt (kg)	Total volym (ml)	Infusionstid	Infusionshastighet*
Upp till 70	150 ml	Inte mindre än 3 timmar	0,83 ml/min (50 ml/tim)
70-100	250 ml	Inte mindre än 3 timmar	1,39 ml/min (83,33 ml/tim)
> 100	500 ml	Inte mindre än 3 timmar	2,78 ml/min (166,67 ml/tim)

Tabell 3: Rekommenderad dos och infusionstid för intravenös administrering av Elfabrio. Underhållsinfusion: Målvärdet för infusionstiden kan bestämmas utifrån patientens tolerabilitet. Ökning av infusionshastigheten ska ske gradvis från den hastighet som användes vid den första infusionen.

Kroppsvikt (kg)	Total volym (ml)	Infusionstid	Infusionshastighet*
Upp till 70	150 ml	Inte mindre än 1,5 timmar	1,68 ml/min (100 ml/tim)
70-100	250 ml	Inte mindre än 1,5 timmar	2,78 ml/min (166,67 ml/tim)
> 100	500 ml	Inte mindre än 1,5 timmar	5,56 ml/min (333,33 ml/tim)

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk.

Infusion av Elfabrio i hemmet kan övervägas om patienten tolererar infusionerna väl och inte har haft någon måttlig eller svår infusionsrelaterade reaktioner under några månader.

Beslutet att byta till infusioner i hemmet ska tas efter utvärdering och rekommendation från behandlande läkare. Patienten ska vara medicinskt stabil. Infrastruktur för infusion i hemmet, resurser och förfaranden, inklusive utbildning, måste vara etablerade och tillgängliga för hälso- och sjukvårdspersonal som ansvarar för infusionen i hemmet. Hälso- och sjukvårdspersonal måste alltid finnas tillgänglig under infusionen i hemmet och under en angiven tid efter infusionen.

Behandlande läkare och/eller sjuksköterska ska ge patienten och/eller vårdare lämplig utbildning innan infusion i hemmet påbörjas. Dosen och infusionshastigheten som används i hemmet ska vara samma som används på sjukhus och ska endast ändras under överinseende av behandlande läkare.

## 4 Aktuella behandlingsrekommendationer

---

Nedanstående behandlingsrekommendationer är hämtade i sin helhet från Socialstyrelsen[1], med undantag från ett avsnitt där TLV hänvisar till TLV:s kliniska expert.

Det finns ännu ingen behandling som botar Fabrys sjukdom, men symtomen kan förebyggas eller behandlas på olika sätt. För bästa möjliga behandling är det viktigt att diagnosen ställs så tidigt som möjligt.

Eftersom kombinationen av symtom och symtomens svårighetsgrad skiljer sig från person till person varierar behandlingen och stödinsatserna. De flesta behöver kontakt med flera olika specialister, till exempel barnläkare, endokrinolog, hjärtläkare, neurolog, njurläkare, ögonläkare och hudläkare. Utöver den medicinska behandlingen behöver även behovet av psykologiskt och socialt stöd tillgodoses.

### 4.1 Behandling med enzym

Fabrys sjukdom kan behandlas genom tillförsel av rekombinant (genteknologiskt) framställt alfa-galaktosidas, antingen agalsidas alfa eller agalsidas beta. Ersättningsbehandling med enzym kan lindra symtomen och bromsa försämringen. Studier har visat att behandlingen minskar såväl smärtorna som ansamlingen av globotriaocylceramid i huden, hjärtat och njurarna. Enzymbehandlingen är mest effektiv innan njurarna har blivit alltför påverkade, med hög utsöndring av proteiner i urinen. Risken för stroke har inte visat sig minska trots att enzymet minskar ansamlingen av globotriaocylceramid i vissa delar av hjärnans blodkärl. Enzymet ges som intravenös infusion var fjortonde dag. Behandlingen är troligen livslång.

Enligt TLV:s kliniska expert följer svensk klinisk praxis internationella behandlingsrekommendationer för när sjukdomsspecifik behandling med enzymsättningsbehandling ska påbörjas. Det innebär att i stort sett alla vuxna män med klassisk Fabrys sjukdom erbjuds behandling med sjukdomsspecifik behandling efter diagnos, och pojkar (som oftast fått sin diagnos via släktutredning) påbörjar ofta behandling i mellan- eller högstadieåldern. För kvinnor monitoreras symptom och tillkomst av organmanifestationer noggrant, och vid signifikant organpåverkan har patienten ofta indikation för sjukdomsspecifik behandling. Uppskattningsvis har ungefär hälften av de vuxna kvinnorna bedömts ha indikation för sjukdomsspecifik behandling under livet. Alla patienter som är aktuella för sjukdomsspecifik behandling diskuteras på en nationell behandlingskonferens med specialister från de tre behandlingscentra i landet som sköter dessa patienter.

### 4.2 Behandling med chaperoner

Hos personer med vissa av de sjukdomsorsakande genvarianterna kan ett läkemedel som heter migalastat prövas. Läkemedlet är en så kallad chaperon, ett protein som verkar genom att binda till vissa genetiskt förändrade former av alfa-galaktosidas A. Därigenom stabiliseras och reaktiveras det förändrade enzymet och globotriaocylceramid (Gb3) bryts ned. Läkemedlet ges i form av kapslar som tas varannan dag.

### 4.3 Andra behandlingar

Det finns flera läkemedel som kan användas för att lindra de smärtor i händer och fötter som är vanliga vid Fabrys sjukdom. Ofta uppstår smärtorna vid feber eller när kroppstemperaturen stiger vid ansträngning. De kan då lindras med febernedsättande och värkstillande medel som paracetamol eller acetylsalicylsyra. Smärtorna kan också behandlas med andra typer av läkemedel, bland annat karbamazepin.

Raynauds fenomen (fingrarna blir bleka och stumma när det är kallt) kan lindras med läkemedel som vidgar blodkärlen eller genom att händerna gnids in med en procentig nitroglycerinkräm. Vid kall väderlek bör man hålla händer och fötter varma samt undvika vissa läkemedel som leder till sammandragning av blodkärlen (till exempel betablockerare).

Handsmärtor kan lindras med hjälp av våta, kalla omslag eller genom att händerna kyls ned på andra sätt, till exempel med kylande liniment. Att ha händerna högt, sitta på dem eller knyta dem hårt beskrivs av en del som lindrande. Avspänningsövningar kan också hjälpa.

Ytterligare behandlingar som används vid Fabrys sjukdom är behandling med läkemedel vid hjärtsvikt, hjärtrytmrubbningar och hjärtinfarkt; blodproppsförebyggande behandling med acetylsalicylsyra eller annat läkemedel; dialys eller njurtransplantation vid mycket dålig njurfunktion samt laserbehandling vid hudförändringar.

Då Fabrys sjukdom kan påverka lungorna är det extra viktigt att inte röka. Rökning bidrar till att skadorna i blodkärlen förvärras ytterligare.

Högt blodtryck hos personer med Fabrys sjukdom behandlas med så kallade ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare-preparat.

## 5 Jämförelsealternativ

---

Företaget uppger att Fabrazyme (agalsidas beta) utgör det relevanta jämförelsealternativet till Elfabrio (pegunigalsidas alfa). Företaget motiverar sitt val av jämförelsealternativ med att Fabrazyme används mest av de tre tillgängliga läkemedel som används för behandling av Fabrys sjukdom (Fabrazyme, Replagal och Galafold) i Sverige.

### TLV:s diskussion

Inom läkemedelsförmånerna finns tre läkemedel för behandling av Fabrys sjukdom; Fabrazyme (agalsidas beta), Replagal (agalsidas alfa) och Galafold (migalastat). Fabrazyme och Replagal är enzymersättande behandlingar som liknar Elfabrio avseende verkningsmekanism och administreringsätt. Behandling med Galafold (migalastat) är endast aktuell för patienter med vissa specifika sjukdomsorsakande genvarianter. Det vill säga att alla patienter med Fabrys sjukdom kan behandlas med Fabrazyme, Replagal och Elfabrio, men endast en andel av patienter med Fabrys sjukdom kan behandlas med Galafold.

TLV utvärderade Galafold i en kostnadsjämförelse mot Fabrazyme och Replagal (dnr 1831/2016). Med beaktande av nuvarande läkemedelspriser är läkemedelskostnaden för Fabrazyme lägre än Galafold vid de flesta viktnivåer. TLV konstaterar att patienter som idag behandlas med Galafold troligtvis inte kommer byta till enzymersättande behandling om Elfabrio skulle ingå i läkemedelsförmånerna. TLV konstaterar att patienter som är aktuella för behandling med Elfabrio är patienter som alternativt behandlas med Fabrazyme eller Replagal och att Galafold således inte utgör relevant jämförelsealternativ till Elfabrio.

Enligt TLV:s kliniska expert debatteras det internationellt om huruvida behandlingar med Fabrazyme och Replagal är likvärdiga. Enligt Socialstyrelsens läkemedelsregister behandlades 64 % av patienterna med Fabrys sjukdom med Fabrazyme, 13 % med Replagal och 23 % med Galafold år 2022. Fabrazyme är därmed det läkemedel för Fabrys sjukdom som används mest i Sverige.

Rekommenderad dos av Fabrazyme är 1 mg/kg kroppsvikt varannan vecka, medan rekommenderad dos av Replagal är 0,2 mg/kg kroppsvikt varannan vecka. Enligt TLV:s kliniska expert finns det i litteraturen uppfattningen att enbart mängden infunderat enzym är avgörande, men även att agalsidas alfa (Replagal) tas upp mer effektivt och därmed blir mer effektivt per mg infunderat enzym. Detta eftersom agalsidas alfa är framställt i en human cellinje och har en annan (posttranslationell) modifiering. Enligt TLV:s kliniska expert saknas en jämförande

head-to-head-studie mellan Fabrazyme och Replagal, och kunskapen om den relativa effekten av de två preparaten baseras på data från exempelvis effekt på biomarkörer, njurbiopsistudier och korta uppföljningsstudier från den period när Fabrazyme inte kunde levereras till världsmarknaden.[TLV:s anmärkning: År 2009/2010 fanns en försörjningsbrist avseende Fabrazyme på grund av tillverkningsproblem som ledde till att EMA reviderade sin tidigare rekommendation om användning av Fabrazyme och rekommenderade i stället att patienter som påbörjar behandling skulle behandlas med alternativ om dessa fanns.]

Både Replagal och Fabrazyme ingår i läkemedelsförmånerna genom övergångsbestämmelserna. Fabrazyme har lägre läkemedelskostnader än Replagal om de rekommenderade doseringarna används (1 mg Fabrazyme respektive 0,2 mg Replagal per kg kroppsvikt varannan vecka). TLV konstaterar därför att Fabrazyme utgör det relevanta jämförelsealternativet till Elfabrio.

Osäkerhet föreligger kring hur noggrann dosering av enzymersättande behandling är i klinisk praxis och hur läkemedelskostnader skiljer sig på grund av detta. Läkemedelskostnader är beroende av dosering och Replagal och Fabrazyme tillhandahålls i olika förpackningsstorlekar varför kassation och hur noggrant dosering sker kan skilja sig.

**TLV:s bedömning:** Fabrazyme och Replagal är de enzymersättande behandlingarna mot Fabrys sjukdom som används idag i klinisk praxis. Båda ingår i läkemedelsförmånerna och är kliniskt relevanta. TLV utgår från rekommenderad dosering i respektive läkemedels produktresumé, Fabrazyme har utifrån detta lägst kostnad. TLV bedömer därför att Fabrazyme är relevant jämförelsealternativ.

## 6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

### 6.1 Kliniska studier

I fas III-studien BALANCE (PB-102-F20) utvärderades säkerheten och effekten av pegunigalsidas alfa (Elfabrio) jämfört med agalsidas beta (Fabrazyme). Studien, som ännu inte är publicerad, var randomiserad och dubbelblindad.

Tabell 4: Sammanfattning av studien BALANCE

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
BALANCE (PB-102-F20), Chiesi (2022) [3]	Randomiserad, dubbelblind, multinationell, 24 månader. Infusion med 1 mg/kg kroppsvikt varannan vecka.	Agalsidas beta	78 studiedeltagare med symtomatisk Fabrys sjukdom mellan 18 och 60 år och en uppskattad glomerulär filtrationshastighet mellan 40 och 120 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .	Behandling med pegunigalsidas alfa visade non-inferiority jämfört med behandling med agalsidas beta avseende den årliga förändringen av den uppskattade glomerulära filtrationshastigheten (eGFR) vid 24 månader.

#### Metod

BALANCE-studien var en randomiserad, multinationell, dubbelblind fas III-studie med syftet att jämföra pegunigalsidas alfa med agalsidas beta vid behandling av vuxna patienter med symtomatisk Fabrys sjukdom. Inklusionskriterierna var bland annat ett eGFR-värde (uppskattad glomerulär filtrationshastighet) mellan 40 och 120 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, och en årlig förändring av eGFR på mindre än -2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (baserat på minst tre serumkreatininvärden mätt över runt ett år) samt behandling med agalsidas beta för minst ett år (varav stabil behandling minst de senaste sex månader innan studiestart).

Studiebehandlingen varade under 24 månader och var antingen 1 mg pegunigalsidas alfa eller agalsidas beta per kg kroppsvikt varannan vecka. Primärt effektmått var jämförelse av median årlig förändring av eGFR mellan de två behandlingsgrupperna. Sekundära effektmått inkluderade förändringen från baslinjen i kvot mellan urinprotein och kreatinin, hjärtfunktion, lyso-Gb3-värde (biomarkör för Fabrys sjukdom), smärta samt sjukdomens allvarlighetsgrad enligt Mainz Severity Score.

Enligt företaget var studiens syfte att visa non-inferiority varvid non-inferiority marginalen definierades som 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/år avseende det primära effektmåttet efter tolv månader som interim analys och efter 24 månader som final analys. Alltså behövde hela det 95 procentiga konfidensintervallet överstiga -3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> för att uppnå non-inferiority. Enligt EMA var det primära effektmåttet att visa non-inferiority avseende den årliga förändringen av eGFR efter 12 månader. Vidare var det enligt EMA ursprungligen planerat att visa superiority efter 24 månader som ändrades till non-inferiority under studiens förlopp.

### Resultat

Av totalt 78 patienter, behandlades 52 patienter med pegunigalsidas alfa och 25 patienter med agalsidas beta i BALANCE-studien. En patient drog tillbaka sitt deltagande i studien innan behandling med första dosen. Den årliga förändringen av eGFR var vid baslinjen -8,07 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (median -7,1 (min; max -30,5; 6,3)) för patienter som behandlades med pegunigalsidas alfa under studiens förlopp, respektive -8,48 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (median -8,21 (min; max -20,3; -2,8)) för patienter som behandlades med agalsidas beta under studiens förlopp [4].

ITT (intention-to-treat)-populationen visade en median årlig förändring av eGFR på -2,507 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> efter behandling med pegunigalsidas alfa, respektive -1,748 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> efter behandling med agalsidas beta, efter 12 månader. Skillnaden mellan behandlingsarmar var därmed -0,759 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95 % KI: -3,026; 1,507 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Non-inferiority-kriterierna var därmed inte uppfyllda i ITT populationen. Däremot uppfylldes kriterierna från PP-populationen (per protokoll) (pegunigalsidas alfa: -2,403 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; agalsidas beta: -1,755 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; skillnad -0,648 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [95 % KI: -2,883; 1,587]). Ovan nämnda värden (ITT och PP populationen) genererades genom en analys av den årliga förändringen av eGFR under användningen av en random intercept random slope (RIRS)-modell.

Efter 24 månader uppvisade den årliga förändringen av eGFR, analyserade genom kvantilregression av medianen, att studiedeltagare som behandlats med pegunigalsidas alfa en median årlig förändring av eGFR på -2,514 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, medan de som behandlats med agalsidas beta uppvisade en förändring på -2,155 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> av samma värde. Det innebär en skillnad på -0,359 [95% KI: -2,444; 1,726] i ITT populationen, respektive -2,515 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (pegunigalsidas alfa) och -2,397 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (agalsidas beta) i PP-populationen, vilket innebär en skillnad på -0,118 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [95% KI: -2,45, 2,213].

Flera av de sekundära effektmåtten antyder non-inferiority mellan behandling med pegunigalsidas alfa och agalsidas beta. Dock saknas utförlig statistisk analys. I EPAR lyfter EMA fram att "Since non-inferiority could not be demonstrated for the primary endpoint, all subsequently planned statistical tests for the secondary endpoints in the pre-specified hierarchy could not be carried out under adequate control of the experimentwise type-1-error. Thus, from a methodological/statistical point of view, this study cannot provide confirmatory evidence of efficacy of pegunigalsidase alfa and moreover the data do not allow to clearly quantify the effect of pegunigalsidase alfa"[4].

## Biverkningar

Vanliga biverkningar enligt produktresumén inkluderar överkänslighet (typ 1), agitation (omfattar även nervositet), parestesi (onormal känsla av huden så som domningar och stickningar), yrsel, huvudvärk, svindel, illamående, buksmärta (omfattar bukobehag), diarré, kräkningar, utslag (omfattar makulopapulärt utslag och pruritusutslag), erytem (hudrodnad), pruritrus (klåda), artralgi (smärta i lederna), muskuloskeletal smärta (omfattar myalgi), asteni (omfattar sjukdomskänsla och trötthet), frossa, bröstsmärta (omfattar bröstobehag och icke-hjärtrelaterad bröstsmärta), smärta (omfattar smärta i extremiteter), infusionsrelaterad reaktion, supraventrikulär extrasystole. Mindre vanliga biverkningar är insomni, rastlösa ben-syndrom, perifer neuropati, neuralgi, brännande känsla, tremor, blodvallning, hypotoni, hypertoni, lymfödem, bronkospasm, dyspné (subjektiv upplevelse av andningsbesvär), halsirritation, nästäppa, nysning, gastroesofageal refluxsyndrom, gastrit, dyspepsi, flatulens, hypohidros (nedsatt svettförmåga), membranoproliferativ glomerulonefrit, kronisk njursjukdom, proteinuri, smärta i bröstvårta, extravasering och smärta vid infusionsstället, ödem, influensaliknande sjukdom, förhöjd kroppstemperatur, förhöjt leverenzym, förhöjd kvot mellan urinprotein/kreatinin, positivt för vita blodkroppar i urin, förhöjd urinsyra i blod, viktökning, bradykardi, hypertrofi i vänster kammare.

## TLV:s diskussion

Det valda primära effektmåttet är ett rimligt mått avseende effekten av enzymsättande behandling vid Fabrys sjukdom och användes även vid godkännande av migalastat. Dock anser EMA att studiedesignen i BALANCE-studien var bristfällig, bland annat eftersom studieupplägget uppdaterades under pågående studie varvid studiens målsättning att visa "superiority" efter 24 månader ändrades till "non-inferiority". EMA bedömde också att det förelåg osäkerheter kring valet av de statistiska metoderna som användes för analysen av studiens resultat och att valet av statistisk analys hade stor påverkan på huruvida ITT-populationen uppnår kriterierna för non-inferiority eller inte. Dels utfördes ändringar efter återkoppling med andra godkännande myndigheter. Trots att EMA bedömde att ingen signifikant slutsats kunde dras från BALANCE-studien eftersom det primära effektmåttet inte uppnådde non-inferiority kriterierna godkände EMA läkemedlet med följande motivering: "Despite this, pegunigalsidas alfa is a known active substance used as enzyme replacement therapy for Fabry disease with a well-understood mechanism of action. The pharmacodynamic effects of Elfabrio observed on renal tissue would not be expected without effective ERT<sup>1</sup>, this is further supported by the observed clinical effect on the renal function at month 24. Taking into account the totality of the data, the CHMP concluded that efficacy of pegunigalsidas alfa has been shown in adult patients with Fabry disease (deficiency of alphagalactosidase) in the proposed dosing regimen (1 mg/kg/EOW)" [4].

TLV konstaterar att BALANCE-studien visade non-inferiority vid behandling med pegunigalsidas alfa jämfört med behandling med agalsidas beta efter 24 månader avseende den årliga förändringen av eGFR. Resultaten är dock förenade med mycket höga osäkerheter på grund av kvalitetsbrister, så som ändringar av studiedesign under studiens förlopp samt att non-inferiority inte visades efter 12 månader i ITT-populationen.

Enzymsättande behandlingar har i många år varit i väl etablerat bruk vid behandling av Fabrys sjukdom. Pegunigalsidas alfa liknar andra aktiva substanser i läkemedel som används vid Fabrys sjukdom. Till skillnad från liknande aktiva substanser är pegunigalsidas alfa pegylerad för att minska immunogeniciteten (förmågan att framkalla immunsvaret) samt framställd i växtceller. Dock är verkningsmekanismerna gemensam mellan de olika substanserna, vilket leder till att vissa antaganden kan överföras från nuvarande enzymsättande behandlingar. Vidare förbättrades den årliga förändring av eGFR-värdet från baslinjen vilket, som EMA påpekar, inte hade förväntats om pegunigalsidas alfa inte hade haft någon klinisk effekt. Trots detta föreligger mycket höga osäkerheter som kräver uppföljning i framtiden.

<sup>1</sup> ERT= enzyme replacement therapy

**TLV:s bedömning:** Pegunigalsidas alfa har i den dubbelblindade, randomiserade BALANCE-studien uppvisats vara non-inferior till agalsidas beta avseende årlig förändring av eGFR vid behandling av patienter med symtomatisk Fabrys sjukdom efter 24 månader. Däremot uppnåddes den inte efter 12 månader i ITT-populationen och studien hade flera kvalitetsbrister, så som en förändring av studiedesign under tiden studien pågick varför TLV anser att det föreligger osäkerheter kring effektbedömningen. TLV bedömer trots detta, baserat på studieresultaten efter 24 månader, att pegunigalsidas alfa (Elfabrio) och agalsidas beta (Fabrazyme) har jämförbar effekt vid behandling av Fabrys sjukdom.

## 7 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys bestående av en kostnadsjämförelse där behandlingskostnaden för Elfabrio jämförs mot behandlingskostnaden för Fabrazyme. Företaget diskonterar kostnader med en årlig diskonteringsränta om tre procent och antar en tvåårig tidshorisont där kostnader delas upp i första och andra behandlingsåret. Detta beror på att kostnaderna under de första tre månaderna är högre, vilket främst beror på en längre administreringstid för både Elfabrio och Fabrazyme.

Företaget antar att dosering med Elfabrio avrundas uppåt eller nedåt i fem till tio kg intervall samt antar 90 procent följsamhet av båda produkterna. Företaget anför att de kliniska experter företaget talat med har angett att för de patienter som är mellan två antal ampuller kommer man antingen att runda uppåt eller nedåt till närmaste jämna antal.

Vidare inkluderar företaget administreringskostnader i sin kostnadsjämförelse och antar att samtliga patienter får infusionen i hemmet assisterad av en sjuksköterska á 1059 kronor per timme. Administreringskostnader per år redovisas i Tabell 5.

Tabell 5: Administreringskostnader per patient och år

	Administreringskostnader år 1	Administreringskostnader år 2+
Elfabrio	45 876 kr	37 299 kr
Fabrazyme	58 840 kr	37 299 kr

Företagets kostnadsjämförelse redovisas i Tabell 6.

Tabell 6: Företagets kostnadsjämförelse, AUP

Kroppsvikt	Produkt	Antal ampuller per administrering	Behandlingskostnad år <sup>1,2</sup>	Behandlingskostnad år 2 (diskonterad)	Total behandlingskostnad
60 kg	Elfabrio	3 x 20 mg	1 259 343 kr	1 177 516 kr	2 436 859 kr
	Fabrazyme	1 x 35 mg + 5 x 5 mg	1 448 558 kr	1 459 190 kr	2 907 748 kr
<b>Skillnad</b>					<b>- 470 889 kr</b>
65 kg	Elfabrio	3 x 20 mg	1 259 343 kr	1 177 516 kr	2 436 859 kr
	Fabrazyme	1 x 35 mg + 6 x 5 mg	1 573 461 kr	1 459 190 kr	3 032 651 kr
<b>Skillnad</b>					<b>-595 793 kr</b>
70 kg	Elfabrio	3 x 20 mg	1 259 343 kr	1 177 516 kr	2 436 859 kr
	Fabrazyme	2 x 35 mg	1 578 686 kr	1 459 190 kr	3 037 876 kr
<b>Skillnad</b>					<b>-601 018 kr</b>
70 kg	Elfabrio	3 x 20 mg	1 661 088 kr	1 556 199 kr	3 217 287 kr
	Fabrazyme	2 x 35 mg	1 578 686 kr	1 459 190 kr	3 037 876 kr
<b>Skillnad</b>					<b>179 411 kr</b>
75 kg	Elfabrio	4 x 20 mg	1 661 088 kr	1 556 199 kr	3 217 287 kr
	Fabrazyme	2 x 35 mg+ 1 x 5 mg	1 703 589 kr	1 581 849 kr	3 285 438 kr
<b>Skillnad</b>					<b>-68 151 kr</b>
80 kg	Elfabrio	4 x 20 mg	1 661 088 kr	1 556 199 kr	3 217 287 kr
	Fabrazyme	2 x 35 mg+ 1 x 5 mg	1 828 493 kr	1 699 582 kr	3 528 075 kr
<b>Skillnad</b>					<b>-310 787 kr</b>
85 kg	Elfabrio	4 x 20 mg	1 661 088 kr	1 556 199 kr	3 217 287 kr
	Fabrazyme	2 x 35 mg + 3 x 5 mg	1 953 396 kr	1 699 582 kr	3 652 978 kr
<b>Skillnad</b>					<b>-435 690 kr</b>

<sup>1</sup>Initial infusientid av Elfabrio är 3 timmar följt av 1,5 timmar

<sup>2</sup>Initial infusientid av Fabrazyme är 5,3 timmar följt av 1,5 timmar

## 7.1 Dosering

### *Elfabrio*

Rekommenderad dos av Elfabrio är 1 mg/kg kroppsvikt, administrerad en gång varannan vecka som intravenös infusion[2].

TLV:s kliniska expert uppger att om det enbart finns 20 mg ampuller borde dosering för de flesta vuxna patienterna kunna ske i hela ampuller, men många patienter skulle antagligen behöva fyra 20 mg Elfabrio ampuller med tanke på medelkroppsvikten i befolkningen.

### *Fabrazyme*

Rekommenderad dos av Fabrazyme är 1 mg/kg kroppsvikt, administrerad en gång varannan vecka som intravenös infusion.

TLV:s kliniska expert uppger att i praktiken får huvuddelen av de vuxna patienterna 70 mg Fabrazyme respektive 14 mg Replagal oberoende av deras exakta kroppsvikt. För enstaka patienter som väger betydligt mer är 70 kg kan en högre dos administreras.

**TLV:s bedömning:** TLV utgår från rekommenderad dos, enligt produktresuméerna, för Elfabrio och Fabrazyme som är 1 mg/kg kroppsvikt, administrerad en gång varannan vecka som intravenös infusion. TLV inkluderar kostnader för kassation av läkemedel.

## 7.2 Kostnader

### 7.2.1 Kostnader för läkemedlet

#### *Elfabrio*

Ansökt pris för Elfabrio är 17 284,85 kronor AUP för en förpackning innehållande en injektionsflaska á 20 mg respektive 85 549,21 kronor AUP för en förpackning innehållande fem injektionsflaskor á 20 mg.

#### *Fabrazyme*

Fastställt pris för Fabrazyme är 32 139,40 kronor AUP för pulver till koncentrat till infusionsvätska á 35 mg respektive 5 319,48 kronor AUP för pulver till koncentrat till infusionsvätska á 5 mg.

#### *Administreringskostnader*

Patienter som behandlas med Elfabrio och Fabrazyme får de första initiala intravenösa injektionerna på sjukhuset. Övergång till infusion i hemmet kan sedan övervägas om patienten tolererar infusionen väl. Enligt Elfabrios produktresumé är infusionstiden för Elfabrio initialt minst tre timmar och enligt produktresumén för Fabrazyme är infusionstiden initialt fem (baserat på en patient som väger 75 kg). Infusionstiden för Elfabrio och Fabrazyme reduceras till 1,5 timmar vid underhållsdosering om patienten tolererar infusionen väl.

TLV:s kliniska expert uppger att infusionstiden beror på mängden enzym som administreras för att möjliggöra så stort upptag av enzymet som möjligt utan att upptagssystemet mättas och för att minska risken för biverkningar. Vid infusion av Elfabrio och Fabrazyme administreras lika stor mängd enzym (1 mg per kg kroppsvikt).

#### **TLV:s diskussion**

TLV:s kliniska expert uppger att cirka en tredjedel av patienterna behandlas i hemmet, efter att de första infusionerna har givits på sjukhuset under övervakning för att säkerställa att patienten inte får någon allvarlig allergisk reaktion eller annan svår biverkan. Vidare uppger TLV:s kliniska expert att huvuddelen av patienterna själva administrerar sitt läkemedel (ibland med hjälp av en anhörig och rekommendationen är alltid att en anhörig ska finnas tillgänglig i

hemmet). Slutligen uppger TLV:s kliniska expert att vissa patienter själva kan lära sig att sätta en perifer venkateter (PVK), medan andra får hjälp av sin vårdcentral med detta och därefter sköter infusionen själva i hemmet.

I den kliniska studien BALANCE var andelen patienter som behandlas i hemmet även betydligt högre än en tredjedel, dock står det i Elfabrios produktresumé att "hälso- och sjukvårdspersonal alltid måste finnas tillgänglig under infusionen i hemmet och under en angiven tid efter infusionen" [2].

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att administreringskostnader för Elfabrio är desamma som Fabrazyme vid underhållsdosering och exkluderar kostnader för administrering i TLV:s kostnadsjämförelse. TLV konstaterar att Elfabrio kan ha något lägre administreringskostnad under första behandlingsåret. Dock är administreringskostnaderna behäftade med stor osäkerhet.

## 8 Resultat av hälsoekonomisk analys

### 8.1 TLV:s kostnadsjämförelse

Mot bakgrund av att Elfabrio bedöms ha jämförbar effekt med Fabrazyme, utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. TLV utgår från rekommenderad dosering om 1 mg/kg kroppsvikt för Elfabrio och Fabrazyme samt inkluderar kostnader för kassation för överblivet läkemedel. TLV:s kostnadsjämförelse utgår enbart från läkemedelskostnader för Elfabrio och Fabrazyme, eftersom administreringskostnader för Elfabrio är desamma som Fabrazyme vid underhållsdosering. Läkemedelskostnader är odiskonterade.

TLV har gjort en viktkurva för att belysa eventuella brytpunkter.

Tabell 7: TLV:s viktkurva, odiskonterat

Kroppsvikt	Antal ampuller Elfabrio	Antal ampuller Fabrazyme	Antal administreringar per år	Läkemedelskostnad per patient och år Elfabrio	Läkemedelskostnad per patient och år Fabrazyme	Skillnad
60 kg	3 x 20 mg	1 x 35 mg + 5 x 5 mg	26,1	1 339 151 kr	1 532 401 kr	- 193 250 kr
65 kg	4 x 20 mg	1 x 35 mg+ 6 x 5 mg		1 785 534 kr	1 671 183 kr	114 351 kr
70 kg	4 x 20 mg	2 x 35 mg		1 785 534 kr	1 676 988 kr	108 546 kr
75 kg	4 x 20 mg	2 x 35 mg+ 1 x 5 mg		1 785 534 kr	1 815 769 kr	- 30 235 kr
80 kg	4 x 20 mg	2 x 35 mg + 2 x 5 mg		1 785 534 kr	1 954 551 kr	- 169 017 kr
85 kg	5 x 20 mg	2 x 35 mg 3 x 5 mg		2 231 918 kr	2 093 332 kr	138 586 kr
90 kg	5 x 20 mg	2 x 35 mg + 4 x 5 mg		2 231 918 kr	2 232 114 kr	- 196 kr
95 kg	5 x 20 mg	2 x 35 mg + 5 x 5 mg		2 231 918 kr	2 370 895 kr	- 138 977 kr
100 kg	5 x 20 mg	2 x 35 mg + 4 x 5 mg		2 231 918 kr	2 509 677 kr	- 277 759 kr

TLV:s viktkurva visar att läkemedelskostnaden för Elfabrio är högre än läkemedelskostnaden för Fabrazyme för patienter som väger 65, 70 och 85 kg.

TLV presenterar även den genomsnittliga läkemedelskostnaden för Elfabrio och Fabrazyme baserat på om patienter använder 3, 4 eller 5 stycken 20 mg ampuller av Elfabrio.

Tabell 8: TLV:s kostnadsjämförelse, AUP

Kroppsvikt	Genomsnittlig läkemedelskostnad per patient och år Elfabrio	Genomsnittlig läkemedelskostnad per patient och år Fabrazyme	Skillnad
60 kg (3 x 20 mg Elfabrio ampuller)	1 339 151 kr	1 532 401 kr	-193 250 kr

65 – 80 kg (4 x 20 mg Elfabrio ampuller)	1 785 534 kr	1 779 623 kr	5 911 kr
85 -100 kg (5 x 20 mg Elfabrio ampuller)	2 231 918 kr	2 301 504 kr	-69 586 kr
Genomsnittlig läkemedelskostnad för samtliga viktgrupper	1 934 329 kr	1 984 101 kr	-49 772 kr

### TLV:s diskussion

Elfabrio doseras 1 mg/kg kroppsvikt och varje injektionsflaska innehåller 20 mg. För patienter vars vikt kräver en dosering som innebär att en injektionsflaska öppnas men allt innehåll inte används, kommer det uppstå kassation av överblivet läkemedel. Beroende på patientens vikt kasseras olika mycket läkemedel av Elfabrio. Fabrazymes injektionsflaskor innehåller 35 mg eller 5 mg. Detta innebär att det i regel inte uppstår kassation av överblivet läkemedel eftersom hela injektionsflaskan oftast kan användas oaktat patientens vikt. Trots att kassation uppstår i högre utsträckning för Elfabrio i jämförelse med Fabrazyme, visar TLV kostnadsjämförelse att den genomsnittliga läkemedelskostnaden för den utvärderade patientpopulationen i TLV:s viktkurva (60-100 kg) är 1 934 329 kronor för Elfabrio och 1 984 101 kronor för Fabrazyme.

**TLV:s bedömning:** Vid en samlad bedömning är läkemedelskostnaden per patient och år lägre för Elfabrio än för Fabrazyme.

#### 8.1.1 Osäkerhet i resultaten

TLV anser att det är osäkert vilken dos av Elfabrio och Fabrazyme som kommer ges i svensk klinisk praxis. Om dosen avrundas uppåt eller nedåt beroende på patients vikt kan ha stor påverkan på resultatet. Vidare konstaterar TLV att den genomsnittliga läkemedelskostnaden är något högre för Elfabrio än Fabrazyme för patienter i viktgruppen 65 till 80 kg under förutsättningen att patienter utgår från rekommenderad dosering och att överblivet läkemedel kasseras.

#### 8.2 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Elfabrio och relevant jämförelsealternativ Fabrazyme baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. TLV:s kostnadsjämförelse visar att den genomsnittliga läkemedelskostnaden för Elfabrio är lägre än den genomsnittliga läkemedelskostnaden för Fabrazyme. Vid en samlad bedömning är läkemedelskostnaden per patient och år lägre för Elfabrio än för Fabrazyme.

## 9 Regler

---

### 9.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 9.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

## 10 Referenser

---

- [1] Socialstyrelsen. "Fabrys sjukdom." <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/fabrys-sjukdom/> (åtkomst 14-08-2023).
- [2] "Produktresumé Elfabrio," 2023-05-04.
- [3] Chiesi, "PB-102-F20: A Randomized, Double-blind, Active Control Study of the Safety and Efficacy of PRX-102 Compared to Agalsidase Beta on Renal Function in Patients with Fabry Disease Previously Treated with Agalsidase Beta (The BALANCE Study)," *Clinical Study Report*, opublicerat, 2022.
- [4] "EPAR Elfabrio," (23-02-2023).