



(21694) ELFABRIO, Chiesi SA

Admission dans la liste des spécialités (LS) au 1^{er} février 2024

1 Autorisation Swissmedic

ELFABRIO a été autorisé par Swissmedic le 11 septembre 2023 dans l'indication suivante :

„ELFABRIO est indiqué pour le traitement enzymatique substitutif au long cours chez les patients adultes présentant une maladie de Fabry (déficit en alpha-galactosidase) dont le diagnostic a été confirmé.“

2 Évaluation de l'efficacité

Le médicament est considéré comme efficace sur la base des considérations suivantes :

Mécanisme d'action :

La substance active d'ELFABRIO est la pegunigalsidase alfa. La pegunigalsidase alfa est une forme recombinante pégylée de l' α -galactosidase-A humaine. La séquence d'acides aminés de la forme recombinante est similaire à celle de l'enzyme humaine naturellement présente.

La pegunigalsidase alfa complète ou remplace l' α -galactosidase-A, l'enzyme qui catalyse l'hydrolyse des groupes α -galactosyl terminaux des oligosaccharides et des polysaccharides dans le lysosome, limitant ainsi l'accumulation de globotriaosylcéramide (Gb3) et de globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb3).

Indication :

La maladie de Fabry (Fabry disease ; ci-après FD) est une maladie rare et progressive de surcharge lysosomale liée au chromosome X, causée par un déficit de l'enzyme lysosomale α -galactosidase A à la suite d'une mutation du gène de la galactosidase alpha (GLA). Ce déficit entraîne l'accumulation progressive de glycolipides (principalement le globotriaosylcéramide [Gb3 ou GL3] et la globotriaosylsphingosine [lyso-Gb3]) dans le plasma et les lysosomes d'un large éventail de cellules, ce qui provoque un dysfonctionnement métabolique, la mort cellulaire et, à terme, un dysfonctionnement progressif des organes vitaux. Les symptômes de la FD sont divers : dysfonctionnement rénal, manifestations cardiaques, douleurs neuropathiques, maladies cérébrovasculaires, symptômes gastro-intestinaux, angio-kératomes et hypohidrose.

Le gène GLA étant situé sur le chromosome X, tous les hommes porteurs de la mutation (c'est-à-dire les hommes hémizygotés) sont affectés. Les femmes peuvent être porteuses de la mutation sur les deux chromosomes X (homozygotes) et être affectées, ou elles peuvent être porteuses de la mutation sur un seul chromosome X (hétérozygotes) et elles peuvent être totalement asymptomatiques ou présenter des symptômes graves. En raison de la nature liée au chromosome X de la FD, le phénotype classique tend à être présent plus souvent chez les hommes que chez les femmes.

La maladie de Fabry a un impact significatif sur la qualité de vie des patients, le dysfonctionnement rénal survenant tôt dans la vie et affectant 20 % des enfants, 38 % des femmes adultes, et 59 % des hommes adultes. Le dysfonctionnement rénal se manifeste par une réduction du taux de filtration glomérulaire (TFG) et/ou une protéinurie, conduisant à l'insuffisance rénale chronique (IRC) et à la progression vers le stade terminal de l'insuffisance rénale. Le dysfonctionnement rénal, les complications cardiaques et les événements cérébrovasculaires sont associés à une mortalité accrue.

Standard of Care

Actuellement, il y a trois produits approuvés indiqués dans FD en Suisse : deux ERT (Enzyme replacement therapy) - agalsidase alfa (REPLAGAL) et agalsidase beta (FABRAZYME) qui sont indiqués également chez les enfants contrairement à ELFABRIO - et la thérapie orale, migalastat (GALA-FOLD, un chaperon pharmacologique conçu pour se fixer de manière sélective et réversible avec une forte affinité sur les sites actifs de certaines formes mutantes de l' α -Gal A) mais qui n'est indiquée que chez les patients avec des mutations GLA aménageables (~35% du total des patients) et est indiquée également chez les enfants dès l'âge de 12 ans.

Les ERT, administrés par perfusion intraveineuse (IV), représentent la référence (« Gold Standard ») pour le traitement de la FD. Les deux enzymes ont montré des effets dans les études cliniques en ce qui concerne la préservation de la fonction rénale [Hughes 2017 ; Vedder 2007 ; Banikazemi 2007 ; Eng 2001 ; Ortiz 2021 ; Wanner 2020 ; Germain 2007 ; Germain 2010 ; Germain 2016 ; Mehta 2010 ; Wilcox 2004 ; Schiffmann 2006 ; Schiffmann 2009].

Cependant, malgré les effets bénéfiques décrits, les patients atteints de la maladie de Fabry ne présentent généralement qu'une amélioration clinique limitée avec les ERT actuels.

Études :

Les études de phase 3 menées avec ELFABRIO (= PRX102) sont listées dans le tableau ci-dessous (source : Assessment report EMA, p. 32)

Phase 3 Ongoing *	PB-102-F20 BALANCE	Efficacy, safety, PK	PRX-102 1.0 mg/kg, IV Q2W Active control: agalsidase beta (Fabrazyme) 1.0 mg/kg, IV Q2W stratified by urine protein/creatinine ratio Duration: 24 months	n=77 ^a PRX102 n=52 Fabrazyme n=25 exposed Adult male / female patients with Fabry disease, previously treated with Fabrazyme, Limit of 50% female patients
Phase 3 Completed	PB-102-F30 BRIDGE	Safety, exploratory efficacy	PRX-102 1.0 mg/kg IV Q2W switch of agalsidase alfa to PRX-102 1 after a 3 month evaluation period while on agalsidase alfa (Replagal) ^f Duration: 12 months	n=22 Adult male / female patients with Fabry disease, previously treated with agalsidase alfa. Limit of 25% female patients
Phase 3 Completed	PB-102-F50 BRIGHT	Safety, exploratory efficacy, PK	PRX-102 2.0 mg/kg IV Q4W switch of agalsidase alfa (Replagal) or beta (Fabrazyme) ^g Duration: 12 months	n=30 Adult male / female patients with Fabry disease previously treated with either agalsidase alfa or beta. Limit of 20% female patients.

Phase 3 Ongoing	PB-102-F51	Long-term safety, exploratory efficacy OLE study of Study PB-102-F50	PRX-102 2.0 mg/kg Q4W Duration: Up to 48 months	n=29 Adult male / female patients continuing from PB-102-F50
Phase 3 ongoing	PB-102-F60 BRILLIANCE	Long-term safety, exploratory efficacy OLE study of PB-102-F03, PB 102-F20 and PB-102-F30	PRX-102 1.0 mg/kg Q2W Duration: Up to 60 months	n=69 n=10 from F03, n=18 from F30 n=41 from F20 Adult male / female patients with Fabry disease

Dans le cadre de cette demande d'admission dans la LS, le titulaire de l'autorisation a soumis les données des études **BALANCE**, **BRIDGE** ainsi que les résultats d'une étude de phase 1/2 **PB-102-F01 & PB-102-F02**.

Étude 1 – BALANCE – 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. EudraCT number: 2016-000378-38, NCT Number: NCT02795676

Design	<p>Principale étude de phase 3, il s'agit d'une étude randomisée, menée en double aveugle et contrôlée versus agalsidase beta (= FABRAZYME).</p> <p>Cette étude a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la pegunigalsidase alfa chez des patients avec FD et une fonction rénale détériorée. N= 77 (ITT population)</p>
Intervention	<p>Après sélection, les patients éligibles ont été randomisés dans un rapport 2:1 pour passer au PRX-102 ou poursuivre le traitement avec l'agalsidase bêta, tous les deux administrés à raison de 1.0 mg/kg chaque 2 semaines sur une période de 24 mois. La randomisation étant stratifiée selon que le rapport protéines urinaires/créatinine (UPCR), était supérieur ou inférieur à un seuil spécifié (1 g/g de protéines/créatinine).</p> <p>Figure 1. BALANCE Study Design</p> <p>^a1 Patient withdrew consent prior to the first dose. ITT, intent-to-treat; PP, per protocol; UPCR, urinary protein-to-creatinine ratio.</p>
Critères d'inclusion/ d'exclusion	<p>Inclusion (principaux) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients adultes symptomatiques avec FD (18-60 ans) – eGFR_{EKD-EPI} compris entre 40-120 mL/min/1.73 m² au moment du screening – Pente linéaire négative du eGFR de ≥2 mL/min/1,73 m²/an sur la base d'au moins trois valeurs de la créatinine sérique sur une période d'environ un an.

- Traitement avec une dose de 1 mg/kg d'agalsidase bêta par perfusion toutes les deux semaines pendant au moins un an à une dose stable (>80% de la dose étiquetée/kg) pendant au moins six mois.

Exclusion (principaux) :

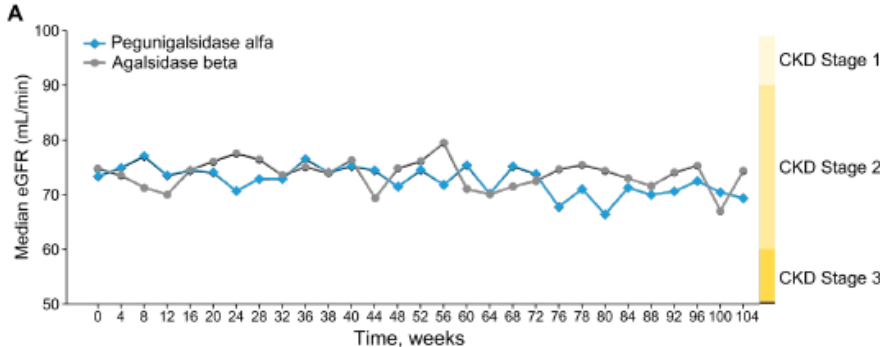
- Réaction d'hypersensibilité à l'agalsidase beta
- Antécédents de dialyse ou de transplantation rénale. Antécédents de lésions rénales aiguës au cours des 12 derniers mois et d'un événement cardiovasculaire ou cérébrovasculaire au cours des six derniers mois
- eGFR au moment du screening de ≥ 91 - ≤ 120 mL/min/1,73 m², avec un historique de eGFR de >120 mL/min/1,73 m² (9 à 18 mois avant le screening)

Critère d'évaluation primaire

The primary efficacy endpoint was change in annualized eGFR slope. It was assessed at 24 weeks based on a prespecified noninferiority margin of median annualized eGFR slope change difference (eGFR_{EKD-EPI}) and its confidence interval (CI) between groups.

The aim of the final 2 years analysis was initially planned to demonstrate superiority of pegunigalsidase alfa over agalsidase beta to support the submission of another regulatory authority. **In January 2022, the applicant modified the objective for the final analysis from superiority to non-inferiority testing.** The prespecified non-inferiority margin was -3.0 mL/min/1.73 m²/year.

Figure 2. Evaluation of Renal Function (A) median eGFR values over time (B) primary efficacy analysis of the median difference in eGFR slope between baseline and 24 months



B eGFR median slope analysis (eGFR_{EKD EPI}), mL/min/1.73 m²/year

	Pegunigalsidase alfa n = 52	Agalsidase beta n = 25	Difference ^a
Median	-2.514	-2.155	-0.359
95% Confidence interval	(-3.788, -1.240)	(-3.805, -0.505)	(-2.444 ^b , 1.726)

^aPegunigalsidase alfa - (agalsidase beta).
^bValue above the predefined noninferiority margin.

The difference in median slopes was -0.359 between the two arms. The 95% CI for the difference in slopes was -2.444 to 1.726. For non-inferiority to be indicated, the lower limit of the 95% CI had to be greater than the prespecified non-inferiority margin of -3.0. With -2.444, this criterion was met; hence, non-inferiority was shown for the ITT set. Results in the PP set were similar. The difference in median slopes between the two arms was -0.118. The 95% CI for the difference in slopes was -2.450 to 2.213, confirming non-inferiority.

EMA Assessment report:
"No final conclusion on non inferiority over agalsidase beta as measured by the annualised eGFR slope can be retrieved from the main study given that the data for the primary endpoint comparison at month 12 was not on its own sufficiently informative due to the design and size of the trial. Nevertheless, the median eGFR slopes from baseline to month 24 of pegunigalsidase and the agalsidase beta appeared close: - 2.51 versus - 2.15 mL/min/1.73 m²/year, respectively."

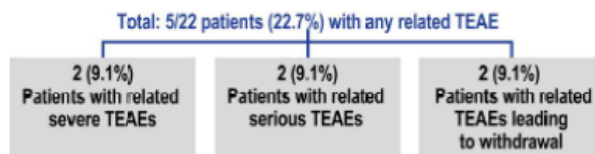
	<p>“Of note, the non-inferiority (NI) margin chosen to demonstrate the non-inferiority of pegunigalsidase alfa over agalsidase beta was inadequate as the prespecified margin was based on the absolute change of the comparator in one experience, instead of a minimum of its effect in comparison to no treatment.”</p>																																																																																													
<p>Critères d'évaluation secondaires</p>	<p>Secondary endpoints are the change from baseline in other efficacy measures; determination of PK parameters (subset of patients only), biomarkers of Fabry disease, and evaluation of safety measures.</p> <table border="1" data-bbox="635 443 1279 913"> <tr> <td>Secondary endpoint</td> <td>eGFR (mL/min/1.73 m²)</td> <td>Kidney function (estimated glomerular filtration rate [eGFR] was calculated based on measured serum creatinine levels according to CKD-EPI formula. Descriptive statistics of eGFR absolute values and change from Baseline.</td> </tr> <tr> <td>Secondary endpoint</td> <td>Plasma Lyso-Gb3(ng/mL)</td> <td>Descriptive statistics of Globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb3) absolute values and absolute change of Lyso-Gb3 concentrations in plasma from baseline to month 60.</td> </tr> <tr> <td>Secondary endpoint</td> <td>Short Form Brief Pain Inventory (BPI)</td> <td>Descriptive statistics of the pain severity, and pain interference [(for each item and for the composite (mean) severity of interference)].</td> </tr> <tr> <td>Secondary endpoint</td> <td>Mainz Severity Score Index (MSSI)</td> <td>Descriptive statistics of the qualitative assessments regarding the sign/symptom in general, neurological, cardiovascular, renal dysfunction and the total change in each score.</td> </tr> <tr> <td>Secondary endpoint</td> <td>Fabry Clinical Events (FCEs)</td> <td>Descriptive statistics of number of events, assessed throughout studies</td> </tr> </table> <p>Results:</p> <table border="1" data-bbox="612 954 1295 1765"> <thead> <tr> <th></th> <th>pegunigalsidase alfa (overall)</th> <th>Agalsidase beta (Fabrazyme)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of subjects</td> <td>52</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>eGFR (mL/min/1.73 m²) ; media (SE)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>73.25 (2.75)</td> <td>73.49 (4.04)</td> </tr> <tr> <td>Month 12</td> <td>73.81 (3.01)</td> <td>74.42 (4.51)</td> </tr> <tr> <td>Change from BL</td> <td>-0.47 (1.10)</td> <td>0.93 (1.81)</td> </tr> <tr> <td>plasma Lyso-Gb3(nM); Mean (SE)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>26.22 (3.78)</td> <td>32.14 (7.08)</td> </tr> <tr> <td>Month 12</td> <td>28.12 (4.03)</td> <td>24.98 (4.69)</td> </tr> <tr> <td>Change from BL</td> <td>2.21 (1.12)</td> <td>-7.92 (4.51)</td> </tr> <tr> <td>Month 24</td> <td>29.22 (4.48)</td> <td>19.65 (3.60)</td> </tr> <tr> <td>Change from BL Month 24</td> <td>3.30 (1.38)</td> <td>-8.74 (4.85)</td> </tr> <tr> <td>BPI, average pain severity score; Mean (SE)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>2.2 (0.3)</td> <td>2.2 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>Month 12</td> <td>2.3 (0.3)</td> <td>2.2 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>Change from BL</td> <td>0.2 (0.2)</td> <td>0.0 (0.3)</td> </tr> <tr> <td>Month 24</td> <td>2.6 (0.4)</td> <td>2.5 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>Change from BL</td> <td>0.4 (0.3)</td> <td>0.2 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>MSSI overall score; Mean (SE)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>23.16 (1.42)</td> <td>25.12 (2.13)</td> </tr> <tr> <td>Month 12</td> <td>23.38 (1.68)</td> <td>24.09 (2.19)</td> </tr> <tr> <td>Change from BL</td> <td>-0.47 (0.66)</td> <td>-0.91 (1.09)</td> </tr> <tr> <td>Month 24</td> <td>22.11 (1.80)</td> <td>27.09 (2.30)</td> </tr> <tr> <td>Change from baseline</td> <td>-2.07 (0.77)</td> <td>2.04 (1.10)</td> </tr> <tr> <td>FCE; n (%)Month 12</td> <td>8 (15.4%)</td> <td>1 (4.0%)</td> </tr> <tr> <td>FCE; n (%)Month 24</td> <td>9 (17.3%)</td> <td>2 (8.0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dans les deux groupes pegunigalsidase alfa et agalsidase bêta, une stabilité a été observée pour les critères d'efficacité secondaires.</p>	Secondary endpoint	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Kidney function (estimated glomerular filtration rate [eGFR] was calculated based on measured serum creatinine levels according to CKD-EPI formula. Descriptive statistics of eGFR absolute values and change from Baseline.	Secondary endpoint	Plasma Lyso-Gb3(ng/mL)	Descriptive statistics of Globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb3) absolute values and absolute change of Lyso-Gb3 concentrations in plasma from baseline to month 60.	Secondary endpoint	Short Form Brief Pain Inventory (BPI)	Descriptive statistics of the pain severity, and pain interference [(for each item and for the composite (mean) severity of interference)].	Secondary endpoint	Mainz Severity Score Index (MSSI)	Descriptive statistics of the qualitative assessments regarding the sign/symptom in general, neurological, cardiovascular, renal dysfunction and the total change in each score.	Secondary endpoint	Fabry Clinical Events (FCEs)	Descriptive statistics of number of events, assessed throughout studies		pegunigalsidase alfa (overall)	Agalsidase beta (Fabrazyme)	Number of subjects	52	25	eGFR (mL/min/1.73 m ²) ; media (SE)			Baseline	73.25 (2.75)	73.49 (4.04)	Month 12	73.81 (3.01)	74.42 (4.51)	Change from BL	-0.47 (1.10)	0.93 (1.81)	plasma Lyso-Gb3(nM); Mean (SE)			Baseline	26.22 (3.78)	32.14 (7.08)	Month 12	28.12 (4.03)	24.98 (4.69)	Change from BL	2.21 (1.12)	-7.92 (4.51)	Month 24	29.22 (4.48)	19.65 (3.60)	Change from BL Month 24	3.30 (1.38)	-8.74 (4.85)	BPI, average pain severity score; Mean (SE)			Baseline	2.2 (0.3)	2.2 (0.4)	Month 12	2.3 (0.3)	2.2 (0.4)	Change from BL	0.2 (0.2)	0.0 (0.3)	Month 24	2.6 (0.4)	2.5 (0.5)	Change from BL	0.4 (0.3)	0.2 (0.4)	MSSI overall score; Mean (SE)			Baseline	23.16 (1.42)	25.12 (2.13)	Month 12	23.38 (1.68)	24.09 (2.19)	Change from BL	-0.47 (0.66)	-0.91 (1.09)	Month 24	22.11 (1.80)	27.09 (2.30)	Change from baseline	-2.07 (0.77)	2.04 (1.10)	FCE; n (%)Month 12	8 (15.4%)	1 (4.0%)	FCE; n (%)Month 24	9 (17.3%)	2 (8.0%)
Secondary endpoint	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Kidney function (estimated glomerular filtration rate [eGFR] was calculated based on measured serum creatinine levels according to CKD-EPI formula. Descriptive statistics of eGFR absolute values and change from Baseline.																																																																																												
Secondary endpoint	Plasma Lyso-Gb3(ng/mL)	Descriptive statistics of Globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb3) absolute values and absolute change of Lyso-Gb3 concentrations in plasma from baseline to month 60.																																																																																												
Secondary endpoint	Short Form Brief Pain Inventory (BPI)	Descriptive statistics of the pain severity, and pain interference [(for each item and for the composite (mean) severity of interference)].																																																																																												
Secondary endpoint	Mainz Severity Score Index (MSSI)	Descriptive statistics of the qualitative assessments regarding the sign/symptom in general, neurological, cardiovascular, renal dysfunction and the total change in each score.																																																																																												
Secondary endpoint	Fabry Clinical Events (FCEs)	Descriptive statistics of number of events, assessed throughout studies																																																																																												
	pegunigalsidase alfa (overall)	Agalsidase beta (Fabrazyme)																																																																																												
Number of subjects	52	25																																																																																												
eGFR (mL/min/1.73 m ²) ; media (SE)																																																																																														
Baseline	73.25 (2.75)	73.49 (4.04)																																																																																												
Month 12	73.81 (3.01)	74.42 (4.51)																																																																																												
Change from BL	-0.47 (1.10)	0.93 (1.81)																																																																																												
plasma Lyso-Gb3(nM); Mean (SE)																																																																																														
Baseline	26.22 (3.78)	32.14 (7.08)																																																																																												
Month 12	28.12 (4.03)	24.98 (4.69)																																																																																												
Change from BL	2.21 (1.12)	-7.92 (4.51)																																																																																												
Month 24	29.22 (4.48)	19.65 (3.60)																																																																																												
Change from BL Month 24	3.30 (1.38)	-8.74 (4.85)																																																																																												
BPI, average pain severity score; Mean (SE)																																																																																														
Baseline	2.2 (0.3)	2.2 (0.4)																																																																																												
Month 12	2.3 (0.3)	2.2 (0.4)																																																																																												
Change from BL	0.2 (0.2)	0.0 (0.3)																																																																																												
Month 24	2.6 (0.4)	2.5 (0.5)																																																																																												
Change from BL	0.4 (0.3)	0.2 (0.4)																																																																																												
MSSI overall score; Mean (SE)																																																																																														
Baseline	23.16 (1.42)	25.12 (2.13)																																																																																												
Month 12	23.38 (1.68)	24.09 (2.19)																																																																																												
Change from BL	-0.47 (0.66)	-0.91 (1.09)																																																																																												
Month 24	22.11 (1.80)	27.09 (2.30)																																																																																												
Change from baseline	-2.07 (0.77)	2.04 (1.10)																																																																																												
FCE; n (%)Month 12	8 (15.4%)	1 (4.0%)																																																																																												
FCE; n (%)Month 24	9 (17.3%)	2 (8.0%)																																																																																												

Étude 2 – BRIDGE – PB-102-F30 Clinical study report: An Open Label Study to Assess the Safety and Efficacy of PRX-102 in Patients with Fabry Disease Currently Treated With REPLA-GAL® (Agalsidase Alfa), in Clinical study report. 2020. NCT03018730; EUDRACT number 2016-001318-11

Design	<p>En plus de l'étude principale (BALANCE), trois études supplémentaires (supportive studies) de phase 3 ont été soumises à l'appui de la demande dans le cadre de la procédure d'autorisation auprès de l'EMA.</p> <p>Dans le cadre de cette demande d'admission dans la LS, le titulaire n'a fourni que les résultats de l'une de ces 3 études supplémentaires. → BRIDGE Study</p> <p>Il s'agit d'une étude ouverte, non comparative, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de la pegunigalsidase alfa chez des patients adultes atteints de la maladie de Fabry et précédemment traités par l'agalsidase alfa (REPLAGAL). N= 22</p>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • BRIDGE is a phase 3, multicenter, open-label, single-group, switch-over study (Figure 1) • 22 Adults with Fabry disease (15 males and 7 females) <ul style="list-style-type: none"> - Previously treated with agalsidase alfa 0,2 mg/kg intravenously (IV) every other week for at least 2 years and on a stable dose (> 80% labelled dose/kg) for at least 6 months <ul style="list-style-type: none"> ◦ Patients were screened and evaluated over 3 months while receiving agalsidase alfa treatment - Eligible patients were enrolled and switched to pegunigalsidase alfa 1 mg/kg IV every 2 weeks for 12 months - After 12 months, patients could continue into an extension study (PB-102-F60) <div data-bbox="435 757 1481 992" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>Figure 1. Study Design</p> </div> <p>Au total, 22 patients (15 hommes et 7 femmes) ont été recrutés et traités.</p>
Critères d'inclusion/d'exclusion	<p>Inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18-60 years, - male or female with documented diagnosis of Fabry disease; - eGFR ≥ 40 mL/min/1.73 m² by CKD-EPI equation, - treatment with agalsidase alfa (REPLAGAL) for at least 2 years and on a stable dose (>80% labelled dose/kg) for at least 6 months. - At least 2 historical serum creatinine evaluations since starting agalsidase alfa treatment and not more than 2 years should be available. <p>Exclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - history of anaphylaxis or Type 1 hypersensitivity reaction to agalsidase alfa - history of renal dialysis or transplantation - history of acute kidney injury (AKI) in the 12 months prior to screening - angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or angiotensin receptor blocker (ARB) therapy initiated or dose changed in the 4 weeks prior to screening - urine protein to creatinine ratio (UPCR) >0.5 g/g and not treated with an ACEi or ARB. - cardiovascular event (myocardial infarction, unstable angina) in the 6-month period before screening. - congestive heart failure New York Heart Association (NYHA) Class IV and cerebrovascular event (stroke, transient ischemic attack) in the 6-month period before screening.
Critères d'évaluation	<p>Key safety endpoints (primary objective) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Treatment-emergent adverse events

Figure 5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events: Safety Population

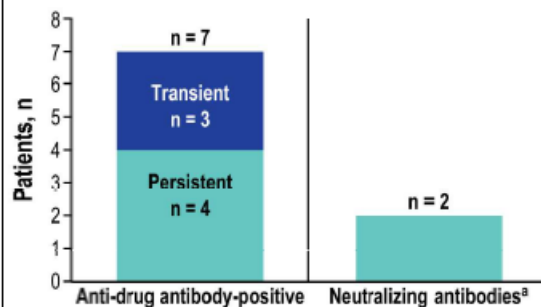
TEAEs	Patients, n (%)	Events, n
Total	21 (95.5)	127
Moderate severity	19 (86.4)	123
Most common (reported in ≥3 patients)		
Nasopharyngitis	7 (31.8)	9
Headache	5 (22.7)	5
Dyspnea	3 (13.6)	3
Severe	4 (18.2)	4
Infectious mononucleosis	1 (4.5)	1
Urinary tract infection	1 (4.5)	1
Type I hypersensitivity ^a	2 (9.1)	2
Infusion-related reaction	5 (22.7)	9
Injection-site reaction	3 (13.6)	4
Fatal	0	0



^aTEAE during first infusion that resulted in withdrawal from study.
TEAE, treatment-emergent adverse event.

- Treatments-emergent anti-pegunigalsidase alfa antibodies

Figure 6. Development Anti-Drug Antibodies Over 12 Months

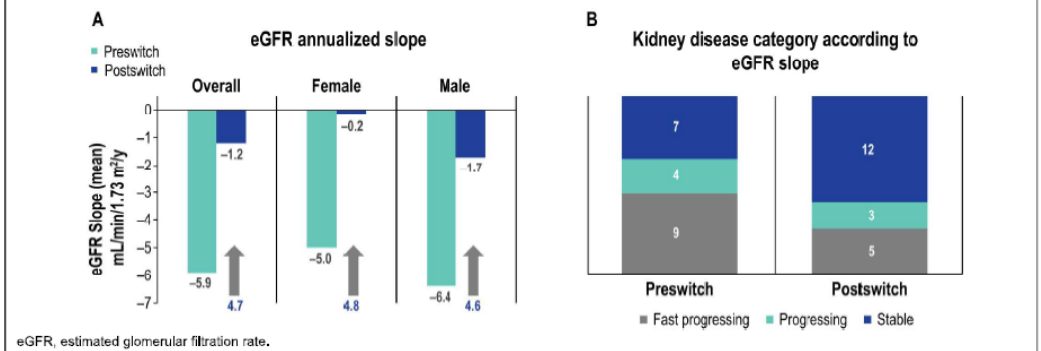


^aNeutralizing ADAs tested only in patients with a positive IgG antibody response. The assays were validated according to United States' Food and Drug Administration and European Medicines Agency immunogenicity guidelines and performed centrally, in accordance with the Good Laboratory Practices. Methods were either a solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay or an in vitro enzymatic activity procedure. ADA, anti-drug antibody.

Key efficacy endpoints (secondary objective) :

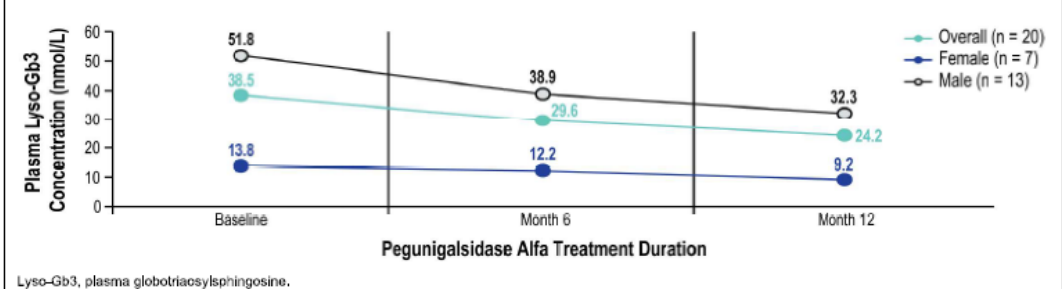
- Mean annualized change in estimated glomerular filtration rate (eGFR)_{CKD-EPI}
 - o The mean (SE) annualized eGFR slope in the EP was -5.90 mL/min/1.73 m²/year (1.34) pre-switch and -1.19 mL/min/1.73 m²/year (1.77) post-switch. The mean (SE) change in annualized eGFR slope from pre- to postswitch was 4.70 mL/min/1.73 m²/year (2.26; p=0.051, paired t-test). Annualized eGFR slopes were similar and the changes in annualized eGFR slope from baseline to Month 12 were consistent in male and female patients.

Figure 3. Changes in Kidney Disease Progression After 12 Months of Pegunigalsidase Alfa Treatment



- Fabry disease biomarkers (plasma globotriaosylsphingosine [lyso-Gb3], plasma Gb3, urine lyso-Gb3)
 - o Overall, plasma lyso-Gb3 concentrations decreased from a baseline of 38.5 nmol/L to 24.2 nmol/L with treatment at month 12.
 - o At baseline, males had higher plasma lyso-Gb3 levels than females and showed greater relative mean reductions from baseline with treatment at month 12.

Figure 4. Lyso-Gb3 Plasma Concentration Over 12 Months With Pegunigalsidase Alfa



- The mean (SE) cardiac LVMI at baseline was above normal range in male patients (97.6 [8.9]) and within normal range in female patients (66.9 [5.8]). At Month 12, the mean LVMI in male patients remained fairly stable (98.3 (7.8)) while in female patients the mean LVMI increased by 7.1 g/m² to 74.1 (5.0) but remained within normal ranges.
- The EQ-5D-5L (quality of life) descriptive results showed no major changes from baseline to Month 12 in the different dimensions.

Étude 3 – PB-102-F01 & PB-102-F02 et PB-102-F03 ; Raphael Schiffmann, Pegunigalsidase alfa, a novel PEGylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma concentrations and favorable pharmacodynamics: A 1-year Phase 1/2 clinical trial, J Inherit Metab Dis. 2019;42:534–544

Design	<p>Phase 1/2 study in adult ERT-naïve or off-ERT for 6 months Fabry patients; PB-102-F01/F02 followed by an extension study (PB-102-F03).</p> <p>Dose selection for the main Phase 3 was based on pharmacokinetics, pharmacodynamics/biomarker, efficacy, and safety data from study PB-102-F01/ PB-102-F02 /PB-102-F03.</p> <p>This study was the only one to have included ERT-naïve patients.</p>
--------	--

Intervention	<p>Figure 1: presents an overview of the Phase I/II study, PB-102-F01, and two extension studies, PB-102-F02 and PB-102-F03</p> <p>Key: ECG, electrocardiogram; TEAE, treatment-emergent adverse events. Source: Adapted from PB-102-F03 CSR, 2020.⁷⁶</p>
Critères d'inclusion/d'exclusion	<p>Inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> – FD symptomatic adults ≥ 18 years old, – being naive to ERT or not having received ERT in the previous 6 months, – negative for anti-pegunigalsidase alfa IgG antibodies, – estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m² <p>Exclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> – chronic kidney disease stages 3 to 5 or history of renal dialysis or transplantation – history of renal dialysis or transplantation, – angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor or angiotensin receptor blocker (ARB) therapy dose change or initiation within 4 weeks before screening, – severe myocardial fibrosis defined as ≥ 2 late-enhancement positive ventricular segments, or a history of stroke.
Critères d'évaluation	<p>The primary objective was to evaluate the safety and tolerability of different dosages (0.2; 1.0 and 2.0 mg/kg QOW) of pegunigalsidase alfa in patients with Fabry disease. Secondary objectives included pK and exploratory efficacy endpoints.</p> <p>the safety population comprised 18 patients receiving any dose of study drug.</p> <p>Only descriptive statistics for continuous variables (mean and its standard error, standard deviation, median and range) were presented as efficacy results.</p> <p>Conclusion: This open-label dose-ranging study was limited by the small number of patients in each dose group, the lack of a control group, and the cohort's relatively mild FD, resulting in limited potential for disease progression.</p>

Sécurité / Tolérance

Dans l'ensemble, le profil de sécurité du pegunigalsidase alfa 1 mg/kg est raisonnablement caractérisé et aucun problème de sécurité inattendu n'a été observé dans la population testée. Le principal problème de sécurité concerne les réactions liées à la perfusion (IRR, infusion related ractions).

Ces IRR semblent globalement gérables, en particulier avec une prémédication. Néanmoins, 4 cas graves d'hypersensibilité ont été signalés. Ces cas se sont tous produits pendant la 1^{ère} perfusion du traitement et peu après de temps après le début de l'administration.

A préciser également qu'une glomérulonéphrite membranoproliférative due à des dépôts de complexes immuns a été observée, ce qui pourrait potentiellement avoir un impact sur le déclin de la fonction rénale. Ce phénomène sera surveillé dans le cadre des activités de pharmacovigilance de routine.

Les experts de l'EMA concluent toutefois que le profil de sécurité clinique de la pegunigalsidase alfa est globalement comparable à celui des autres ERT autorisés pour la maladie de Fabry.

Recommandations médicales

D'un point de vue global, deux publications ont fourni des recommandations d'un groupe d'experts internationaux de la maladie de Fabry ; ces recommandations ont été publiées en 2006 et en 2018, avec les derniers critères décrits pour l'initiation de l'ERT dans les différentes catégories de patients Fabry, y compris :

- tous les patients de sexe masculin atteints de la maladie de Fabry classique
- les femmes symptomatiques atteintes de la maladie de Fabry classique, avec des symptômes touchant les principaux organes.
- les femmes asymptomatiques atteintes de la maladie classique, s'il existe des preuves de laboratoire d'histologie ou d'imagerie de lésions rénales, cardiaques ou du système nerveux central (SNC), ou s'il existe un schéma d'inactivation du chromosome X asymétrique avec une expression prédominante de l'allèle GLA mutant (avec ou sans activité α -Gal A très faible), ainsi que des signes et des symptômes de la maladie.
- les patients atteints d'une FD tardive, s'il existe des preuves de laboratoire, d'histologie ou d'imagerie de lésions rénales, cardiaques ou du système nerveux central, même en l'absence de symptômes typiques.

Lignes directrices et recommandations européennes

- En 2018, un groupe d'experts européens a élaboré un guide de consensus sur les objectifs thérapeutiques cibles pour les patients atteints de DF. Les objectifs thérapeutiques comprenaient les catégories suivantes : cardiaque, rénale, douleur neuropathique, cérébrovasculaire, manifestations liées à la pathologie neurologique (perte auditive ; dysfonctionnement gastro-intestinal ; hypohidrose), anomalies dermatologiques/angiokératome, manifestations ophtalmologiques, osseuses et pulmonaires.
- En 2015, le groupe de travail européen Fabry a publié un document de consensus décrivant les recommandations relatives à l'initiation et à l'arrêt de la thérapie d'urgence chez les patients atteints de la maladie de Lyme. Ces recommandations étaient similaires aux recommandations du groupe d'experts international de 2018.
- En 2020, les lignes directrices britanniques pour la prise en charge de la FD ont été publiées par la Lysosomal Storage Disorders Support Society, recommandant le ERT pour tous les patients adultes (âgés de ≥ 16 ans) dont le diagnostic de FD a été confirmé. Le migalastat est également reconnu comme une option thérapeutique de première intention pour les patients dont le diagnostic de DF a été confirmé, qui répondent aux critères d'initiation du traitement par ERT susmentionnés et qui présentent une mutation GLA activable par le migalastat.
- En 2013, des procédures opérationnelles standard ont été élaborées pour la prise en charge de la maladie de von Willebrand au Royaume-Uni, à l'initiative du Lysosomal Storage Disease Expert Advisory Group et à l'invitation de la National Specialist Commissioning Team.
- En France, des lignes directrices ont été spécifiquement élaborées et publiées pour traiter la FD chez les enfants, par un groupe de travail français composé de pédiatres et de généticiens expérimentés dans le traitement de la FD.
- En Allemagne, la Société allemande de neurologie (DGN ; German Neurological Society) a également élaboré des lignes directrices spécifiques pour la FD en 2013. L'instauration d'une

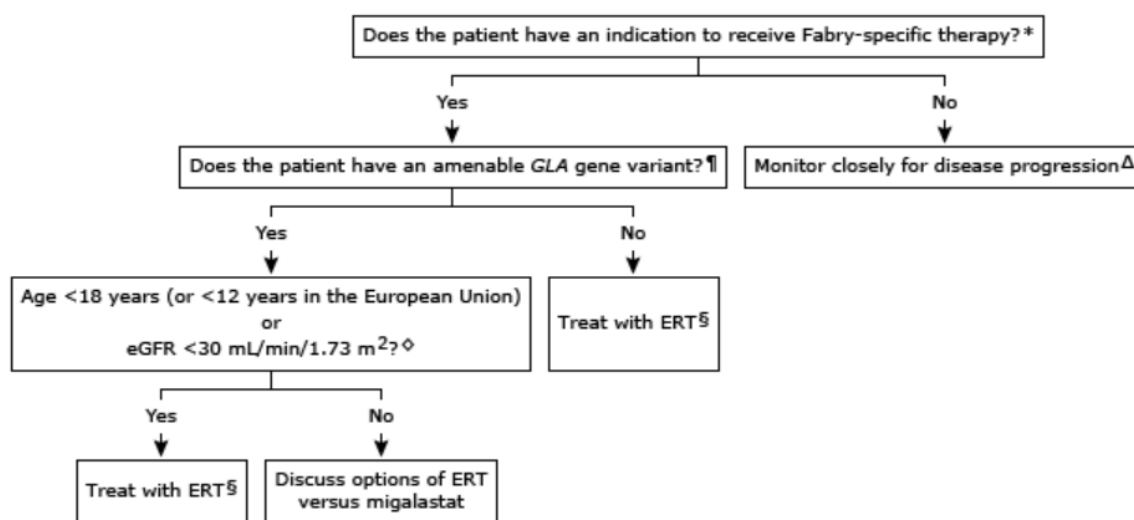
ERT chez les hommes et les femmes est toujours indiquée lorsqu'il y a des signes d'affectation d'un organe pertinent.

UpToDate :

“Pegunigalsidase alfa is a novel pegylated recombinant alpha-Gal A that was designed to provide a prolonged plasma half-life and potentially reduce the incidence of anti-drug antibodies.”

“Pegunigalsidase alfa was found to be noninferior to agalsidase beta in slowing the decline of kidney function in a randomized controlled trial”

Approach to the selection of Fabry-specific therapy in patients with Fabry disease



GLA: galactosidase alpha; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ERT: enzyme replacement therapy.

* Indications vary depending on the patient's clinical phenotype. Refer to UpToDate content on indications to initiate Fabry-specific therapy in patients with Fabry disease.

¶ GLA gene variants that are likely to result in a substantial increase in enzyme level may be candidates for migalastat monotherapy instead of ERT. An online tool to determine whether a specific patient's GLA gene variant is amenable to migalastat therapy is available at <https://www.galafoldamenabilitytable.us>.

Δ Refer to UpToDate content on monitoring for disease progression in patients with Fabry disease.

◇ Migalastat has not yet been approved in the United States for use in children <18 years of age but is approved in the European Union for children ≥12 years old. In addition, migalastat should not be used in patients with an eGFR <30 mL/min/1.73 m², as such patients were excluded from the clinical trials evaluating its efficacy and safety.

§ Available formulations of ERT include agalsidase alfa, agalsidase beta, and pegunigalsidase alfa (for patients >18 years old). Refer to UpToDate content for information regarding dosing and administration of ERT.

Comparaison de l'efficacité avec d'autres médicaments

Les traitements actuels de la FD sont les ERT (agalsidase alfa et agalsidase bêta) et le migalastat. Bien que le traitement par ERT ait permis d'améliorer la prise en charge des patients atteints de FD,

La pegunigalsidase alfa (1 mg/kg E2W (toutes les deux semaines)) a été étudiée chez des patients n'ayant jamais reçu d'ERT et chez des patients ayant déjà reçu un ERT dans le cadre d'un programme d'essai clinique complet (n=112) comprenant une étude Head-to-Head (H2H) contre l'agalsidase bêta (BALANCE).

Le design de l'unique étude de comparaison directe (étude BALANCE) n'était pas optimal notamment en raison de la modification du critère de jugement primaire (supériorité → non-infériorité) et également dans le choix de la marge de non-infériorité choisie.

Synthèse et évaluation de l'efficacité

Il convient de souligner que la pegunigalsidase alfa est une forme pégylée de l' α -galactosidase-A humaine, dont la séquence d'acides aminés est similaire à celle de l'enzyme humaine naturelle, et que l'efficacité du traitement enzymatique substitutif (ERT) par l' α -galactosidase humaine est démontrée pour le traitement de la maladie de Fabry.

L'unique étude de **phase 3 menée en double aveugle avec un comparateur direct** est l'étude BALANCE qui a inclus 77 patients. Les patients inclus recevaient déjà au préalable un traitement ERT (agalsidase bêta = FABRAZYME).

Les évaluations pharmacodynamiques pertinentes ont montré que la pegunigalsidase alfa a un effet bénéfique en diminuant à la fois les corps d'inclusion rénaux de Gb3 et les taux plasmatiques de Lyso-Gb3. Selon le rapport de l'EMA, **aucune conclusion définitive sur la non-infériorité par rapport à l'agalsidase bêta, mesurée par la valeur annualisée du eGFR, ne peut être tirée de l'étude principale**, étant donné que les données relatives à la comparaison du critère d'évaluation principal à 12 mois n'étaient pas suffisamment informatives en raison de la conception et de la taille de l'essai. Néanmoins, les variations médianes du eGFR entre la valeur de base et le 24^{ème} mois de la pegunigalsidase et de l'agalsidase bêta semblaient proches : - 2,51 contre -2,15 ml/min/1,73 m²/an, respectivement.

Une deuxième étude de phase 3 (BRIDGE), **ouverte, non comparative**, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de la pegunigalsidase alfa chez des patients adultes (n=22) atteints de la maladie de Fabry et précédemment traités par l'agalsidase alfa (REPLAGAL) a également été soumise par le titulaire de l'autorisation.

Enfin la dernière étude soumise est une étude de phase 1/2 (étude de recherche de dose), sans bras de comparaison qui est l'unique étude menée avec ELFABRIO chez des **patients naïfs de traitement** (n=18). En raison du design de cette étude, du fait que les patients présentaient une forme légère de la maladie de Fabry et du faible nombre de patients inclus, aucune conclusion quant à l'efficacité du traitement ne peut être tirée avec cette étude.

En ce qui concerne la balance bénéfice-risque d'ELFABRIO, la conclusion de l'EMA est la suivante : *“The demonstration of the efficacy is based on the nature of the product (**known active substance used as enzyme replacement therapy for Fabry disease**), the well-understood mechanism of action, the pharmacodynamic effects observed on renal tissue that would not be expected without effective ERT and some clinical effect on the renal function.*

The clinical safety profile of pegunigalsidase alfa is overall comparable to that of other authorised ERTs for Fabry disease.”

L'OFSP considère ainsi qu'ELFABRIO n'apporte aucune plus-value par rapport aux deux ERT déjà disponibles sur la LS. L'OFSP considère ELFABRIO en tant que substance succédant à une préparation originale figurant dans la LS sans apporter de progrès thérapeutique.

3 Évaluation de l'adéquation

Le médicament est considéré comme adéquat sur la base des considérations suivantes :

Posologie :

Selon l'information professionnelle :

« La dose de pegunigalsidase alfa recommandée est de 1 mg/kg de masse corporelle une fois toutes les 2 semaines. »

« Patients traités précédemment par l'agalsidase alfa ou bêta :

Pendant les 3 premiers mois (6 perfusions) du traitement par Elfabrio, la prémédication devra être conservée et pourra ensuite être progressivement arrêtée si le traitement est suffisamment bien toléré par le patient. »

« Une prémédication à base d'antihistaminiques et/ou de corticoïdes peut prévenir les réactions (ndr : réactions liées à la perfusion = RLP) ultérieures dans les cas où un traitement symptomatique a été nécessaire, bien que des RLP se soient tout de même produites chez certains patients ayant reçu une prémédication »

Dosage et tailles d'emballage :

L'emballage suivant est prévu d'être commercialisé en Suisse (le titulaire de l'autorisation demande un remboursement uniquement pour cet emballage) :

- Solution à diluer pour perfusion, 2 mg/ml, 1 flacon de 10 mL

Un flacon contient donc 20 mg de pegunigalsidase alfa.

Ci-dessous, la liste des présentations autorisées par l'EMA (qui correspond également aux présentations autorisées par Swissmedic, selon les informations figurant dans l'information professionnelle).

<u>MA (EU) Number</u>	<u>(Invented) Name</u>	<u>Strength</u>	<u>Pharmaceutical form</u>	<u>Route of administration</u>	<u>Immediate packaging</u>	<u>Content (concentration)</u>	<u>Pack size</u>
EU/1/23/1724/001	Elfabrio	2 mg/mL	Concentrate for solution for infusion	Intravenous use	Vial (glass)	10 mL	1 vial
EU/1/23/1724/002	Elfabrio	2 mg/mL	Concentrate for solution for infusion	Intravenous use	Vial (glass)	10 mL	5 vials
EU/1/23/1724/003	Elfabrio	2 mg/mL	Concentrate for solution for infusion	Intravenous use	Vial (glass)	10 mL	10 vials

Si l'on considère un patient adulte moyen de 73 kg, il va nécessiter 73 mg de pegunigalsidase alfa par injection (tous les 14 jours), il sera donc nécessaire d'utiliser 4 flacons pour chaque injection.

Pour REPLAGAL et FABRAZYME, jusqu'au mois de septembre 2023, il n'y avait également qu'un unique emballage avec 1 flacon listé dans la LS contenant respectivement 3.5 mg et 35 mg. Pour une injection avec ces deux médicaments, il était nécessaire d'utiliser respectivement 5 et 3 flacons.

Depuis le 1^{er} octobre 2023, FABRAZYME est également disponible dans la LS avec un flacon dosé à 5 mg, permettant de minimiser le gaspillage.

Évaluation d'autorités étrangères de réglementation

Swissmedic

L'autorisation du médicament ELFABRIO, solution pour perfusion, a eu lieu en application de l'art. 13 LPT^h, des art. 16 et 18 OMéd et en tenant compte des résultats de l'examen par l'autorité de référence EMA.

Swissmedic n'a procédé à aucune expertise scientifique indépendante des données primaires. La décision d'approbation de l'autorisation délivrée par l'autorité de référence EMA doit être adoptée.

EMA

Autorisé depuis le 4 mai 2023.

3.7.2. Balance of benefits and risks

Pegunigalsidase alfa is a pegylated form of human α -galactosidase-A that is intended to supplement biological active α -GAL-A enzyme in Fabry disease patients characterised by deficient/absent enzyme activity.

The demonstration of the efficacy is based on the nature of the product (known active substance used as enzyme replacement therapy for Fabry disease), the well-understood mechanism of action, the pharmacodynamic effects observed on renal tissue that would not be expected without effective ERT and some clinical effect on the renal function.

The clinical safety profile of pegunigalsidase alfa is overall comparable to that of other authorised ERTs for Fabry disease.

Overall, the benefit/risk balance of pegunigalsidase alfa is positive in the claimed indication.

FDA

Autorisé depuis le 9 mai 2023

In summary, the review team determines Study F01/02 clearly demonstrates PRX102 has a large treatment effect on renal Gb3 inclusion reduction in adult Fabry subjects. Although there are currently limited data to evaluate that a drug effect on renal Gb3 inclusions will reliably predict clinical benefit with respect to kidney function in Fabry disease, the data from Study F20 suggesting a comparable effect on eGFR slope to an approved ERT gives us adequate confidence, within the context of this development program, the effect of PRX102 on renal Gb3 inclusions confers clinical benefit. Therefore, the review team concludes PRX102's benefits-outweigh its risks when PRX102 is used as recommended in the approved labeling. Despite some residual uncertainties identified in discipline reviews, each scientific discipline and the clinical teams support a recommendation for traditional approval of PRX102 for the treatment of Fabry disease in adult patients. The CDTL, Division Director, and Office signatory authority concur with the recommendation for traditional approval.

Évaluation d'instituts étrangers

Selon les informations fournies par le titulaire de l'autorisation :

- IQWiG / G-BA (évaluation en cours)
- NICE/SMC (évaluation en cours)
- NCPE (cf. <https://www.ncpe.ie/pegunigalsidase-alfa-elfabrio-hta-id-23020/>)
- EuNetHTA, Australien (NPS) (évaluation en cours)
- INESSS (évaluation en cours)

NICE : (4 octobre 2023)

1 Recommendations

- 1.1 Pegunigalsidase alfa is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating Fabry disease (also known as alpha-galactosidase deficiency) in adults. It is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement.

Why the committee made these recommendations

Usual treatment for Fabry disease is migalastat or enzyme replacement therapy (ERT) with agalsidase alfa or agalsidase beta. Pegunigalsidase alfa is another ERT.

Clinical trial evidence shows that pegunigalsidase alfa works as well as agalsidase beta. There is no direct clinical trial evidence comparing pegunigalsidase alfa with agalsidase alfa or migalastat. But, clinical experts advised that pegunigalsidase alfa is also likely to work as well as these 2 treatments.

Economic evidence suggests that pegunigalsidase alfa is cost saving when compared with the other ERTs and migalastat. So, it is recommended.

Besoin médical

Actuellement, trois produits approuvés sont indiqués dans la FD en Suisse : deux ERT - l'agalsidase alfa (Replagal®) et l'agalsidase beta (Fabrazyme®) - et la thérapie chaperonne orale, le migalastat (Galafold®). Les ERT, administrés par perfusion intraveineuse (IV), représentent le « Gold Standard » pour le traitement de la FD.

Bien que les traitements de la FD aient permis d'améliorer la prise en charge des patients, les réponses cliniques bénéfiques ont été irrégulières et moins solides que prévu. Les ERT actuels ont des demi-vies courtes (≤ 2 heures), une stabilité réduite et peuvent être insuffisants pour prévenir la progression continue de la maladie. La perfusion avec les ERT actuels nécessite une prémédication et une prolongation des durées de perfusion (pour l'agalsidase bêta) afin de réduire la survenue de réactions liées à la perfusion (IRR), qui peuvent entraîner l'arrêt du traitement. Les ERT peuvent également induire la production d'anticorps anti-médicaments (ADA), ce qui limite l'efficacité du traitement et son bénéfice à long terme.

Compte tenu de ces limitations, le titulaire de l'autorisation est d'avis qu'il existe un besoin non satisfait de nouveaux traitements offrant une efficacité soutenue, une sécurité améliorée et une immunogénéricité réduite, conduisant à un faible risque de développement d'ADA.

L'OFSP est toutefois d'avis que les études soumises dans ce dossier ne permettent pas d'affirmer qu'ELFABRIO représente une amélioration sur ces critères par rapport aux deux ERT qui figurent déjà dans la LS.

L'OFSP est ainsi d'avis qu'ELFABRIO représente une alternative à REPLAGAL et à FABRAZYME mais uniquement chez les adultes. ELFABRIO n'apporte toutefois aucune plus-value par rapport aux deux autres ERT déjà disponibles.

Evaluation de l'adéquation

ELFABRIO vient se positionner comme un troisième traitement enzymatique substitutif, toutefois uniquement chez les patients adultes atteints de maladie de Fabry. Il est considéré comme une substance succédant à une préparation originale figurant dans la LS sans apporter de progrès thérapeutique.

4 Évaluation du caractère économique

Le médicament est économique dans les conditions suivantes :

- sur la base de la comparaison thérapeutique (CT) suivante pour ELFABRIO, conc perf 20 mg/10ml vial 10 ml :

Préparation (principe actif)	Taille d'emballage / dosage	PF [Fr.]	Dosage	Nbr de flacon exact	Nbr de flacon arrondi	Coûts pour chaque administration [Fr.]
REPLAGAL (agalsidasum alfa)	Conc. perf. 3.5 mg/3.5 ml, 1 flacon de 3.5 ml	1'787.89	0.2 mg/kg toutes les deux semaines = 14.6 mg/2 semaines	4.17	5	8'939.45
FABRAZYME (agalsidasum beta)	Subst. sèche 5 mg, 1 flacon	478.32	1 mg/kg toutes les deux semaines = 73 mg/2 semaines	14.6	15	7'174.80
			Niveau CT			8'057.13
			Prix CT (prix de fabrication)			2'014.28

- sans prime à l'innovation,

- compte tenu de la comparaison avec les prix pratiqués à l'étranger (CPE) fournie par le titulaire de l'autorisation datée du 9 Janvier 2024, sur la base des prix pratiqués dans 7 pays de référence (A, B, D, DK, FI, S, UK) et des taux de change suivants : Fr. 0.97/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1304/DKK et Fr. 0.0847/SEK. Il en résulte le prix suivant :

	CPE (PF)
conc perf 20 mg/10 ml vial 10 ml	Fr. 1'714.08

- les prix issus de la CPE et de la CT comptent chacun pour moitié,
- avec le PF suivant :

	PF	PP
conc perf 20 mg/10ml vial 10 ml	Fr. 1'864.18	Fr. 2'108.10

- sans limitation,
- sans condition.