

Medicinrådets anbefaling vedr. avalglucosidase alfa til behandling af sent debute- rende Pompes sygdom (LOPD)

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 31. august 2022

Dokumentnummer 139922

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddelfirma Sanofi A/S

Lægemiddel Avalglucosidase alfa (Nexviadyme)

Indikation Sent debuterende Pompes sygdom (LOPD)

ATC-nummer A16ABxx

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 5. april 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 16. februar 2022

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 24. februar 2022

Supplerende information fra ansøger modtaget 1. marts 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 22. juni 2022

Rådets anbefaling 31. august 2022

Sagsbehandlingstid 146 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende fenyلكetonuri



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler ikke avalglucosidase alfa til behandling af stofskiftesygdommen 'sent debuterende Pompes sygdom' (LOPD). Denne variant af sygdommen viser sig hos børn ældre end 12 måneder og fører til nedsat muskelkraft og lungefunktion.

Medicinerådet vurderer, at der ikke er betydelig forskel mellem effekten af avalglucosidase alfa og alglucosidase alfa, hvad angår opretholdelse af patienternes lungefunktion. Samtidig er omkostningerne for de to behandlinger på samme niveau. Medicinerådet vurderer dog, at behandlingerne er prissat urimeligt højt, og derfor anbefaler Medicinerådet ikke avalglucosidase alfa som standardbehandling.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge avalglucosidase alfa til behandling af patienter med sent debuterende Pompes sygdom (LOPD). Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Sanofi.

LOPD

Pompes sygdom er en form for muskelsvind. Det er en medfødt stofskiftesygdom, hvor ophobning af kulhydrater i muskelvæv fører til nedsat muskelkraft og dermed også nedsat vejrtrækningsevne. Sygdommen skyldes fejl i genet, der koder for sur alfa-glucosidase, *GAA*. Hvis sygdommen opstår efter det første leveår, klassificeres den som LOPD.

Patienterne har et gradvist progredierende sygdomsforløb, hvor nedsat muskelkraft fører til vejrtrækningsbesvær, udmattelse og nedsat bevægelighed. Patienterne udvikler oftere lungeinfektioner på grund af nedsat hostekraft. Omkring 1/3 af patienter med LOPD får brug for kørestol, og omkring 1/3 får brug for vejrtrækningshjælp, oftest i 40-50 årsalderen, hvis de ikke modtager behandling, der forsinker sygdommens udvikling (progressionshæmmende behandling). Patienter med LOPD har en kortere gennemsnitlig levetid end normalbefolkningen og har nedsat livskvalitet, der forringes i takt med forværringen af symptomerne. Opgørelser af levetid for patienter med LOPD er usikre pga. sygdommens sjældenhed, og fordi opgørelserne er baseret på data fra kohorter, hvor alle patienter ikke er døde. Den mediane livslængde for patienter med LOPD er 45-55 år i de tilgængelige opgørelser. Data fra Holland viser, at patienter har en helbredsrelateret livskvalitet (*utility*), der er 0,15 point lavere end den generelle befolkning målt med EQ-5D-3L.

I Danmark er der aktuelt 17 patienter diagnosticeret med LOPD, og 0-1 personer får årligt stillet diagnosen LOPD.

Avalglucosidase alfa

Avalglucosidase alfa er en enzymerstatningsterapi (ERT), som forsyner kroppen med sur alfa-glucosidase, så muskelvævet kan nedbryde den glykogen, der ophober sig. Behandlingen skal gives intravenøst hver anden uge. Behandlingen er en modificeret udgave af alglucosidase alfa (nuværende standardbehandling) og er udviklet for at øge optaget af aktivt enzym i muskelvævet.

Nuværende behandling i Danmark

Den nuværende standardbehandling af LOPD er ERT med alglucosidase alfa, som har samme virkningsmekanisme og administration som avalglucosidase alfa. De første danske patienter opstartede behandling med alglucosidase alfa for omkring 15 år siden.

Der mangler data med lang opfølgning, der beskriver effekten af alglucosidase alfa på dødelighed samt effekten på risikoen for at blive afhængig af vejrtrækningshjælp og kørestol. Metaanalyser med gennemsnitligt 3-års opfølgning med alglucosidase alfa har vist,



at hastigheden af sygdomsprogressionen sænkes, samt at dødeligheden sænkes sammenlignet med patienter, der ikke modtager progressionshæmmende behandling.

Effekt og sikkerhed

Avalglucosidase alfa og alglucosidase alfa er undersøgt direkte mod hinanden hos 100 behandlingsnaive patienter med LOPD i et randomiseret (1:1), dobbeltblindet studie, COMET, hvor patienter modtog behandling i 49 uger. De væsentligste usikkerheder skyldes den korte opfølgningstid og det lave patientantal i studiet, som bl.a. betyder, at der ikke er data for overlevelse, tid til afhængighed af kørestol eller tid til behov for vejtrækningshjælp.

Studiet fandt, at avalglucosidase sandsynligvis er mindst lige så effektivt som alglucosidase alfa, hvad angår bevaring af lungefunktion, gangfunktion og livskvalitet. Dette er baseret på:

- At lungefunktionen målt ved forceret vitalkapacitet (FVC) % af det forventede blandt patienter, der modtog avalglucosidase alfa i gennemsnit var 2,43 %-point (95 % CI: -0,13; 4,99) højere sammenlignet med alglucosidase alfa.
- At gangfunktionen målt ved 6-minutters gangtest (6MWT) blandt patienter, der modtog avalglucosidase alfa i gennemsnit var 30,0 m (95 % CI: 1,3; 58,7) bedre sammenlignet med alglucosidase alfa.
- At effekten på livskvaliteten, målt med spørgeskemaerne SF-12, EQ-VAS og PGIC, samlet set ikke er væsentlig forskellig mellem behandlingerne.

Bivirkningsprofilerne for de to lægemidler var ikke markant forskellige.

Medicinerådet vurderer på den baggrund, at avalglucosidase alfa sandsynligvis er mindst lige så effektiv en behandling som alglucosidase alfa til behandling af LOPD. Det er ikke dokumenteret, at avalglucosidase alfa er en mere effektiv behandling end alglucosidase alfa.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, der sammenligner avalglucosidase alfa med alglucosidase alfa. Alglucosidase alfa er ikke tidligere vurderet af Medicinerådet, og ansøger har ikke indsendt en analyse, der sammenligner avalglucosidase alfa med et omkostningseffektivt alternativ (fx 'ingen behandling'). Dette medfører, at Medicinerådet kun kan vurdere omkostningseffektiviteten ift. nuværende standardbehandling, alglucosidase alfa, men ikke om behandling med avalglucosidase alfa er en omkostningseffektiv behandling i sig selv.

Medicinerådet har vurderet den indsendte analyse og antagelserne for analysen. COMET-studiet kunne ikke dokumentere væsentlig klinisk forskel mellem behandlingerne på det primære effektmål, lungefunktion, og bivirkninger. Den grundlæggende antagelse i den sundhedøkonomiske analyse er derfor, at der ikke er nogen effektmæssige og bivirkningsmæssige forskelle mellem avalglucosidase alfa og alglucosidase alfa.

LOPD-patienter forventes at modtage livslang behandling. Da der ikke kunne dokumenteres en væsentlig effektforskel mellem behandlingerne, antages den



gennemsnitlige overlevelse at være ens, uanset om patienterne får alglucosidase alfa eller avalglucosidase alfa. Behandlingsvarigheden forventes derfor heller ikke at variere mellem behandlingerne. Det er meget usikkert, hvor længe den gennemsnitlige patient lever og dermed er i behandling. Medicinrådets hovedanalyse har en tidshorizont på 30 år, hvilket afspejler antagelsen om gennemsnitlig behandlingsvarighed og overlevelse. Antagelsen er usikker, og derfor har Medicinrådet udarbejdet følsomhedsanalyser, hvori tidshorizonten varierer.

Resultaterne fra den analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig (hovedanalysen), er præsenteret i Tabel 1. I Medicinrådets hovedanalyse estimeres de inkrementelle omkostninger at være ca. [REDACTED] DKK pr. patient ved en antaget gennemsnitlig behandlingsvarighed på 30 år. Det vil sige, at der spares ca. [REDACTED] DKK ved at anvende avalglucosidase alfa i stedet for alglucosidase alfa. Besparelsen skyldes hovedsageligt, at opblandingstiden er to timer kortere for avalglucosidase alfa pr. administration sammenlignet med alglucosidase alfa.

Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med alglucosidase alfa med en tidshorizont på 30 år, diskonterede tal

	Avalglucosidase alfa [DKK]	Alglucosidase alfa [DKK]	Forskel [DKK]
Totale omkostninger (beregnet med AIP)	67.023.219	49.574.391	17.448.828
Totale omkostninger (beregnet med SAIP)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Medicinrådet forventer, at alle omkostninger vil være konstante for begge behandlinger. For hvert år patienterne yderligere er i behandling, vil de samme omkostninger blive lagt til i begge behandlingsarme. De årlige inkrementelle omkostninger pr. patient estimeres at være ca. [REDACTED] DKK. Det vil sige en årlig besparelse på ca. [REDACTED] DKK ved at anvende avalglucosidase alfa i stedet for alglucosidase alfa.

Der er usikkerhed om den gennemsnitlige dosis for alglucosidase alfa. Medicinrådet har kendskab til, at dosis øges for nogle patienter med betydelig sygdomsforværring, men det er usikkert, hvor mange patienter det drejer sig om, hvor længe patienten modtager den øgede dosis, og hvilken betydning det har for effekten og bivirkningerne. En følsomhedsanalyse, der antager, at dosis med alglucosidase alfa øges med [REDACTED] % for den gennemsnitlige patient, viser, at de inkrementelle omkostninger reduceres til ca. [REDACTED] pr. patient med en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 30 år. Det vil sige en besparelse på ca. [REDACTED] DKK. Der er umiddelbart ikke grund til at tro, at praksis for dosisjustering vil være anderledes for patienter, der oplever betydelig sygdomsforværring under behandling med avalglucosidase alfa. Det vides dog ikke endnu pga. mangel på erfaring med behandlingen. Følsomhedsanalysen afspejler et scenarie, der potentielt underestimerer omkostningerne for avalglucosidase alfa.



Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at 17 patienter kandiderer til behandling med avalglucosidase alfa i dag, og at der årligt diagnosticeres 0-1 nye patienter. I tilfælde af en anbefaling forventes det, at alle nye patienter vil overgå til behandling med avalglucosidase alfa inden for to år. Medicinrådet estimerer, at anvendelsen af avalglucosidase alfa vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i det femte år efter en anbefaling, det vil sige en besparelse på ca. [REDACTED] DKK.



Indholdsfortegnelse

Anbefaling	2
Opsummering	3
Begreber og forkortelser	8
1. Baggrund	10
1.1 Om vurderingen	10
1.2 Pompes sygdom	10
1.3 Avalglucosidase alfa (Nexviadyme)	12
1.4 Nuværende behandling	12
2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed	14
2.1 Litteratursøgning	14
2.2 Kliniske studier	15
2.3 Vurdering af population, intervention og komparator	18
2.4 Population	19
2.5 Intervention	19
2.6 Komparator	20
2.7 Sammenligning af effekt	20
2.8 Sammenligning af sikkerhed	25
2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	26
3. Sundhedsøkonomisk analyse	27
3.1 Analyseperspektiv	28
3.2 Metode, model og antagelser	28
3.3 Omkostninger	29
3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	31
3.5 Resultater	31
4. Budgetkonsekvenser	34
4.1 Estimat af patientantal og markedsandel	34
4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen	35
5. Diskussion	35
6. Referencer	37
7. Sammensætning af fagudvalg	39
8. Versionslog	41



Begreber og forkortelser

6MWT:	6-minutters gangtest (<i>6-minute walk test</i>)
AE:	Uønskede hændelser (<i>adverse events</i>)
AIP:	Apotekernes indkøbspris
CI:	Konfidensinterval (<i>confidence interval</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ERT:	Enzymerstatningsterapi (<i>enzyme replacement therapy</i>)
EQ-5D-5L:	Livskvalitetsspørgeskema
FVC:	Forceret vitalkapacitet
GAA:	Genet, der koder for enzymet sur alfa-glukosidase
HDD:	<i>Hald-held dynamometry</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IOPD:	Klassisk Pompes sygdom (<i>Infantile-onset pompe disease</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
i.v.:	Intravenøs
LOPD	Sent debuterende Pompes sygdom (<i>late-onset pompe disease</i>)
LSMD:	<i>Least squares mean difference</i>
MEP:	<i>Maximum expiratory pressure</i>
MIP:	<i>Maximum inspiratory pressure</i>
mITT:	<i>Modified intention-to-treat</i>
MMRM:	<i>Mixed model for repeated measures</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PAP:	<i>Primary analysis period</i>
PDIS:	<i>Pompe disease impact scale</i>



PDSS:	<i>Pompe disease symptom scale</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
QMFT:	<i>Quick motor function test</i>
QoL:	Livskvalitet (<i>quality of life</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SD:	Standardafvigelse
SE:	<i>Standard error</i>
SF-12:	<i>12-item short form survey</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
VUS:	Variant af usikker betydning



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet anvendelsen af avalglucosidase alfa til behandling af patienter med sent debuterende Pompes sygdom (*late-onset Pompes disease*, LOPD).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, en omkostningsminimeringsanalyse og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Sanofi.

Sanofi fik markedsføringstilladelse til avalglucosidase alfa til behandling af Pompes sygdom i Europa den 24. juni 2022.

Vurderingen omhandler kun patienter med LOPD, selvom indikationen tillader behandling af patienter med klassisk Pompes sygdom (IOPD, se afsnit 1.2).

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende fenylketonuri og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Pompes sygdom

Pompes sygdom er en medfødt stofskiftesygdom, hvor ophobning af kulhydrater i muskelvæv fører til nedsat muskelkraft og vejrtrækningsevne.

Pompes sygdom skyldes en fejl i *GAA*-genet, der koder for enzymet, sur alfa-glucosidase. I raske mennesker nedbryder enzymet glykogen til simple kulhydrater som glukose. Hos patienter med Pompes sygdom betyder genfejlen, at aktiviteten af sur alfa-glucosidase er nedsat. Det fører til aflejring af glykogen i muskelceller, hvilket på sigt nedsætter funktionen af muskelvæv, fordi muskelcellerne tager skade af aflejringerne. Det varierer fra patient til patient, hvor nedsat aktiviteten af enzymet er. Dermed er hastigheden af sygdomsprogressionen i høj grad individuel.

Sygdommen klassificeres som klassisk Pompes sygdom (*infantile-onset Pompe disease*, IOPD), hvis den manifesterer sig klinisk i løbet af det første leveår. Sygdomsdebut efter 12 måneder klassificeres som sent debuterende Pompes sygdom (*late-onset Pompe disease*, LOPD). Begge diagnoser bestemmes ved at sekventere *GAA*-genet med henblik på at identificere mutationer i genet. Det anbefales at analysere aktiviteten af sur alfa-glucosidase i muskelvæv fra en muskelbiopsi, i leukocytter eller fibroblaster for at bekræfte, at mutationerne i genet fører til nedsat enzymaktivitet.

LOPD

Symptomdebut for patienter med LOPD sker median i 24 årsalderen, men debut kan forekomme gennem hele livet [1]. Tidlige sygdomstegn er muskelsvind og nedsat kraft af skeletmuskulatur, herunder muskulaturen, der er nødvendig for at trække vejret. Det fører til muskelsmerter, udmattelse, vejrtrækningsbesvær og forøgede niveauer af kreatinkinase [2]. Symptomer inkluderer ofte stakåndethed, søvnapnø, morgenhovedpine,



træthed og tilbagevendende lungebetændelse. Symptomerne bliver mere udtalte i takt med sygdomsprogression og fører på sigt til nedsat bevægelighed og i nogle tilfælde afhængighed af kørestol og åndedrætsstøtte i form af sovemaske og respirator. Uden progressionshæmmende behandling (se afsnit 1.4) vil omkring 1/3 patienter med LOPD få behov for åndedrætsstøtte (oftest i 40 til 50 årsalderen), og omkring 1/3 af patienterne bliver afhængige af kørestol (oftest i 40 til 50 årsalderen) [3][4].

Livskvaliteten hos patienter med LOPD er påvirket i varierende grad [5]. Patienter med udtalt udmattelse, stærkt nedsat bevægelighed eller afhængighed af åndedrætsstøtte har generelt markant reduceret helbredsrelateret livskvalitet [5]. Patienter, hvor sygdommen debuterer tidligt i livet, har ofte et mere alvorligt og hurtigt progredierende sygdomsforløb [6]. Et studie, der undersøgte påvirkningen af den helbredsrelaterede livskvalitet hos 80 hollandske patienter med LOPD, fandt, at patienter med LOPD havde en gennemsnitlig livskvalitet, der var 0,15 point lavere end baggrundsbefolkningen målt med EQ-5D-3L-spørgeskemaet ved brug af hollandske præferencevægte [7]. Studiet fandt også en sammenhæng mellem lungefunktion og livskvalitet samt gangfunktion og livskvalitet.

Forventet levetid afhænger af, hvor tidligt sygdommen debuterer [1]. Et studie har samlet data for 225 patienter med LOPD fra en samling af 109 studier fra Europa, USA, Japan og Sydafrika, som er udgivet mellem 1962 og 2004. Blandt 36 døde var den mediane levetid 25 år. Blandt de 36 patienter, der døde, var den mediane alder før sygdomsdebut ikke opgjort. 139 af patienterne havde symptomdebut efter 18-årsalderen, og heraf var 15 patienter døde. Deres levetid var median 45 år [1]. Ingen af patienterne havde modtaget progressionshæmmende behandling. Da data for nogle af patienterne er gamle, kan overlevelsen være underestimeret i studiet, idet man er blevet bedre til at forebygge dødsfald relateret til sygdommen, såsom lungeinfektioner.

Et andet studie har fundet, at den mediane levetid hos en gruppe på 268 patienter med LOPD, hvoraf 23 døde i studieperioden, var 55 år [8]. Ingen af patienterne havde modtaget progressionshæmmende behandling. Patienter skulle være mindst 18 år for at kunne indgå i analysen, hvilket betyder at overlevelsen kan være overestimeret. Dette skyldes, at yngre patienter med LOPD, der døde, før de blev 18 år, ikke kunne indgå i studiet. Data er opsamlet mellem 2002 og 2009 i Australien, Canada, Tyskland, Holland, Storbritannien og USA.

Med introduktionen af enzymerstatningsterapi (ERT) forventes dødeligheden at falde hos patienter med LOPD (se afsnit 1.4).

I Danmark er der aktuelt 17 patienter med LOPD, der modtager behandling. Derudover kan der være enkelte patienter, der ikke modtager behandling. Det er vanskeligt at estimere, hvor mange nye patienter, der diagnosticeres med LOPD hvert år, da sygdommen er meget sjælden, men i de kommende år anslår Medicinrådet, at 0-1 patient årligt bliver diagnosticeret med LOPD i Danmark.



1.3 Avalglucosidase alfa (Nexviadyme)

Avalglucosidase alfa er en enzymerstatningsterapi (ERT), som har til formål at forsyne kroppen med en erstatning for sur alfa-glucosidase hos patienter med Pompes sygdom og dermed reducere ophobning af glykogen i muskelvæv og bremse sygdomsudviklingen. Det er en modificeret udgave af alglucosidase alfa (se afsnit 1.4). Modifikationerne har til formål at øge optaget af aktivt enzym i muskelcellerne.

Dosis er 20 mg/kg i.v. hver anden uge. Det anbefales, at infusionen indledes med 1 mg/kg legemsvægt/time og gradvist øges med 2 mg/kg/time hver halve time op til en maksimal hastighed på 7 mg/kg legemsvægt/time. Ansøger har markedsføringstilladelse for både avalglucosidase alfa og alglucosidase alfa. Alglucosidase alfa fik markedsføringstilladelse i Europa i 2006 og er ikke tidligere vurderet af Medicinrådet. Formålet med ansøgers ansøgning er at dokumentere, at avalglucosidase alfa og alglucosidase alfa er ligeværdige til behandling af LOPD.

1.4 Nuværende behandling

Der findes ingen kurativ behandling mod Pompes sygdom. Dermed er målet med behandlingen at forsinke sygdommens progression samt at afhjælpe symptomer.

I dansk klinisk praksis bruges alglucosidase alfa (Myozyme) som ERT. Behandlingen har til formål at erstatte en manglende sur alfa-glucosidase hos patienter med Pompes sygdom og har dermed samme virkningsmekanisme som avalglucosidase alfa. Dosis er 20 mg/kg i.v. hver anden uge. Administrationen foregår på samme måde som med avalglucosidase alfa, hvor infusionen indledes med 1 mg/kg legemsvægt/time og gradvist øges med 2 mg/kg/time hver halve time op til en maksimal hastighed på 7 mg/kg legemsvægt/time. De første danske patienter opstartede behandling med alglucosidase alfa for omkring 15 år siden, og i dag modtager 17 patienter behandling med alglucosidase alfa.

Alglucosidase alfa er undersøgt i et fase 3-dobbelblindet studie, hvor 60 patienter blev randomiseret til at modtage alglucosidase alfa og 30 patienter til placebo. Resultaterne fra studiet er opgjort nedenfor i Tabel 2.



Tabel 2. Resultater fra fase 3 studiet, der undersøgte effekten alglucosidase alfa mod placebo hos patienter med LOPD

Effekt mål	Alglucosidase alfa (n=60)	Placebo (n=30)	Gennemsnitlig forskel (95 % CI)
Gennemsnitlig ændring i FVC% af det forventede fra baseline, %-point (95 % CI)	1,2 (-0,2; 2,6)	-2,2 (-3,1; -0,3)	3,4 (1,0; 5,8)
Gennemsnitlig ændring i 6MWT fra baseline, m (95 % CI)	25,1 (10,1; 40,1)	-3,0 (-24,2; 18,2)	28,1 (2,1; 54,2)
Livskvalitet målt med SF-36, point (95% CI)	0,8 (-1,2; 2,8)	1,1 (-1,6; 4,0)	0,4 (-3,8; 3,1)

FVC = forceret vitalkapacitet, SD = standardafvigelse, 6MWT = 6-minutters gangtest

Effekten af alglucosidase alfa på gangfunktion målt ved 6MWT, lungefunktion målt ved FVC og overlevelse er efterfølgende undersøgt i flere metaanalyser med flere patienter og med længere opfølgning end i fase 3-studiet. Metaanalyserne inkluderer mange af de samme patienter, og konklusionerne peger alle i retning af, at gangfunktionen målt med 6MWT bedres, mens forværringen af lungefunktion reduceres. Ligeledes peger data i retning af, at overlevelsen forlænges. Resultaterne af de forskellige metaanalyser er opgjort nedenfor i Tabel 3.

Tabel 3. Oversigt over resultater fra metaanalyser vedr. effekten af alglucosidase alfa

Publikation (N)	Gennemsnitlig opfølgningstid	Gennemsnitlig ændring i 6MWT fra baseline (95 % CI)	Gennemsnitlig ændring i FVC fra baseline (95 % CI)	Overlevelse sammenlignet med ubehandlede patienter med LOPD
Sarah et al. (555) [9]	18,7 måneder (6MWT) 20,8 måneder (FVC)	32 m (15,0; 49,5) ^a	-0,0 %-point (-2,5; 2,5)	ikke opgjort
Dornelles et al. (348) [10]	36,8 måneder	35,8 m (7,7; 63,8)	0,4 %-point (-0,3; 1,1)	Ikke opgjort
Schoser et al. (438) [11]	Mellem 3 og 48 måneder	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Rate ratio: 0,21 (95% CI: 0,11; 0,41) baseret på 47 dødsfald
Grünger et al. (283) [12]	Median: 6 år (1,4 år med ERT)	Ikke opgjort	Ikke opgjort	HR: 0,41 (95% CI: 0,19; 0,97) baseret på 46 dødsfald

^a N=407, FVC = forceret vitalkapacitet, 6MWT = 6-minutters gangtest, ERT = erstatningsterapi

I Schoser et al. blev det også fundet, at andelen af patienter, der havde behov for respirator, var stigende blandt ubehandlede patienter, mens den var konstant blandt patienter, der modtog behandling med alglucosidase alfa [11]. Selvom behandling med



alglucosidase alfa sænker hastigheden af sygdomsprogressionen, forhindres den ikke, og de fleste patienter vil over tid stadig opleve en forværring i lungefunktionen [11].

Et studie, der undersøger langtids effekten på livskvalitet i op til 8 år, har vist, at fysisk helbredsrelateret livskvalitet forbedres i to år efter opstart af behandling med alglucosidase alfa og forbliver stabil derefter [13]. Livskvalitet relateret til mentalt helbred var stabil i perioden før og efter behandlingsstart [13].

I Danmark følger man sygdomsudviklingen hos patienterne i behandling med alglucosidase alfa ved at monitorere den progressive udvikling i gang- og lungefunktion. Dette gøres ved at måle FVC og 6MWT, og det anbefales, at patienterne undersøges årligt. I Danmark er den kliniske erfaring med alglucosidase alfa, at den forsinker tab af gang- og lungefunktion og forebygger sværhedsgraden af symptomer. Behandlingen vurderes at udskyde behovet for gang- og vejtrækningshjælp.

Udover behandling med alglucosidase alfa modtager patienter symptomatisk behandling for at afhjælpe symptomer i det omfang, det er muligt. Denne behandling kan bestå af fysioterapi, tilpasning af kost, operationer med henblik på at korrigere skelet- og sene-problemer, der opstår pga. nedsat muskelkraft, vejtrækningsstøtte til at forebygge lungeinfektioner samt hjælpemidler til vejtrækning, såsom sovemaske og respirator.

2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har ikke beskrevet en systematisk litteratursøgning, da der foreligger et *head-to-head*-studie (COMET), der direkte sammenligner avalglucosidase alfa med nuværende dansk standardbehandling, alglucosidase alfa.

Ansøger har valgt at supplere *head-to-head*-studiet med et fase 2/3-studie (NEO-EXT), der undersøger effekt og sikkerhed af avalglucosidase alfa med længere opfølgning end *head-to-head*-studiet.



2.2 Kliniske studier

Virksomheden har identificeret følgende studier som dokumentation for effekt og sikkerhed for intervention og komparator:

Tabel 4. Relevante studier

Studienavn [NCT-nummer]	Population (N)	Intervention	Komparator	Primært effekt mål	Sekundære effekt mål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
COMET [NCT02782741]	LOPD (100)	Avalglucosidase alfa	Alglucosidase alfa	Lungefunktion (FVC)	Gangfunktion (6MWT), sikkerhed, livskvalitet	Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multi-centre trial. Lancet Neurol. 2021;20(12) [14]. <i>Data on file.</i>	Nej.
NEO-1 [NCT01898364]	LOPD (21)	Avalglucosidase alfa	Ingen komparator	Sikkerhed	Lungefunktion (FVC), sikkerhed, gangfunk- tion (6MWT), livs- kvalitet, farmakoki- netik og farmakody- namik	Dimachkie MM, Barohn RJ, Byrne B, Goker-Alpan O, Kishnani PS, Ladha S, Laforêt P, et al. Long-term Safety and Efficacy of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease. Neurology. 2022;99(5):e536–48 [15].	Nej.
NEO-EXT [NCT02032524]	LOPD (19)	Avalglucosidase alfa	Ingen komparator	Sikkerhed	Lungefunktion (FVC), sikkerhed, mobilitet (6MWT), livskvalitet, farmakokinetik og farmakodynamik	Dimachkie MM, Barohn RJ, Byrne B, Goker-Alpan O, Kishnani PS, Ladha S, Laforêt P, et al. Long-term Safety and Efficacy of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease. Neurology. 2022;99(5):e536–48 [15]. <i>Data on file.</i>	Nej.

FVC: forceret vitalkapacitet, 6MWT: 6-minutters gangtest.



2.2.1 COMET

COMET er et randomiseret fase 3-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af avalglucosidase alfa overfor alglucosidase alfa hos patienter med LOPD, der er ≥ 3 år.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage enten 20 mg/kg avalglucosidase alfa (n=51) hver anden uge, eller 20 mg/kg alglucosidase alfa (n=49) hver anden uge. De første 49 uger af studiet var dobbeltblindet. Denne periode omtales PAP (*primary analysis period*). Efter uge 49 ophørte blindingen, og alle patienter fik muligheden for at modtage 20 mg/kg avalglucosidase alfa hver anden uge i op til yderligere 238 uger (ca. 4,5 år). Denne periode omtales ETP (*extended treatment period*) og forventes at være afsluttet i september 2024. Ansøger har indleveret data fra PAP.

Inklusionskriterierne var, at patienterne enten skulle have to varianter af GAA-genet, der leder til nedsat aktivitet af sur alfa-glucosidase, eller have bekræftet nedsat funktion af sur alfa-glucosidase målt fra en vævsprøve, for at deltage i studiet. Patienterne måtte ikke tidligere have modtaget nogen behandling mod Pompes sygdom. Derudover skulle patienterne kunne gå mindst 40 meter uden hjælp samt have en FVC-værdi på mellem 30 og 85 % af den forventede.

Eksklusionskriterierne var hypertrofisk kardiomyopati (fortykket hjerte) eller andre alvorlige sygdomme. Patienter måtte ikke have brug for invasiv vejrtrækningshjælp eller være afhængig af kørestol.

Det primære endepunkt i studiet var ændring i lungefunktion (FVC% af det forventede) fra baseline. Sekundære endepunkter var mål for gangfunktion målt ved 6MWT, en række test af muskel- og lungefunktion, livskvalitet samt sikkerhed.

Patienters baselinekarakteristika fremgår af Tabel 5.

Tabel 5. Baselinekarakteristika i COMET-studiet

	Avalglucosidase alfa (n=51)	Alglucosidase alfa (n=49)
Gennemsnitlig alder, år (spænd)	46 (16-78)	50 (20-78)
Gennemsnitlig alder ved diagnose, år (spænd)	44,7 (10,8-77,7)	48,2 (17,1-76,7)
Gennemsnitlig alder ved symptomdebut, år (spænd)	32,9 (3,8-66,3)	37,7 (6,1-73,2)
Antal kvinder, n (%)	24 (47,1)	24 (49,0)
Studielokalitet, n (%)		
Europa	31 (60,8)	21 (42,9)
Nordamerika	14 (27,5)	20 (40,8)
Latinamerika	2 (3,9)	7 (14,3)



	Avalglucosidase alfa (n=51)	Alglucosidase alfa (n=49)
Asien	4 (7,8)	1 (2,0)
Gennemsnitlig FVC-værdi som andel af normal, % (spænd)	62,5 (32,1-84,8)	61,6 (39,3-85,5)
Gennemsnitlig 6MWT, m (spænd)	399,3 (118-630)	378,1 (138-592)

FVC = forceret vitalkapacitet, SD = standardafvigelse, 6MWT = 6-minutters gangtest.

Der er en skæv fordeling mellem de to arme, ift. hvor i verden patienterne modtager behandling. I avalglucosidase alfa-armen er der en overvægt af patienter fra Europa, og i alglucosidase alfa-armen er der en overvægt af patienter fra Nord- og Latinamerika. Det er uklart, om det kan have haft betydning for resultaterne i studiet.

Fem patienter i alglucosidase alfa-armen modtog mindst en behandling, men gennemførte ikke PAP. Alle patienter, der modtog avalglucosidase alfa, gennemførte PAP.

Forskellen i aldersgennemsnittet vurderes ikke at have væsentlig betydning for resultaterne i studiet.

2.2.2 NEO1 og NEO-EXT

NEO1 er et ikke-blindet fase 1-studie, der havde til formål at undersøge sikkerheden og farmakokinetik- og dynamikken af avalglucosidase alfa hos voksne (≥ 18 år) patienter med LOPD. Patienterne i studiet var enten behandlingsnaive (n=10), eller havde tidligere modtaget behandling med alglucosidase alfa (n=14). NEO1 forløb over 24 uger.

NEO-EXT er et igangværende fase 2/3-studie, der undersøger langtidseffekt og sikkerhed af avalglucosidase alfa hos patienter med LOPD. Det primære effektmål var sikkerhed. Studiet er en forlængelse af NEO1, og 19 ud af 21 patienter fortsatte i NEO-EXT-studiet efter NEO1-studiets afslutning. Ved data cut-off den 27. februar 2020 var opfølgningstiden 5,5 år (n=16).

Dosis i studierne var 5, 10 eller 20 mg/kg kropsvægt i.v. hver anden uge.

Inklusionskriterierne i NEO1 og NEO-EXT er de samme. Patienter skulle enten have to varianter af GAA-genet, der leder til nedsat aktivitet af sur alfa-glucosidase, og/eller have bekræftet nedsat funktion af sur alfa-glucosidase målt fra en vævsprøve. Derudover skulle patienter kunne gå mindst 50 meter uden hjælp samt have en FVC-værdi på mindst 50 % af det forventede. Patienter med hypertrofisk kardiomyopati (fortykket hjerte) eller andre alvorlige sygdomme kunne ikke deltage i studiet. Patienter måtte ikke have brug for invasiv ventilation eller være afhængig af kørestol. Baselinekarakteristika for NEO1/NEO-EXT kan ses i Tabel 4.



Tabel 6. Baselinekarakteristika for NEO1/NEO-EXT

	Alglucosidase alfa-naive (n=10)	Patienter, der skiftede fra alglucosidase alfa til avalglucosidase alfa (n=14)
Gennemsnitlig alder, år (SD)	44,8 (20,3)	46,7 (14,1)
Antal kvinder, n (%)	7 (70)	5 (36)
Alder ved diagnose, år (SD)	43,3 (23,8)	36,3 (16,4)
Gennemsnitlig FVC-værdi som andel af forventet, % (SD)	68 (20)	75 (17)
Gennemsnitlig 6MWT som andel af forventet, % (SD)	70 (12)	67 (20)

FVC = forceret vitalkapacitet, SD = standardafvigelse, 6MWT = 6-minutters gangtest.

NEO-EXT bruges kun supplerende til at belyse, om effekten af avalglucosidase alfa synes vedvarende, fordi studiet er lille, og der ikke er en komparator i studiet.

2.3 Vurdering af population, intervention og komparator

Tabel 6. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets vurdering
Population	Patienter med LOPD, der er mindst 16 år gamle.	Populationen er relevant, men behandlingen er ikke undersøgt hos patienter, der er yngre end 16 år. Der vil være patienter under 16 år, som kunne være kandidater til behandling med avalglucosidase alfa på baggrund af indikationen.
Intervention	20 mg/kg Avalglucosidase alfa i.v. hver anden uge	Relevant dosis.
Komparator	20 mg/kg Alglucosidase alfa i.v. hver anden uge	Alglucosidase alfa, i den pågældende dosis, er en relevant komparator, da den er dansk standardbehandling. Alglucosidase alfa er også komparator i COMET. Placebo er også en relevant komparator (se afsnit 3), da alglucosidase alfa ikke tidligere er vurderet af Medicinrådet. Ansøger har ikke indsendt en analyse mod placebo, selvom Medicinrådet har efterspurgt en sådan analyse.
Effektmål	Lungefunktion (FVC), gangfunktion (6MWT), bevægelighedsmål (QMFT, DHH, MEP, MIP),	FVC % af det forventede og 6MWT er relevante effektmål. QMFT, DHH, MEP og MIP bidrager ikke



Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets vurdering
livskvalitet (PDSS, PDIS, PGIC, EQ-5D-5L, SF-12) og sikkerhed.	yderligere til vurderingen, og data for disse effektmål præsenteres derfor ikke. Livskvalitet er vigtigt for vurderingen. Medicinrådet understreger, at overlevelse er et vigtigt effektmål. Der foreligger ikke data for overlevelse, der sammenligner effekten af de to behandlinger.

2.4 Population

Den relevante population i Danmark er patienter med LOPD, uanset alder.

I Danmark diagnosticeres patienter på baggrund af sekventering af *GAA*-genet. Hvis sekventering påviser kendte sygdomsfremkaldende mutationer i genet på begge alleler hos en person med klassiske symptomer på Pompes sygdom, bliver patienten diagnosticeret med Pompes sygdom. Hvis der derimod påvises én kendt sygdomsfremkaldende variant og én variant af usikker betydning (VUS) eller alternativt to VUS'er, kan diagnosen hos en person med klassiske symptomer bekræftes ved at måle aktiviteten af sur alfa-glukosidase i en blodprøve eller udtaget væv. I studierne var det ikke et krav, at patienterne i studiet fik analyseret aktiviteten af sur alfa-glukosidase fra væv, og [redacted] af patienterne i studiet havde ikke fået målt aktiviteten af enzymet før forsøgets start.

Medicinrådets vurdering

Patienterne i studierne afspejler generelt de patienter, der vil være kandidater i dansk klinisk praksis, dog med følgende forskelle:

- I Danmark har en andel af patienter sygdomsdebut før 16-årsalderen, og behandling med alglucosidase alfa tilbydes så tidligt som muligt efter symptomdebut. Disse patienter er også kandidater til behandling baseret på EMAs indikation. Patienter under 16 år er ikke undersøgt i COMET.
- Patienter i COMET-studiet skulle kunne gå mindst 40 meter samt have en FVC mellem 30 og 85 % af det forventede. I Danmark bruger man ikke fastsatte kriterier for igangsættelse af behandling, men behandlingen med alglucosidase alfa gives kun til LOPD-patienter med symptomer.

2.5 Intervention

20 mg/kg avalglucosidase alfa i.v. hver anden uge er den anbefalede dosis, jf. EMAs produktresumé. Samme dosis bruges i COMET-studiet og i den sundhedsøkonomiske analyse.



Medicinerådets vurdering

20 mg/kg avalglucosidase alfa hver anden uge er den relevante dosis. Der er på nuværende tidspunkt [REDACTED] i behandling med avalglucosidase alfa på den anbefalede dosis. Der er kendskab til dosisjustering med alglucosidase alfa (se efterfølgende afsnit 2.6). Det er ikke nogen umiddelbar grund til at tro, at dosisjusteringen vil være anderledes for patienter, der modtager avalglucosidase alfa. Eventuel dosisjustering vil være off-label.

2.6 Komparator

20 mg/kg alglucosidase i.v. hver anden uge. Denne dosis bruges i dansk klinisk praksis. Samme dosis bruges i COMET-studiet og i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinerådet har efterspurgt en sammenligning af avalglucosidase og 'ingen behandling', jf. Medicinerådet metodevejledning afsnit 2.4.2, da alglucosidase alfa ikke tidligere er vurderet af Medicinerådet. Ansøger har ikke indsendt denne sammenligning. Ansøgers argumenter og konsekvenserne heraf er yderligere beskrevet i afsnit 3.

Medicinerådets vurdering

20 mg/kg alglucosidase i.v. er en relevant komparator, da dette er dansk standardbehandling til patienter med LOPD. Medicinerådet har kendskab til, at nogle patienter har fået øget deres dosis til 40 mg/kg om ugen, hvis sygdomsprogressionen vurderes at forværres hurtigere end forventet. Det er usikkert, hvor mange patienter det drejer sig om, hvor længe patienter modtager den øgede dosis, og om det har betydning for effekten. Denne dosisjustering er off-label og benyttes i mangel på andre alternativer.

2.7 Sammenligning af effekt

2.7.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Alle effektmål er opgjort som en gennemsnitlig forskel fra baseline og estimeret med en 'mixed effects model for repeated measures' (MMRM). MMRM-modellen inkluderede alder, køn, baselineværdi for effektmål, behandlingsgruppe, besøg og interaktion mellem besøg og behandlingsgruppe. Forskelle mellem behandlingsarme er estimeret som *least-squares mean difference* (LSMD).

Alle effektmål er analyseret efter et *modified intention-to-treat* (mITT) princip. Det betyder, at alle patienter, der har modtaget mindst en infusion indgår i analyserne af effektmålene.

Ansøgers analyseplan i COMET-studiet var først at undersøge det primære effektmål, FVC % af det forventede, for non-inferioritet og efterfølgende udføre en analyse for superioritet. Marginen for non-inferioritet ved FVC% af det forventede var 1,1 %-point. Ansøgers analyse for non-inferioritet var statistisk signifikant, men analysen for superioritet var ikke statistisk signifikant (se afsnit 2.7.3). Det var ikke en del af ansøgers statistiske



analyseplan at foretage analyser for de resterende effektmål, hvis det primære effektmål, FVC%, ikke kunne vise superioritet. Ansøger har dog valgt at præsentere resultaterne for effektmålene alligevel, dog uden justeringer af signifikansniveauet. Justeringerne foretages normalt i forbindelse med den statistiske analyse, hvor resultatet af et effektmål 'straffes' afhængigt af rækkefølgen i analyseplanen. Jo længere nede i rækkefølgen et effektmål er i den statistiske analyseplan, jo hårdere 'straffes' resultatet for at mindske sandsynligheden for at finde tilfældige statistisk signifikante forskelle blandt et større antal effektmål. Resultaterne af sekundære effektmål kan derfor have smallere konfidensintervaller, end hvis det primære effektmål var nået.

Medicinerådets vurdering

Ansøger har brugt det bedst tilgængelige datagrundlag. I Tabel 6 er resultaterne for de relevante effektmål opgjort. Nedenfor er hvert effektmål og deres kliniske betydning gennemgået.

2.7.2 Oversigt over effektestimater

Ansøger har indsendt data for lungefunktion målt ved FVC, gangfunktion målt ved *6-minute walk test* (6MWT), *quick motor function test* (QMFT), *lower extremity muscle strength by hand-held dynamometry* (HDD), *maximum expiratory pressure* (MEP) og *maximum inspiratory pressure* (MIP), livskvalitet (PDSS, PDIS, PGIC, EQ-5D-5L, SF-12) og sikkerhed.

Medicinerådet vurderer, at effektmålene FVC, 6MWT, livskvalitet og sikkerhed er de væsentlige mål for at vurdere effekten af avalglucosidase alfa, mens bevægelighedsmålene (QMFT, DHH, MEP, MIP) ikke bidrager med yderligere væsentlig information vedrørende effekten af behandlingerne.

Tabel 7. Oversigt over resultater fra COMET

Effektmål	Avalglucosidase alfa (n=51)	Alglucosidase alfa (n=49)	Forskel opgjort som LSMD (95 % CI)
Gennemsnitlig ændring i FVC% af det forventede fra baseline, %-point (SE)	2,89 (0,88)	0,46 (0,93)	2,43 %-point (-0,13; 4,99)
Gennemsnitlig ændring i 6MWT fra baseline, m (SE)	32,2 (9,93)	2,2 (10,40)	30,0 m (1,33; 58,69)
'Functional endurance outcomes'	-	-	Bidrager ikke yderligere til vurderingen
Livskvalitet	-	-	Se afsnit 2.7.5

LSMD = *least-squares mean difference*, FVC = forceret vitalkapacitet, SE = *standard error*, 6MWT = 6-minutters gangtest.



2.7.3 Lungefunktion (FVC)

Det primære effektmål i COMET-studiet var lungefunktion målt ved forceret vitalkapacitet (FVC), opgjort som andel af det forventede. Effektmålet bruges til at følge sygdomsudviklingen, da forværring i lungefunktion er forbundet med reduceret livskvalitet og overlevelse hos patienter med LOPD [1][16]. Dermed er effektmålet et surrogatmål, der indirekte fortæller noget om patienternes livskvalitet og prognose.

Sammenhængen mellem lungefunktion og død er bl.a. baseret på, at et studie har fundet, at akut lungesvigt var dødsårsagen ved 26 ud af 36 dødsfald blandt patienter med LOPD [1]. Derudover har metaanalyser vist, at behandling med alglucosidase alfa reducerer dødeligheden, samt at forværring af FVC sker langsommere (se afsnit 1.4) [11].

Resultater fra COMET og NEO-EXT

Effektmålet opgøres som analyseværdiens størrelse relativt til den forventede værdi hos patienten. Efterfølgende er effektmålet opgjort som absolut forskel til værdien ved baseline. FVC% af det forventede blev målt ved baseline, uge 13, uge 25, uge 37 og uge 49.

Efter 49 uger var der en gennemsnitlig forbedring på 2,89 %-point (SE: 0,88), i forhold til baseline hos patienter der fik avalglucosidase alfa (n=51). Hos patienter, der fik alglucosidase alfa (n=49), var der en forbedring på 0,46 % (SE: 0,93). Den gennemsnitlige forskel mellem avalglucosidase alfa og alglucosidase alfa er 2,43 %-point (95 % CI: -0,13; 4,99). Ansøgers analyse for non-inferioritet var statistisk signifikant, idet non-inferioritetsgrænsen var -1,1%-point. Effekten af avalglucosidase alfa er derfor ikke statistisk dårligere end alglucosidase alfa, hvad angår ændring i FVC% af det forventede. COMET-studiet testede også for superioritet og fandt, at der ikke var statistisk signifikant forskel i progression i lungefunktion (FVC) mellem de to lægemidler.

Data fra NEO-EXT-studiet viser, at behandlingsnaive patienter, der modtog avalglucosidase alfa (n=7) havde en gennemsnitlig forværring på 1 %-point (SD: 13,2) ift. baseline efter 5,5 år. Patienter, der var skiftet fra alglucosidase alfa til avalglucosidase alfa (n=9), havde en gennemsnitlig forværring på 6 %-point (SD: 7,7) ift. baseline efter 5,5 år.

Medicinrådets vurdering

Den korte opfølgning gør tolkningen af effektmålet usikker, fordi forværringen i lungefunktionen hos patienter med LOPD sker gradvist, ofte over en årrække.

Behandling med avalglucosidase alfa er dog sandsynligvis ikke dårligere end alglucosidase alfa, hvad angår bevaring af lungefunktion målt ved FVC. Dette er primært baseret på ansøgers analyse for non-inferioritet. På baggrund af denne vurdering finder Medicinrådet det mest hensigtsmæssigt i den sundhedsøkonomiske analyse at antage, at der ikke er effektforskel mellem de to behandlinger.

2.7.4 6-minutters gangtest (6MWT)

6-minutters gangtest (6MWT) har til formål at evaluere en patients generelle fysiske tilstand ved at måle, hvor langt de kan gå på seks minutter. Hos patienter med Pompes sygdom sker der en progressiv forværring af evnen til at gå [2]. Det er et vigtigt behandlingsmål at bevare evnen til gå, fordi evnen til at gå har betydning for, om patienterne



kan klare sig selv. 6MWT bruges derfor klinisk til at følge sygdomsudviklingen og udviklingen i sygdomsbyrde hos patienterne. Effektmålet er opgjort som gennemsnitlig forskel i distance (meter) fra baseline.

Resultater fra COMET og NEO-EXT

Efter 49 uger var der en gennemsnitlig forbedring på 32,2 m (95 % CI: 12,5; 52,0) i forhold til baseline hos patienter, der fik avalglucosidase alfa (n=51) i COMET. Hos patienter, der fik alglucosidase alfa (n=49), var der en forbedring på 2,2 m (95 % CI: -18,5; 22,9). Forskellen i forbedring var 30,0 m (95 % CI: 1,3; 58,7). Hver patient havde ét forsøg til at gå så langt som muligt på 6 minutter pr. kontrol.

Data fra NEO-EXT-studiet viser, at behandlingsnaive patienter, der modtog avalglucosidase alfa (n=6), havde en gennemsnitlig forbedring på 2 m (SD: 64,9) ift. baseline efter 5,5 år. Patienter, der var skiftet fra alglucosidase alfa til avalglucosidase alfa (n=8), havde en gennemsnitlig forværring på 0,6 m (SD: 58,8) ift. baseline efter 5,5 år.

Medicinrådets vurdering

Avalglucosidase alfa er sandsynligvis mindst lige så effektivt som alglucosidase alfa, hvad angår 6MWT. Forskellen er klinisk relevant, men den korte opfølgningstid betyder, at det på nuværende tidspunkt er vanskeligt at konkludere, om avalglucosidase er en bedre behandling, hvad angår bibeholdelse af gangfunktion hos patienter med LOPD.

2.7.5 Livskvalitet

Ansøger har indsendt data for livskvalitet målt med spørgeskemaerne EQ-5D-5L, EQ-visual analog scale (EQ-VAS), patient global impression of change (PGIC), 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12), Pompe disease impact scale (PDIS) og Pompe disease symptom scale (PDSS). PDSS og PDIS er stadig under udvikling af ansøger og er endnu ikke validerede. Medicinrådet vil derfor ikke basere sin vurdering på dem, og data præsenteres ikke. Data for EQ-5D-5L er opgjort, men er ikke konverterede til værdier for helbredsrelateret livskvalitet på baggrund af danske præferencevægte. Det er derfor ikke meningsfuldt at sammenligne data for de to behandlinger. Derfor indgår data for EQ-5D-5L ikke i vurderingen af livskvalitet.

I COMET er der opsamlet data for alle livskvalitetsværktøjer ved baseline, uge 13, uge 25, uge 37 og uge 49. Ansøger har ikke indsendt livskvalitetsdata fra NEO-EXT.

EQ-VAS

EQ-VAS består af ét spørgsmål, hvor patienten vurderer sit samlede helbred på dagen, på en skala fra 1-100, hvor 100 svarer til det bedste helbred, patienten kan forestille sig.

Resultatet opgjort som LSMD fra baseline til 49 uger er opgjort i Tabel 9.



Tabel 8. Data for EQ-VAS ved 49 ugers opfølgning i COMET

Effektmål	Avalglucosidase alfa (n=50)	Alglucosidase alfa (n=49)	LSMD (95 % CI)
EQ-VAS	7,49 (1,99)	2,20 (2,14)	5,29 (-0,55; 11,12)

LSMD = *least-squares mean difference*, SE = *standard error*, VAS = *visual analogue scale*.

SF-12

SF-12 er et standardiseret spørgeskema, som bruges til at undersøge mentalt og fysisk helbred samt overordnet helbredsrelateret livskvalitet. SF-12 består af 12 spørgsmål fordelt på 8 domæner, hvoraf en fysisk og en mental komponent-score kan udledes (hhv. PCS og MCS). Resultatet gives på en skala fra 0-100, hvor en højere score indikerer bedre livskvalitet.

Resultaterne opgjort som LSMD fra baseline til uge 49 er opgjort i Tabel 10.

Tabel 9. Data for SF-12 ved 49 ugers opfølgning i COMET

Effektmål	Avalglucosidase alfa (n=51)	Alglucosidase alfa (n=49)	Forskel opgjort som LSMD (95 % CI)
Mental komponent, LSMD (SE)	2,88 (1,22)	0,76 (1,32)	2,12 (-1,46; 5,69)
Fysisk komponent, LSMD (SE)	2,37 (0,99)	1,60 (1,07)	0,77 (-2,13; 3,67)

LSMD = *least-squares mean difference*, SE = *standard error*.

PGIC

Patient global impression of change (PGIC) er et redskab til at vurdere patientens generelle opfattelse af livskvalitet. PGIC består af fire spørgsmål vedr. ændring i helbredsstatus (bevægelighed, vejrtrækning, sygdomsrelaterede symptomer samt evne til at udføre daglige gøremål), som kan besvares ud fra en 7-trin skala, der går fra 'very much improved' til 'very much worse'.

Effektmålet er opgjort som en gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 49. Resultatet for hvert spørgsmål er opgjort i Tabel 11.

**Tabel 10. Data PCIG ved 49 ugers opfølgning i COMET**

Effekt mål	Avalglucosidase alfa (n=51)	Alglucosidase alfa (n=49)	Forskel opgjort som LSMD (95 % CI)
Bevægelighed, LSMD (SE)	4,84 (0,16)	4,19 (0,17)	0,65 (0,18; 1,12)
Vejrtrækningsevne, LSMD (SE)	4,98 (0,16)	4,60 (0,17)	0,39 (-0,08; 0,86)
Daglige gøremål, LSMD (SE)	4,97 (0,17)	4,40 (0,18)	0,57 (0,08; 1,06)
Sygdomsrelaterede symptomer, LSMD (SE)	5,37 (0,16)	4,59 (0,18)	0,78 (0,31; 1,25)

LSMD = *least-squares mean difference*, SE = *standard error*.

Medicinerådets vurdering

Data fra EQ-VAS og SF-12 viser, at der ikke er forskel i livskvaliteten ved behandling med avalglucosidase alfa og alglucosidase alfa. Selvom de tre domæner, bevægelighed, daglige gøremål og sygdomsrelaterede symptomer fra PGIC, viser en statistisk signifikant forbedring ved behandling med avalglucosidase alfa ift. alglucosidase alfa, er det ikke entydigt, at behandlingen er mere effektiv, hvad angår livskvalitet. Derfor vurderer Medicinerådet, at livskvaliteten blandt patienter, der modtog avalglucosidase alfa sandsynligvis er den samme som hos patienter, der modtog alglucosidase alfa.

2.8 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata fra COMET-studiet er listet i Tabel 12.

Tabel 11. Sikkerhedsdata fra COMET-studiet

Sikkerhed	Avalglucosidase alfa (n=51), (%)	Alglucosidase alfa (n=49), (%)
Uønskede hændelser (TEAE)	44 (86,3)	45 (91,8)
Bivirkninger	23 (45,1)	24 (49,0)
Alvorlige uønskede hændelser	8 (15,7)	12 (24,5)
Bivirkninger relateret til administrationen	13 (25,5)	16 (32,7)
Uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør	0	4 (8,2)
Død	0	1 (2,0)



Deskriptiv gennemgang

I COMET var de hyppigste uønskede hændelser hos patienter behandlet med avalglucosidase alfa tæthed i næsen (23,5 %), rygsmerter (23,5 %) og hovedpine (21,6 %). Hos patienter behandlet med alglucosidase alfa var det hovedpine (32,7 %), tæthed i næsen (24,5 %) og faldtendens (20,4 %). Én person døde i løbet af studiet af en blodprop i hjertet. Personen modtog alglucosidase, men dødsfaldet blev ikke vurderet relateret til behandlingen.

Nedenfor er bivirkninger af særlig interesse beskrevet for de to lægemidler.

Anafylaktiske reaktioner

Anafylaktiske reaktioner er kendte bivirkninger ved behandling med alglucosidase alfa [17]. I COMET fik fire patienter i hver arm en anafylaktisk reaktion i løbet af studiet [18]. En lille andel (< 1 %) af patienter, der modtager alglucosidase alfa, udvikler anafylaktisk chok og/eller hjertestop [17].

Immunmedierede reaktioner

23,5 % af patienterne, der modtog avalglucosidase alfa, og 30,6 % af patienterne, der modtog alglucosidase alfa i COMET, havde immunmedierede reaktioner. Alle tilfælde var milde. Alvorlige kutane reaktioner er dog tidligere rapporteret hos patienter behandlet alglucosidase alfa. Disse reaktioner kan være immunmedierede, og nefrotisk sygdom er rapporteret hos få patienter i behandling med alglucosidase alfa, og som havde høje koncentrationer af IgG-antistoffer i blodet [17]. Tilstanden forbedredes hos de patienter, hvor behandlingen blev seponeret. I COMET var andelen, der udviklede antistoffer mod behandlingen, 92 % i begge behandlingsarme.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

De to behandlinger har samlet set sikkerhedsprofiler, der ikke er markant forskellige fra hinanden. Nogle af de sjældne bivirkninger, der er kendt for alglucosidase alfa, er endnu ikke fundet ved behandling med avalglucosidase alfa, herunder alvorlige immunmedierede reaktioner. Det kan skyldes det lave patientantal og den korte opfølgningstid, og på baggrund af lægemidlernes lighed, kan det ikke udelukkes, at disse bivirkninger også kan forekomme ved behandling med avalglucosidase alfa.

2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Datagrundlaget er behæftet med følgende usikkerheder:

- Der er ingen data for overlevelse, tid til afhængighed af kørestol eller tid til behov for ventilationsstøtte. Der er tale om en progredierende sygdom med øget dødelighed, men effekten er udelukkende målt ved surrogatmarkører og har en begrænset opfølgningstid, hvilket medfører at den egentlige effektforskel mellem de to behandlinger er vanskelig at vurdere.



- Opfølgningstiden i det ene studie, som vurderingen er baseret på, er så kort, at især tolkningen af effektmålet FVC er behæftet med væsentlig usikkerhed, fordi forværringen hos de fleste patienter opstår over en længere periode end 49 uger.
- Sammenligningen af avalglucosidase alfa med alglucosidase alfa er baseret på ét studie med relativt få patienter.
- Patienterne i COMET-studiet var mindst 16 år. Det medfører en indirekthed ift. yngre patienter i Danmark, som vil være kandidater til behandling med avalglucosidase alfa baseret på EMAs indikation.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, der sammenligner omkostningerne forbundet med avalglucosidase alfa og alglucosidase alfa. Dette er valgt, da der ikke kunne dokumenteres effektforskel på det primære effektmål FVC. Der estimeres derfor ikke forskel i kvalitetsjusterede leveår (QALY).

Jf. Medicinrådets metodevejledning burde ansøger have indsendt en analyse, der sammenligner avalglucosidase alfa med et omkostningseffektivt alternativ (fx 'ingen behandling'). Ansøger har valgt ikke at indsende denne analyse, da ansøger argumenterer for, at sammenligningen ikke er nødvendig, fordi patienter modtager aktiv behandling i dansk klinisk praksis. Derudover mener ansøger ikke,

[Redacted text block]

[Redacted text block] Ydermere mener ansøger, at en sammenligning med 'ingen behandling' (placebo) vil være usikker, fordi den vil være baseret på gammelt, ukontrolleret data.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet er enig i ansøgers valg af en omkostningsminimeringsanalyse til sammenligningen af avalglucosidase alfa og alglucosidase alfa, da Medicinrådet er enig i, at der ikke er dokumenteret betydende forskelle mellem de to behandlinger, hvad angår effekt og sikkerhed.

Medicinrådet vurderer på trods af ansøgers argumenter, at det stadig er relevant at sammenligne avalglucosidase alfa med 'ingen behandling' for at kunne vurdere omkostningseffektiviteten af avalglucosidase alfa. Medicinrådet har tydeliggjort ønsket om at modtage en sådan sammenligning overfor ansøger. Ansøgers valg om ikke at indsende en analyse, der sammenligner avalglucosidase alfa med 'ingen behandling' medfører, at det ikke kan vurderes, om avalglucosidase alfa er en omkostningseffektiv behandling i sig selv. På baggrund af analysen kan det derfor ikke vurderes, om effekten af hverken avalglucosidase alfa eller alglucosidase alfa står mål med omkostningerne.



3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Ansøger anvender en tidshorisont på 10 år, da ansøger argumenterer for, at alle relevante forskelle i omkostninger mellem avalglucosidase alfa og alglucosidase alfa falder inden for dette tidsrum.

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder er omkostninger, der falder efter år 1, diskonteret med en rate på 3,5 %.

Medicinrådets vurdering

Der er usikkerhed omkring behandlingsvarigheden ved begge behandlinger. Generelt forventes patienter at modtage livslang behandling, og Medicinrådet vurderer derfor, at ansøgers tidshorisont er for kort til at opfange alle relevante forskelle i omkostninger mellem de to behandlinger. Overlevelsen i patientpopulationen er usikker, da sygdommen er sjælden, og den kliniske erfaring ift. overlevelsen i patientpopulationen er meget begrænset siden alglucosidase alfa blev en mulig behandling i Danmark. Patienterne har en medianalder på omkring 28 år ved sygdomsdebuten, og Medicinrådet anslår, at patienterne i gennemsnit modtager behandling i ca. 30 år. Medicinrådet vælger derfor en tidshorisont på 30 år i egen hovedanalyse. Denne antagelse er usikker, og Medicinrådet præsenterer derfor følsomhedsanalyser, hvor tidshorisonten sættes til 1 år og 10 år.

3.2 Metode, model og antagelser

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsmodel, hvor der på baggrund af data fra COMET-studiet ikke antages at være forskel i effekten mellem avalglucosidase alfa og alglucosidase alfa. Det antages således, at der ikke er forskel i overlevelsen eller andre effektmål mellem de to behandlinger. Der er ligeledes ikke modelleret behandlingsophør i ansøgers analyse.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers valg, da datagrundlaget fra COMET ikke giver anledning til at modellere effektforskelle mellem de to behandlinger. Behandlingsvarigheden er usikker, og det er vanskeligt at opstille seponeringskriterier ved manglende effekt af behandlingerne. Når patienters sygdom forværres, er det svært at vide, om sygdomsforværringen sker naturligt, eller om det skyldes, at behandlingen ikke længere virker. Det er derfor muligt, at patienter, der oplever aggressiv sygdomsprogression, stadig har effekt af behandlingen og potentielt ville have haft endnu værre symptomer uden behandling.



Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostningerne. Som beskrevet i afsnit 2.6 øges dosis med alglucosidase alfa i dag i dansk praksis for nogle patienter, som oplever betydelig sygdomsforværring. Medicinrådet præsenterer derfor ansøgers følsomhedsanalyse, hvor dosis for alglucosidase alfa øges med ■ % til ■ mg/kg hver anden uge. Det er ikke umiddelbart grund til at tro, at praksis omkring dosisjustering af avalglucosidase alfa vil adskille sig fra nuværende praksis. Det kan dog ikke afvises, at der vil være forskel. Hovedanalysen afspejler Medicinrådets forventninger til praksis, hvis avagluosidase alfa anbefales som standardbehandling.

3.3.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til intravenøs infusion for begge lægemidler. Ansøger anvender en DRG-takst på 1.518 DKK (DRG 2021: 10MA98, 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) for et ambulat besøg.

Ansøger har ikke medregnet omkostninger til opblanding af lægemidlet som et konservativt valg, på trods af at de vurderer, at det tager kortere tid at opblende avalglucosidase alfa. Alle andre hospitalsomkostningerne antages at være ens for alglucosidase alfa og avalglucosidase alfa.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vælger at inkludere omkostningen til opblanding, da det vurderes, at en sygeplejerske skal bruge ca. 2,5 time pr. administration på at opblende alglucosidase alfa, mens det tager omkring 0,5 time at opblende avalglucosidase alfa. Medicinrådet anvender en timeomkostning for en sygeplejerske på 441 DKK, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger, i stedet for at bruge ansøgers valgte DRG-takst, for at opfange forskellen i omkostninger ved sygeplejersketid. Medicinrådets tilgang underestimerer omkostningerne forbundet med administrationen, men vurderes at give et mere retvisende estimat af de besparelser, der kan være ved behandling med avalglucosidase alfa og dermed de økonomiske forskelle mellem behandlingerne.

Nogle patienter får alglucosidase alfa som hjemmebehandling, men det er usikkert hvor mange. Medicinrådet antager i hovedanalysen, at 50 % modtager behandling hjemme, mens resten modtager behandling på hospitalet. Antagelsen undersøges i en følsomhedsanalyse.

3.3.3 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til administration af behandlingerne og transportomkostningerne. Ansøger antager, at patienterne bruger 3,7 timer på infusionen af lægemidlerne, og anvender en enhedsomkostning på 179 DKK for patienttid og 99 DKK for transportomkostninger, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet antager i egen hovedanalyse, at 50 % af patienterne kan modtage hjemmebehandling, og at opblanding af alglucosidase alfa og avalglucosidase alfa tager hhv. 2,5 time og 0,5 time. Efter ansøger har indsendt sin analyse, har Medicinrådet opdateret



enhedsomkostningerne for patienttid og transportomkostninger. Medicinrådet ændrer derfor enhedsomkostningen for patienttid til 181 DKK og transportomkostningerne til 140 DKK pr. behandling på hospitalet.

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Tabel 14 viser ændringer, der er foretaget i ansøgers analyse på baggrund af Medicinrådets vurderinger.

Tabel 13: Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Tidshorisont	10 år	30 år	Afsnit 3.2
Hjemmebehandling	Ingen hjemmebehandles	50 % hjemmebehandles uanset behandling	Afsnit 3.3
Opblanding af lægemidler	Ingen forskel mellem lægemidlerne	Avalglucosidase alfa tager 30 min. at opblende Alglucosidase alfa tager 2,5 time at opblende	Afsnit 3.3

3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Den sundhedsøkonomiske analyse består kun af en sammenligning af lægemiddelomkostningerne for avalglucosidase alfa og alglucosidase alfa og forskellen i omkostninger til opblanding af lægemidlerne, da effekten, bivirkninger, behandlingsvarighed og monitorering antages at være ens mellem de to behandlinger. Omkostningerne antages at være konstante, og analysen har en tidshorisont på 30 år.

Medicinrådet vurderer, at ibrugtagning af avalglucosidase alfa vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. patient med en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 30 år. Det vil sige en besparelse på ca. [REDACTED] DKK pr. patient ved at anvende avalglucosidase alfa i stedet for alglucosidase alfa. Resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse kan ses i Tabel 15. Udføres analysen med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 17,4 mio. DKK pr. patient.



Tabel 14: Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med alglucosidase alfa med en tidshorisont på 30 år, diskonterede tal

	Avalglucosidase alfa	Alglucosidase alfa	Forskel
Lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	54.566	272.830	-218.264
Patientomkostninger	389.775	479.357	-89.582
Totale omkostninger	██████████	██████████	██████████
Inkrementelle omkostninger		██████████	

3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet præsenterer ansøgers følsomhedsanalyse, hvor doseringen af alglucosidase alfa øges med ██████%. På baggrund af klinisk erfaring vides det, at nogle patienter får en højere dosis end beskrevet i produktresuméet, men det er usikkert hvor mange patienter der er tale om, og hvor længe patienterne får den øgede dosis. Derudover præsenterer Medicinrådet følsomhedsanalyser over tidshorisonten, da det er usikkert, hvor længe patienterne overlever, og dermed hvor længe de er i behandling. Det er også usikkert, hvor mange patienter, der vil kunne håndtere hjemmebehandling med de to lægemidler, og Medicinrådet undersøger derfor betydningen for analysens resultat i en følsomhedsanalyse. Følsomhedsanalyserne kan ses i Tabel 16.



Tabel 15. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)	Absolut forskel fra hovedanalysen (DKK)
Resultatet af hovedanalysen			████████	
Dosis for alglucosidase alfa	Dosis øges med █████ %	Der er kendskab til, at nogle patienter får øget deres dosis	████████	████████
Tidshorizont	1 år	Formålet er at vise de årlige forskelle i omkostninger, da disse forventes at være konstante hele livet	████████	████████
Tidshorizont	10 år	Der er usikkerhed forbundet med overlevelsen, og dermed også behandlingsvarigheden	████████	████████
Hjemmebehandling	100 % af patienterne på avalglucosidase alfa 50 % af patienterne på alglucosidase alfa	Det er usikkert, om der vil være flere patienter, der vil kunne få hjemmebehandling med avalglucosidase alfa ift. alglucosidase alfa	████████	████████



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager på baggrund af input fra en dansk klinisk ekspert, at der i dag er 17 patienter, der kandiderer til behandling med avalglucosidase alfa i Danmark, og at der hvert andet år diagnosticeres én ny patient.

Hvis avalglucosidase alfa anbefales som standardbehandling, antager ansøger, at alle patienter vil skifte til avalglucosidase alfa i løbet af det første år efter anbefalingen. Der er på nuværende tidspunkt to patienter i behandling med avalglucosidase alfa, og ansøger forventer, at yderligere to patienter vil komme i denne behandling i løbet af det første år, uanset om avalglucosidase alfa anbefales som standardbehandling eller ej. Dette skyldes, at man formentlig overvejer at opstarte to patienter yderligere på behandlingen. Derved antages det, at fire patienter vil modtage avalglucosidase alfa, selv hvis behandlingen ikke anbefales.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet er enig i ansøgers antagelser vedrørende patientantal. Ved en anbefaling af avalglucosidase alfa, vurderer Medicinerådet, at alle nye patienter vil opstarte behandling med avalglucosidase alfa. Fra år 2 antages det, at alle patienter er skiftet til avalglucosidase alfa. Skiftet skyldes, at patienterne som minimum forventes at have samme effekt som ved alglucosidase alfa, og der samtidig kan være besparelser i forbindelse med opblandingen af lægemidlerne. Medicinerådets estimater for antal patienter på hver af de to behandlinger ses i Tabel 17.

To patienter er på nuværende tidspunkt i behandling med avalglucosidase alfa, og det forventes, at de patienter fortsætter behandlingen uanset om avalglucosidase alfa anbefales som standardbehandling eller ej.

Tabel 16: Medicinerådets estimat af antal patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Avalglucosidase alfa	9	18	18	19	19
Alglucosidase alfa	9	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Avalglucosidase alfa	2	2	2	2	2



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Alglucosidase alfa	15	16	16	17	17

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af avalglucosidase alfa vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Det vil sige en besparelse på ca. 0,2 mio. DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 18.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 13,8 mio. DKK i år 5.

Tabel 17: Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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

5. Diskussion

Baseret på effektmålene i det kliniske studie, COMET, vurderer Medicinerådet, at avalglucosidase alfa sandsynligvis er mindst lige så effektivt og sikkert som nuværende standardbehandling, alglucosidase alfa. Medicinerådets hovedanalyse estimerer, at brugen af avalglucosidase alfa i stedet for alglucosidase alfa resulterer i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. patient med en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 30 år. De årlige inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Det vil sige en besparelse på ca. [REDACTED] DKK pr. patient pr. år.

De væsentligste usikkerheder er kort opfølgningstid (49 uger), få patienter (n=100) og manglende data for overlevelse. Data for overlevelse er vigtigt, fordi patienter med LOPD har en kortere overlevelse end den generelle befolkning, og et vigtigt behandlingsmål er at forlænge overlevelsen. Behandling med alglucosidase alfa har vist at forlænge overlevelsen hos patienter med LOPD. COMET er planlagt til at forsætte i en *extended treatment period* i yderligere 4,5 år, men Medicinerådet vurderer, at der sandsynligvis vil gå længere tid, før tilstrækkelig gode overlevelsedata bliver tilgængelige.

Dansk klinisk erfaring og retrospektive/kliniske studier indikerer, at gangfunktion forbedres i en årrække, og at lungefunktion stabiliseres efter behandling med alglucosidase



alfa. Herefter sker en gradvis forværring hos patienterne på trods af behandling. Opfølgningstiden er på nuværende tidspunkt ikke lang nok til at bestemme, om det samme vil gøre sig gældende for avalglucosidase alfa.

På baggrund af den kliniske vurdering om, at der ikke er dokumenteret forskel på behandling med avalglucosidase alfa og alglucosidase alfa, består den sundhedsøkonomiske analyse af en omkostningsminimeringsanalyse, hvor lægemiddelomkostningerne, tid til behandling og opblanding af lægemidlerne indgår. Alle andre parametre antages at være ens for begge behandlinger.

Hastigheden af sygdomsprogressionen blandt patienter med LOPD varierer. Variationen i sygdomsprogression beror på, at sygdommen kan opstå som resultatet mange forskellige mutationer i *GAA*. Det ville være relevant at undersøge, hvorvidt sygdommens sværhedsgrad påvirker effekten af behandlingen. På nuværende tidspunkt er der ikke data fra nok patienter til at foretage en meningsfuld analyse af dette. Der er usikkerhed omkring den reelle gennemsnitlige dosis for komparatoren, alglucosidase alfa, da der er kendskab til, at doseringen øges for nogle patienter, som vurderes at opleve væsentlig sygdomsforværring. Antages det, at dosis for alglucosidase alfa i gennemsnit øges med ■ %, reduceres de inkrementelle omkostninger til ca. ■■■■■ DKK pr. patient. Samme praksis for dosisøgning forventes at finde sted ved behandling med avalglucosidase alfa ved en eventuel anbefaling, men dette er usikkert pga. manglende erfaring med behandlingen.

Ansøger har valgt ikke at indsende en analyse, der sammenligner avalglucosidase alfa med et omkostningseffektivt alternativ, 'ingen behandling'. Dette medfører, at det ikke kan vurderes, om avalglucosidase alfa er en omkostningseffektiv behandling i sig selv. Det kan dermed ikke vurderes, om hverken alglucosidase alfa eller avalglucosidase alfa er omkostningseffektive behandlinger.



6. Referencer

1. Winkel LPF, Hagemans MLC, Van Doorn PA, Loonen MCB, Hop WJC, Reuser AJJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. Bd. 252, Journal of Neurology. 2005.
2. Wokke JHJ, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, Van Den Berg LH, et al. Clinical features of late-onset pompe disease: A prospective cohort study. Muscle and Nerve. 2008;38(4).
3. Hagemans MLC, Winkel LPF, Van Doorn PA, Hop WJC, Loonen MCB, Reuser AJJ, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. Brain. 2005;128(3).
4. Van Der Beek NAME, De Vries JM, Hagemans MLC, Hop WCJ, Kroos MA, Wokke JHJ, et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: A nationwide prospective observational study. Orphanet J Rare Dis. 2012;7(1).
5. Hagemans MLC, Janssens ACJW, Winkel LPF, Sieradzan KA, Reuser AJJ, Van Doorn PA, et al. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. Neurology. 2004;63(9).
6. Hagemans MLC, Winkel LPF, Hop WCJ, Reuser AJJ, Van Doorn PA, Van Der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. Neurology. 2005;64(12).
7. Schoser B, Hahn A, James E, Gupta D, Gitlin M, Prasad S. A Systematic Review of the Health Economics of Pompe Disease. Bd. 3, PharmacoEconomics - Open. 2019.
8. GÜngör D, De Vries JM, Hop WCJ, Reuser AJJ, Van Doorn PA, Van Der Ploeg AT, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. Orphanet J Rare Dis. 2011;6(1).
9. Sarah B, Giovanna B, Emanuela K, Nadi N, Josè V, Alberto P. Clinical efficacy of the enzyme replacement therapy in patients with late-onset Pompe disease: a systematic review and a meta-analysis. Bd. 269, Journal of Neurology. 2022.
10. Dornelles AD, Junges APP, Pereira TV, Krug BC, Gonçalves CBT, Llerena JC, et al. A systematic review and meta-analysis of enzyme replacement therapy in late-onset pompe disease. J Clin Med. 2021;10(21).
11. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. Bd. 264, Journal of Neurology. 2017.
12. GÜngör D, Kruijshaar ME, Plug I, D'Agostino RB, Hagemans MLC, Van Doorn PA, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: Results from a prospective international observational study. Orphanet J Rare Dis. 2013;8(1).
13. GÜngör D, Kruijshaar ME, Plug I, Rizopoulos D, Kanters TA, Wens SCA, et al. Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease



receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(2).

14. Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(12).
15. Dimachkie MM, Barohn RJ, Byrne B, Goker-Alpan O, Kishnani PS, Ladha S, Laforêt P, Mengel KE, Peña LDM, Sacconi S, Straub V, Trivedi J, Van Damme P, van der Ploeg AT, Vissing J, Young P, Haack KA, Foster M, Gilbert JM, Miossec P, Vitse O, Zhou T SB. Long-term Safety and Efficacy of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease. *Neurology.* 2022;99(5):e536–48.
16. Berger KI, Kanters S, Jansen JP, Stewart A, Sparks S, Haack KA, et al. Forced vital capacity and cross-domain late-onset Pompe disease outcomes: an individual patient-level data meta-analysis. *J Neurol.* 2019;266(9).
17. European Medicines Agency. Produktresumé - Myozyme (alglucosidase alfa). 2009.
18. European Medicines Agency (EMA). EPAR - avalglucosidase alfa. 2022.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende fenylketonuri

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Allan Bayat <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Lars Bender <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
<i>Har ikke specialet</i>	Region Midtjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Syddanmark
<i>Har ikke specialet</i>	Region Sjælland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
Line Jarvig <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Christina Gade <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Bitten Aagaard <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Hans Christian Laugaard-Jacobsen <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Lise Lykke Thomsen <i>Speciallæge</i>	Inviteret af formanden
Jens Richardt Møllegaard Jepsen <i>Seniorforsker, specialpsykolog i børne- og ungdomspsykiatri</i>	Inviteret af formanden
Nicolai Rasmus Preisler <i>Afdelingslæge</i>	Inviteret af formanden
<i>Patient/patientrepræsentant</i>	Inviteret af formanden
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab



Sammensætning af fagudvalg

Helle Merete Dissing
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Laura Hoffenzits Kristensen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3.sal.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	31. august 2022	Godkendt af Medicinrådet.