

Medicinrådets
evidensgennemgang
vedrørende lægemidler
til sent debuterende
Pompes sygdom

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Når behandlingsvejledningerne bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder følgende:

- *Rådet* beslutter, hvilke behandlingsvejledninger der skal udarbejdes eller opdateres, og godkender de endelige dokumenter.
- *Sekretariatet* er overordnet projekt- og metodeansvarlige, faciliterer fagudvalgets arbejde og udarbejder udkast til dokumenterne.
- *Fagudvalgene* bidrager med specifik viden om sygdom og behandling inden for deres fagområde og samarbejder med sekretariatet om udkast til behandlingsvejledninger inden for et sygdomsområde.

Om behandlingsvejledninger

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledninger er at vurdere, hvilke lægemidler der ud fra en samlet klinisk og økonomisk betragtning er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Behandlingsvejledningen indeholder Medicinrådets kliniske vurdering af de lægemidler, der kan sammenlignes, inden for et sygdomsområde. Relevante overvejelser er typisk:

- Hvilke lægemidler udgør den bedste behandling, og betragtes nogle af dem som ligeværdige alternativer til den relevante patientgruppe?
- Hvilke patienter kan behandles med lægemidlerne?

Desuden adresserer behandlingsvejledningen, hvilke kriterier der er for anvendelse af lægemidlerne:

- Kriterier for opstart af behandling.
- Kriterier for skift af behandling.
- Kriterier for stop eller dosisjustering af behandling.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang og opsummering. På baggrund af behandlingsvejledningen kan Medicinrådet udarbejde en evt. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

I *Medicinrådets evidensgennemgang* (dette dokument) er datagrundlaget og resultaterne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i en protokol, der er godkendt af Rådet tidligere. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

For yderligere information se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 21. maj 2025

Dokumentnummer 216689

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 23. maj 2025



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	5
1. Baggrund	6
2. Introduktion	6
2.1 Pompes sygdom	6
2.2 Behandling af Pompes sygdom	7
2.3 Lægemidlerne	8
3. Metoder	9
3.1 Kliniske spørgsmål	9
3.1.1 Klinisk spørgsmål 1	9
3.1.2 Effektmål	10
3.2 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	10
3.2.1 Litteratursøgning	10
3.2.2 Udvalgelse af litteratur	11
3.3 Dataekstraktion	12
3.4 Databehandling og analyse	12
3.5 Protokolafvigelse	13
4. Resultater	13
4.1 Evidensgrundlag	13
4.1.1 Identificeret litteratur	14
4.1.2 Studie- og populationskarakteristika	16
4.1.3 Kvalitetsvurdering af evidensen	18
4.2 Resultater for klinisk spørgsmål 1	19
4.2.1 Resultater pr. effektmål	19
4.3 Vurdering af usikkerhed	31
4.4 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler	32
4.4.1 Patientværdier og præferencer	32
4.4.2 Administrationsform og frekvens	33
4.5 Vurdering af ligestilling af lægemidlerne	33
4.6 Klinisk sammenligningsgrundlag	33
5. Kriterier for anvendelse og øvrige forhold	34
5.1 Kriterier for opstart af behandling	34
5.2 Kriterier for skift mellem lægemidler	35
5.3 Kriterier for seponering	35
5.4 Kriterier for dosisjustering	36
5.5 Monitorering af behandling	36
5.6 Hjemmebehandling	37
5.7 Nedsat hjerte- og/eller lungefunktion	37



5.8	Graviditet	37
6.	Referencer	38
7.	Sammensætning af fagudvalg	41
8.	Versionslog	42
9.	Bilag	43
	Bilag 1: Søgestrengene	43
	Bilag 2: Prismadiagrammer	54
	Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier	56
	Bilag 4: Oversigt over rapporterede bivirkninger i de inkluderede studier	61
	Bilag 5: Resultater fra helbredsrelateret livskvalitet	68
	Bilag 6: AMSTAR-vurdering	72



Begreber og forkortelser

6MWT:	6-minutters gangtest
ALGLU:	Alglucosidase alfa
AVAL:	Avalglucosidase alfa
Cri:	<i>Credible interval</i>
CIPA+ MIG:	Cipaglucosidase alfa + miglustat
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicine Agency</i>)
EQ-5D-5L:	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version</i>
EQ-VAS:	<i>EQ-Visual Analogue Scale</i>
ERT:	Enzymerstatningsterapi (<i>Enzyme replacement therapy</i>)
FVC:	Forceret vitalkapacitet (lungefunktion)
GAA:	Genet, der koder for enzymet sur alfa-glukosidase
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
IOPD:	Klassisk Pompes sygdom (<i>infantile-onset pompe disease</i>)
LOPD:	Sent debuterende Pompes sygdom (<i>late-onset pompe disease</i>)
LSMD:	<i>Least-squares mean difference</i>
MD:	Risiko difference (<i>Mean difference</i>)
MRI-scanning:	<i>Magnetic Resonance Imaging</i> - skanning
OLE:	<i>Open Label Extension</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)



1. Baggrund

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

Baggrunden for Medicinrådets beslutning er:

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

2. Introduktion

2.1 Pompes sygdom

Pompes sygdom er en medfødt stofskiftesygdom, der skyldes en fejl i det gen, der koder for enzymet sur alfa-glukosidase (GAA). I raske mennesker nedbryder GAA-enzymet glykogen til simple kulhydrater som glukose. Hos patienter med Pompes sygdom betyder genfejlen, at aktiviteten af GAA-enzymet er nedsat. Det fører til aflejringer af glykogen i muskelceller, som skader musklerne. Deraf følger nedsat muskelkraft, nedsat bevægelighed og nedsat vejrtrækningsevne samt fysisk og mental udmattelse (fatigue). Patienterne udvikler oftere lungeinfektioner på grund af nedsat lungefunktion. Sygdommen progredierer gradvist. Det varierer fra patient til patient, hvor nedsat aktiviteten af GAA-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. Symptomdebut efter 12 måneder klassificeres som *late-onset Pompe disease* (LOPD), og det er denne population, som evidensgennemgangen vedrører.

LOPD

Symptomdebut for patienter med LOPD sker median i 24-årsalderen, men debut kan forekomme gennem hele livet [1]. Patienter, hvor sygdommen debuterer tidligt i livet, har ofte et mere alvorligt og hurtigt progredierende sygdomsforløb [2]. Tidlige sygdomstegn er udbredt træthed, 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 [3]. Symptomerne inkluderer ofte stakåndethed, søvnproblemer, morgenhovedpine, ekstrem



mental og fysisk udmattelse (fatigue) 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 non-invasiv ventilation eller respirator. Uden progressionshæmmende behandling (se afsnit 2.2) vil omkring hver tredje patient med LOPD få behov for åndedrætsstøtte (oftest i 40-50-årsalderen), og omkring hver tredje af patienterne bliver afhængige af kørestol (oftest i 40-50-årsalderen) [4,5].

Livskvaliteten hos patienter med LOPD er påvirket i varierende grad [6]. Patienter med ekstrem mental og fysisk udmattelse (fatigue), stærkt nedsat bevægelighed eller afhængighed af åndedrætsstøtte har generelt markant reduceret helbredsrelateret livskvalitet [6,7]. Et hollandsk studie fra 2005 fandt fx, at livskvaliteten (EQ-5D-3L) var 0,15 point lavere end baggrundsbefolkningens [7].

Forventet levetid afhænger af, hvor tidligt sygdommen debuterer. En ældre oversigtsartikel fandt en median levetid på ca. 25 år (range 1-66) på baggrund af 36 afdøde patienter i perioden 1962-2004. Tidlig symptomdebut var signifikant korreleret til tidlig død. For patienter med symptomdebut efter 18-årsalderen var den mediane levetid 45 år. Den hyppigste dødsårsag var akut lungesvigt [1]. Levetiden er formentlig underestimeret, da studiet er baseret på dem, der er døde, og fordi man i dag er blevet bedre til at forebygge dødsfald relateret til lungeinfektioner.

Et studie fra 2011 har for 23 afdøde voksne patienter med en median alder ved diagnosen på 42 år opgjort den mediane levetid til 55 år [8]. Resultatet er ikke repræsentativt for patienter med tidlig sygdomsdebut.

I Danmark er der aktuelt ca. 20 patienter med LOPD, der modtager ERT. Derudover kan der forekomme enkelte asymptomatiske patienter, som ikke modtager behandling. Det er vanskeligt at estimere, hvor mange nye patienter, der vil blive diagnosticeret med LOPD, da sygdommen er meget sjælden. Medicinrådet anslår, at 0-1 patienter årligt bliver diagnosticeret med LOPD i Danmark.

2.2 Behandling af Pompes sygdom

Der findes ingen kurativ behandling mod Pompes sygdom. Målet med ERT-behandlingen er at forsinke sygdommens progression samt at afhjælpe symptomer. Behandlingen er som udgangspunkt livslang.

Ved enzymerstatning etableres et enzymatisk aktivitetsniveau. I dansk klinisk praksis bruges ERT som erstatning for GAA-enzymet, som patienter med Pompes sygdom mangler. Ca. halvdelen af patienterne behandles i dag med alglucosidase alfa (Myozyme), som ikke er vurderet af Medicinrådet. Herudover har Medicinrådet vurderet avalglucosidase alfa (Nexviadyme) og cipaglucoisidase alfa (Pombiliti) i kombination med miglustat (Opfolda), men ingen af dem er blevet anbefalet grundet det høje prisniveau. Seks patienter deltager i forsøg og er i behandling med cipaglucoisidase alfa og fire patienter er i behandling med avalglucosidase alfa.



Sygdomsudviklingen monitoreres ved årlige målinger af gang- og lungefunktion. Konkret måles, hvor mange meter patienten kan gå på 6 minutter (6MWT). Lungefunktionen måles som forceret vitalkapacitet (FVC).

Ud over behandling med ERT modtager patienterne symptomatisk behandling for at afhjælpe symptomer, i det omfang det er muligt. Denne behandling kan bestå af fysioterapi, tilpasning af kost, operationer for at korrigere skelet- og seneproblemer, der opstår pga. nedsat muskelkraft, vejtrækningsstøtte til at forebygge lungeinfektioner samt hjælpemidler til vejtrækning såsom sovemaske og respirator.

2.3 Lægemedlerne

Behandlingsvejledningen omfatter de tre ERT'er, alglucosidase alfa (ALGLU), avalglucosidase alfa (AVAL) samt cipaglucosidase alfa i kombination med enzymstabilisatoren miglustat (CIPA+MIG) (se Tabel 2-1) Den første ERT, ALGLU, kom på markedet i 2006.

Administrationen er den samme for ALGLU og AVAL, hvor 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.

Tabel 2-1. Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen

ATC-kode	Lægemeddel (handelsnavn)	Population og indikation	Dosering (administration)
A16AB07	Alglucosidase alfa (Myozyme)	Voksne og børn i alle aldre med en bekræftet diagnose på Pompes sygdom (LOPD + IOPD)	20 mg/kg hver 2. uge (i.v.)
A16AB22	Avalglucosidase alfa (Nexviadyme)	Voksne og børn i alle aldre med en bekræftet diagnose på Pompes sygdom (LOPD + IOPD)	20 mg/kg hver 2. uge (i.v.)
A16AB23 A16AX06	Cipaglucosidase alfa (Pombiliti) i kombination med miglustat (Opfolda)	Voksne patienter med sent debuterende Pompes sygdom (LOPD)	Cipaglucosidase alfa: 20 mg/kg hver 2. uge (i.v.) Miglustat: 195 mg (3 kapsler) til patienter med vægt $\geq 40 < 50$ kg eller 260 mg (4 kapsler) til patienter med vægt ≥ 50 kg tages én time før infusion (p.o.)

LOPD = late-onset Pompe disease. IOPD = infantile-onset Pompe disease.

Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg gives i.v. hver anden uge og skal anvendes i kombination med peroralt miglustat [12]. Infusionshastigheden tilpasses gradvist, men forløber typisk over fire timer. Cipaglucosidase alfa-infusionen bør starte 1 time efter indtagelse af miglustat og ikke senere end 3 timer efter indtagelse af miglustat. Der henvises til Det



Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) produktresumé for yderligere information om behandlingsforløbet.

Miglustat er en kapsel, som skal tages én time før opstart af cipaglucosidase alfa-infusionen, og patienten skal faste 2 timer før og efter indtag af miglustat.

3. Metoder

I [protokollen](#) er metoder for evidensgennemgangen beskrevet nærmere.

Den systematiske litteraturgennemgang tager afsæt i det kliniske spørgsmål, der blev fastsat i protokollen, og fremgår af afsnit 3.1. Med udgangspunkt i dette har Medicinrådet foretaget en systematisk søgning efter og screening af litteratur, hvilket er beskrevet i afsnit 3.2. Ekstraktion af data for de valgte effektmål er beskrevet i afsnit 3.3, og de anvendte analyser er beskrevet i afsnit 3.4. En kvalitetsvurdering af evidensen fremgår af afsnit 4.1.3. Resultaterne danner grundlag for den samlede kliniske vurdering af, hvorvidt lægemidlerne kan ligestilles.

3.1 Kliniske spørgsmål

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

3.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til patienter med sent debuterende Pompes sygdom (LOPD)?

Population

Patienter med sent debuterende Pompes sygdom (LOPD).

Interventioner

- Alglucosidase alfa
- Avalglucosidase alfa
- Cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 1.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se 3.1.2.



3.1.2 Effektmål

De effektmål, som Medicinrådet definerede i [protokollen](#), fremgår af Tabel 31

Tabel 3-1. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed (kritisk eller vigtigt), måleenhed og mindste klinisk relevante forskel

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Gangfunktion	Kritisk	Gennemsnitlig ændring i 6MWT fra baseline	30 meter
Lungefunktion	Kritisk	Gennemsnitlig ændring fra baseline i FVC % af forventede	3 %-point
Samlet overlevelse	Kritisk	-	-
Livskvalitet	Vigtig	Kvalitativ gennemgang af livskvalitet	
Bivirkninger	Vigtig	Andel patienter, som ophører behandling pga. uønskede hændelser	10 %-point
		Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser og bivirkninger, herunder langtidsbivirkninger	

6MWT: 6 minutes walk test. FVC: forceret vital kapacitet.

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

I [protokollen](#) er effektmålene beskrevet nærmere.

3.2 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

3.2.1 Litteratursøgning

Medicinrådet har søgt efter primærstudier (randomiserede kontrollerede studier og komparative studier) og systematiske oversigtsartikler i systematiske litteratursøgninger i tre databaser (CENTRAL, Medline, EMBASE). Både konferenceabstracts og fuldtekstartikler blev inkluderet. Der blev søgt efter konferenceabstracts i de angivne databaser og manuelt søgt efter konferenceabstracts fra *World Symposium of Lysosomal diseases*, *The World Muscle Society (WWS)*, og fra *Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM)*.

Litteratursøgninger for systematiske oversigtsartikler, primærstudier og konferenceabstracts blev foretaget hhv. den 12. januar, 16. januar og 19. februar 2025.

Den 26. september 2024 blev virksomheder med markedsføringstilladelse for relevante lægemidler inviteret til at indsende litteraturbidrag i overensstemmelse med [protokollen](#).

De anvendte søgeprotokoller fremgår af Bilag 1: Søgestreng.



3.2.2 Udvælgelse af litteratur

Medicinerådet har screenet artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål og effektmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r), jf. nedenstående Tabel 3-2.

Tabel 3-2. Inklusions- og eksklusionskriterier

	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Population	Patienter med sent debuterende Pompes sygdom LOPD (symptom debut efter 12 måneder)	Klassisk Pompes sygdom (<i>infantile-onset Pompes disease</i> , IOPD)
Intervention	En eller flere af disse: • Alglucosidase alfa • Avalglucosidase alfa • Cipagluco-sidase alfa i kombination med miglustat	
Komparator	En eller flere af disse: • Alglucosidase alfa • Avalglucosidase alfa • Cipagluco-sidase alfa i kombination med miglustat	
Effektmål	En eller flere af disse: • Gangfunktion • Lungefunktion • Samlet overlevelse • Andel som ophører behandling pga. uønskede hændelser • Uønskede hændelser • Helbredsrelateret livskvalitet	
Studiedesign	• Systematisk udførte metaanalyser • Randomiserede kontrollerede studier • <i>Open-label extension</i> (OLE) studier • Komparative non-RCT • Abstracts og tilhørende konferencepræsentationer	• Observationelle studier • Sundhedsøkonomiske analyser • Ikke-systematiske (narrative) litteraturgennemgange • Editorials, letters mm. • Single-arm-studier

To personer screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstract-niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl om egnethed blev



artiklen screenet på fuldtekstniveau af to personer. Tvivlsspørgsmål vedr. inklusion blev afklaret ved konsensus.

Virksomhedsbidrag blev screenet efter samme kriterier som kilder identificeret i litteratursøgningen.

3.3 Dataekstraktion

Ekstraktion af data fra primærartikler og systematiske oversigtsartikler blev foretaget på baggrund af effektmålene beskrevet i afsnit 3.1.2.

Data fra primærartikler og systematiske litteraturgennemgang blev ekstraheret af én person og kontrolleret uafhængigt af en anden person.

3.4 Databehandling og analyse

Det stærkeste evidensgrundlag for sammenligninger af interventioner er direkte sammenligninger i RCT'er. Der er ikke direkte sammenlignende studier, der inkluderer alle lægemidler, og datagrundlaget er for spinkelt til, at Medicinrådet vil udarbejde netværksmetaanalyser. Derfor er evidensgennemgangen baseret på kvalitative sammenligninger af lægemidlernes effekt fra primærstudier og resultaterne for systematiske litteraturgennemgange.

I Tabel 3-3 er analysemetoden beskrevet for effektmålene. Effektmålet samlet overlevelse indgår ikke i nogle af de inkluderede studier og fremgår derfor ikke af tabellen.

Tabel 3-3. Overblik over analysemetoder til besvarelse af kliniske spørgsmål

Kliniske spørgsmål	Analysemetode	Argumentation	Effektmål
Klinisk spørgsmål 1	Kvalitativ sammenligning	Datagrundlaget er spinkelt og omfatter få direkte sammenlignelige data. Vurderingen er derfor baseret på en kvalitativ sammenligning af effektmålene oplyst i primærartiklerne samt resultater fra en systematisk litteraturgennemgang og en eksisterende netværksmetaanalyse.	6MWT FVC %



Kliniske spørgsmål	Analysemetode	Argumentation	Effektmål
	Kvalitativ sammenligning	Datagrundlaget er spinkelt og omfatter få direkte sammenlignelige data. Studierne anvender forskellige måleinstrumenter og kun få af de samme til at måle livskvalitet. Resultaterne fra de enkelte studier er beskrevet og vurderet individuelt.	Helbredsrelateret livskvalitet
	Kvalitativ sammenligning	Datagrundlaget er spinkelt og omfatter få direkte sammenlignelige data. Vurderingen er derfor baseret på en kvalitativ sammenligning af effektmålene oplyst i primærartiklerne samt fra en systematisk litteraturgennemgang og oplysninger fra produktresuméer.	Ophør af behandling pga. uønskede hændelser Bivirkninger

Den kvalitative litteraturgennemgang vil sammen med afsnittet om andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler og fagudvalgets kliniske vurdering danne grundlag for den kliniske rækkefølge af lægemidlerne.

3.5 Protokolafvigelse

I forhold til protokollen er sammenligningsperioden i det kliniske sammenligningsgrundlag ændret fra 1 år til 2 år. Dette er ændret for, at sammenligningsperioden både dækker over opstartsperioden (1 år) og perioden for vedligeholdelsesbehandling.

4. Resultater

I de følgende afsnit er den fundne litteratur, studiekarakteristika og resultater for det kliniske spørgsmål beskrevet. Den kliniske ligestilling bygger på en samlet vurdering af effektmålene samt andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.

4.1 Evidensgrundlag

I nedenstående præsenteres det samlede resultat af litteraturgennemgangen.



4.1.1 Identificeret litteratur

Systematiske litteraturgennemgange

Der blev identificeret i alt 78 systematiske litteraturgennemgange, som blev screenet på abstract- og titelniveau (søgning den 12. januar 2025). Heraf blev otte studier inkluderet til videre screening på fuldttekstniveau. Blandt disse blev en systematisk litteraturgennemgang og en systematisk litteraturgennemgang med netværksmetaanalyse (NMA) fundet velegnede til delvist at besvare det kliniske spørgsmål. Detaljer vedr. de effektmål og studier, der indgår i de to udvalgte systematiske litteraturgennemgange, fremgår af Tabel 4-1.

Tabel 4-1. Oversigt over systematiske litteraturgennemgang og netværksanalyser

Forfatter og år	Metode	Effektmål af relevans	Sammenligninger af relevans	Anvendelse i behandlingsvejledning
Dalmia S et al. 2023 [9]	Systematisk litteraturgennemgang	<u>Primære:</u>	CIPA+MIG vs. ALGLU	Tjek af om alle relevante studier er inkluderet i behandlingsvejledning
		Gangtest 6 MWT		
		Lungefunktion FVC		
		Infusionsreaktioner	ALGLU vs. AVAL	Narrativ analyse, GRADE analyse og konklusioner erinddraget i analysen
		<u>Sekundære:</u>		
		Livskvalitet		
Shohet S et al. 2024 [10]	Systematisk litteraturgennemgang og netværksmeta-analyse	Gangtest 6 MWT	CIPA+MIG vs AVAL	Tjek af om alle relevante studier er inkluderet i behandlingsvejledning
		Lungefunktion FVC		
			CIPA+MIG vs. ALGLU	NMA med sammenligninger af alle 3 behandlinger for effektmålene 6 MWT og FVC er inddraget i analysen
			ALGLU vs. AVAL	

AVAL: Avalglucosidase alfa. ALGLU: Alglucosidase alfa CIP+MIG: Cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat.

Den systematiske Cochrane litteraturgennemgang af Dalmia et. al. [9] vurderer RCT-studier med ERT-behandling til patienter med *late-onset Pompe's disease* (LOPD). Der indgår de samme to studier, som lå til grund for Medicinrådets tidligere vurdering af AVAL og CIPA+MIG. I litteraturgennemgangen er anvendt en kvalitativ analyse og evidensens kvalitet er vurderet ved anvendelse af ROB-2 og GRADE.

I den systematiske litteraturgennemgang og NMA af Shohet et al. [10] var formålet at få relative effektestimater for CIPA+MIG versus AVAL for en patientpopulation som i PROPEL-undersøgelsen (dvs. inklusive både ERT-naive [23%] og ERT-erfarne [77%] patienter med LOPD), som en afspejling af den LOPD-population som ses i klinisk praksis.



En "multi-level network meta-regression" blev udført, justeret for forskellige baseline-kovariater, inklusiv varighed af tidligere ERT-behandling på effektmålene 6-minutters gangdistance (6MWD) og lungefunktion (FVC, % forventet). Analyser af to netværk blev udført: Netværk A, der kun inkluderer RCT'er, og netværk B, der desuden inkluderer enkeltarms OLE- og fase I/II-studier.

Udvælgelse af litteratur fremgår af Bilag 2: Prismadiagrammer.

Primærlitteratur

Der blev identificeret 381 primærartikler og abstracts og 24 virksomhedsbidrag. Efter fjernelse af dubletter var der 305 kilder, der blev screenet på titel- og abstractniveau. Heraf blev 29 kilder inkluderet til screening på fuldtekstniveau, og otte af disse blev inkluderet. Blandt disse er inkluderet fem kilder for 2 RCT-studier, COMET og PROPEL, til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Desuden er der identificeret 3 kilder med langtidsdata for de 2 RCT-studier i form af OLE-studier, der beskriver effekten af de enkelte lægemidler efter studiernes afslutning. I forhold til Medicinrådets tidligere vurderinger er der medtaget COMET OLE studier for 97 uger og 145 uger opfølgning og for PROPEL studiet er data for 104 ugers opfølgning nu publiceret i en peer-reviewed artikel. For begge studier er der medtaget nye data for helbredsrelateret livskvalitet [11,12].

En oversigt over de to studier og deres opfølgningsstudier sammen med oplysninger om, hvilke effektmål studierne dækker, fremgår af Tabel 4-2. De to systematiske litteraturgennemgange og de 2 RCT-studier og deres opfølgningsstudier udgør det primære evidensgrundlag for behandlingsvejledningen. [Medicinrådets vurderingsrapport vedr. avalglucosidase alfa](#) og [Medicinrådets vurderingsrapport vedr. cipaglucoisidase alfa i kombination med miglustat](#) vil også indgå i vurderingen.

Udvælgelse af litteratur fremgår af Bilag 2: Prismadiagrammer.



Tabel 4-2. Oversigt over inkluderede studier

Studie NCT -nr	Opfølgning (Antal deltagere)	Lægemidler	Gangfunktion	Lungefunktion	Overlevelse	Livskvalitet	Ophør pga. bivirkninger	Kvalitativ vurdering af bivirkninger
COMET [13] [NCT02782741]	49 uger (N=100)	AVAL vs ALGLU	X	X	-	X	X	X
COMET OLE [14]	97 uger (N=95)	AVAL vs ALGLU → AVAL	X	X	-	-	X	X
COMET OLE [15]	145 uger (N=95)	AVAL vs ALGLU → AVAL	X	X	-	-	X	X
PROPEL [NCT03729362] [16] [12,17]	52 uger (N=123)	CIPA+MIG vs ALGLU	X	X	-	X	X	X
PROPEL OLE (ATB200-07) [NCT04138277][18]	104 uger (N = 118)	CIPA+MIG vs ALGLU → CIPA+MIG	X	X	-	X	X	X

AVAL: Avalglucosidase alfa. ALGLU: Alglucosidase alfa. CIPA+MIG: Cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat.

Som anført i protokollen vedrører det kliniske spørgsmål kun indbyrdes sammenligning og derfor er kun RCT med direkte sammenligning inkluderet. LOTS-studiet, hvor patienter blev randomiseret til at modtage ALGLU eller placebo, og som lå til grund for markedsføring af ALGLU, er derfor ikke taget med i vurderingen [19].

4.1.2 Studie- og populationskarakteristika

En detaljeret oversigt over studie- og populationskarakteristika for de to inkluderede RCT-studier kan ses i Bilag 3.

COMET er et randomiseret dobbeltblindet fase 3-studie fra 2021, der undersøger effekt og sikkerhed af AVAL overfor ALGLU hos patienter med LOPD.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage enten 20 mg/kg AVAL (n=51) hver anden uge eller 20 mg/kg ALGLU (n=49) hver anden uge. De første 49 uger af studiet var dobbeltblindet. Efter uge 49 ophørte blindingen, og alle patienter fik muligheden for at modtage 20 mg/kg AVAL hver anden uge i op til yderligere 238 uger (ca. 4,5 år). Denne periode omtales som OLE-perioden og blev afsluttet i september 2024. Der er publiceret OLE-data op til 145 uger.



Patienterne skulle være mindst 3 år og have to varianter af GAA-genet, der leder til nedsat aktivitet af sur alfa-glukosidase, eller have bekræftet nedsat funktion af sur alfa-glukosidase målt fra en vævsprøve for at deltage i studiet. Patienterne måtte ikke tidligere have modtaget nogen behandling specifik mod Pompes sygdom. Derudover skulle patienterne kunne gå mindst 40 meter uden hjælp samt have forceret vital kapacitet (FVC) på mellem 30 og 85 % af den forventede kapacitet hos raske.

Fem patienter i ALGLU-gruppen udgik af studiet og indgik ikke i den primære analyse. En patient trak samtykket tilbage og fire udgik på grund af uønskede hændelser.

PROPEL [14] er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af CIPA+MIG overfor ALGLU.

125 patienter blev randomiseret 2:1 til behandling hver anden uge med cipaglucosidase alfa (20 mg/kg) i kombination med miglustat (n=85) (dosering af miglustat var vægtafhængig, enten 195 eller 260 mg) eller ALGLU (20 mg/kg) i kombination med placebo (n=40). Ca. 3/4 af de inkluderede patienter var ERT-erfarne.

To patienter i ALGLU-gruppen udgik, da genotypen ikke blev bekræftet. I alt 123 voksne patienter med LOPD fik behandling, hvoraf én patient blev ekskluderet fra analysen (havde bevidst underpræsteret 6MWT for at kunne indgå i studiet).

Patienterne skulle være over 18 år og diagnosticeret med LOPD baseret på nedsat funktion af GAA-enzymet eller mutation i GAA-genet.

Patienterne skulle have nedsat gangfunktion defineret som ≤ 90 % af det forventede niveau hos raske målt ved seks minutters gangtest (6MWT), men være i stand til at gå mindst 75 meter ved to gennemførte test.

Lungefunktion defineret som forceret vital kapacitet (FVC) skulle være ≥ 30 % af den forventede kapacitet hos raske.

Randomiseringen var stratificeret efter gangfunktion målt ved 6MWT (75 til < 150 m, 150 til < 400 m, ≥ 400 m), og hvorvidt deltagerne havde modtaget ERT tidligere (mindst to års behandling med ALGLU eller naive).

De første 52 uger af studiet var dobbeltblindet. Efter uge 52 ophørte blindingen, og alle patienter fik muligheden for at modtage CIPA+MIG hver anden uge. For denne OLE-periode er der publiceret data for 104 uger (ca. 2 år).

I COMET-studiet var gennemsnitsalderen 48 år og den yngste patient var 16 år. I PROPEL studiet var patienternes gennemsnitsalder 45 år i ALGLU-gruppen og 48 år i CIPA+MIG-gruppen. Yngste patient var 19 år. Kønsfordelingen var ligelig i de 2 studier bortset fra færre mænd (42%) i CIPA+MIG gruppen i PROPEL-studiet.

I COMET-studiet var gennemsnitsalderen ved diagnose 46 år, mens den var noget lavere i PROPEL-studiet, 37 år i ALGLU-gruppen og 40 år i CIPA+MIG gruppen.

I COMET-studiet var ca. 94 % af patienterne hvide og ligeligt fordelt mellem grupperne, hvor det i PROPEL-studiet var 87 % i CIPA+MIG-gruppen og 79 % i ALGLU-gruppen.



Gennemsnitlig FVC-værdi som andel af normal var i COMET-studiet ca. 62 % og lidt bedre i PROPEL-studiet, hvor den gennemsnitlige værdi var ca. 70 %. For gangtesten var det modsat med bedste værdier i COMET-studiet med et gennemsnit på 389 m, mens gennemsnittet var 351 m for ALGLU-gruppen og 358 m for CIPA+MIG-gruppen i PROPEL-studiet.

En væsentlig forskel i populationerne for de to studier er, at COMET-studiet kun inkluderede ERT-naive patienter, mens PROPEL-studiet inkluderede 77 % ERT-erfarne patienter og 23 % ERT-naive patienter. Af de ERT-erfarne patienter havde 67 % modtaget behandling i over 5 år. Da alle patienter i COMET-studiet var ERT-naive, var de formentlig mere raske end patienterne i PROPEL-studiet.

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

- Den danske population omfatter også børn og unge under 18 år (20-25 %), som baseret på EMAs indikation tilbydes behandling med ALGLU eller AVAL så tidligt som muligt efter symptomdebut. Patienter under 16 år og 19 år er ikke undersøgt i hhv. COMET og PROPEL. CIPA+MIG er kun godkendt af EMA til voksne patienter. Yngre patienter har ofte et mere alvorligt sygdomsforløb end ældre patienter.
- Patienter i COMET og PROPEL studiet skulle kunne gå hhv. mindst 40 og 75 m samt have en FVC over 30 % af det forventede. I Danmark bruger man ikke fastsatte kriterier for igangsættelse af behandling, men behandlingen med ERT gives kun til LOPD-patienter med symptomer.
- Den voksne danske population omfatter herudover også patienter, der har mistet gangfunktionen eller har svært nedsat lungefunktion.

4.1.3 Kvalitetsvurdering af evidensen

I dette afsnit gennemgås kvalitetsvurderingen af evidensen med henblik på at vurdere, hvilke forbehold og usikkerheder der er bag Medicinrådets samlede vurdering af lægemidlerne.

Da evidensgennemgangen er baseret på kvalitative sammenligninger af lægemidlers effekt og sikkerhed og resultaterne for de to **systematiske litteraturgennemgange**, er det ikke meningsfuldt at lave en samlet vurdering af evidensen bag hvert enkelt effektmål, men alene en kvalitetsvurdering af de to RCT-studier og de to systematiske litteraturgennemgange.

Risiko for bias for RCT

Da Medicinrådet har anvendt effektestimater fra to eksisterende systematiske litteraturgennemgange, har Medicinrådet anvendt de eksisterende kvalitetsvurderinger af de inkluderede RCT [9,10]. Begge litteraturgennemgange vurderer, at risikoen for bias på alle domæner er lav både i COMET-studiet og PROPEL-studiet med undtagelse af domænet "ukomplette data på effektmål", hvor den ene litteraturgennemgang vurderer, at risikoen for bias var moderat i COMET-studiet, fordi fem patienter i ALGLU-gruppen ikke gennemførte behandlingen i 49 uger [10].



Tiltro til evidensen for systematiske litteraturgennemgange

Kvaliteten af evidensen i de systematiske litteraturgennemgange er vurderet ud fra AMSTAR-2 [20] og kan ses i Bilag 6. For den systematiske Cochrane litteraturgennemgang af Dalmia et al. [9] er tiltroen til evidensen høj, hvorimod tiltroen til den systematiske litteraturgennemgang og NMA af Shohet et al. [10] er kritisk lav. Resultaterne herfra skal derfor tages med betydeligt forbehold.

Da de to RCT også indgår i de systematiske litteraturgennemgange, vægter de mest i den samlede vurdering af evidensens kvalitet, som samlet vurderes at være af moderat til høj kvalitet.

4.2 Resultater for klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til patienter med sent debuterende Pompes sygdom (LOPD)?

4.2.1 Resultater pr. effektmål

Nedenfor er resultaterne for de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf.

6-minutters gangtest (6MWT) (kritisk)

Gangtesten 6MWT har til formål at evaluere en patients generelle fysiske tilstand ved at måle, hvor mange meter patienten kan gå på 6 minutter. 6MWT, målt som gennemsnitlig ændring fra baseline, indgår som et kritisk effektmål med en MKRF på 30 meter.

Alle de inkluderede studier havde resultater vedr. effektmålet 6 minutters gangtest. Resultaterne for primærstudier er vist i Tabel 4-3.

Tabel 4-3. Resultater fra RCT-studier for effektmålet 6-minutters gangtest 6MWT

Studie	Sammenligning	Definition af effektmål Opfølgningstid ERT-naive/erfarne	Estimat, m (SE)/(SD*)	Forskel opgjort som LSMD (95 % CI)
COMET [NCT02782741]	AVAL	Hvor mange meter patienten kan gå på 6 minutter. Fulgte ATS/ERS guidelines.	32,21 (9,93)	30,01 (1,33; 58,69)
	vs.		vs.	
	ALGLU	Ændring fra baseline til 49 uger ERT-naive	2,19 (10,40)	
COMET OLE 97 uger	AVAL	Ændring fra baseline til 97 uger	18,60 (12,01)	14,04 (MD)
	vs.		vs.	



Studie	Sammenligning	Definition af effektmål Opfølgningstid ERT-naive/erfarne	Estimat, m (SE)/(SD*)	Forskel opgjort som LSMD (95 % CI)
	ALGLU → AVAL	ERT-naive	4,56 (12,44)	
COMET OLE	AVAL	Ændring fra baseline til 145 uger	20,65 (9,60)	20,36 (MD)
	vs.	ERT-naive	0,29 (10,42)	
	145 uger			
	ALGLU → AVAL			
PROPEL [NCT03729362]	CIPA+MIG	Hvor mange meter patienten kan gå på 6 minutter (målt på fladt område og i gåsko, hjælperedskaber var tilladt).	20,8 (4,6)	13,7 (-1,2; 28,5)
	vs.		7,2 (6,6)	
	ALGLU	Ændring fra baseline til 52 uger ERT-naive (23%) og ERT-erfarne (77%)		
PROPEL OLE (ATB200-07)	CIPA+MIG	Ændring fra baseline til 104 uger		-9,5 (MD)
	vs.	ERT-behandlingsnaive (n=25)	38,8 (51,03)	
	104 uger			
	ALGLU → CIPA+MIG		48,3 (70,56)*	
		ERT-behandlings-erfarne (n=82)	14,2 (53,44)	23,0 MD)
			vs. -8,8 (46,19)	

ATS: American Thoracic Society ERS: European Respiratory Society; LSMD = least-square mean difference, SD = standard deviation; SE = standard error, MD: mean difference, 6MWT = 6-minutters gangtest.

I COMET-studiet var forskellen i forbedring af 6MWT 30,01 m (95 % CI: 1,3; 58,7), hvilket svarer til den fastsatte MKRF, men med et bredt konfidensinterval. I COMET OLE-studiet, som var ublindat, var ændringen fra baseline i 6MWT for AVAL-gruppen over 30 m indtil uge 73, hvorefter den faldt til 18,60 m ved uge 97. For gruppen der ved uge 49 skiftede fra ALGLU til AVAL steg ændring fra baseline i 6MWT fra 2,19 m ved uge 49 til 4,56 m ved uge 97 [14]. Et konferenceabstract angiver data for uge 145, hvor der er i begge grupper er mindre ændringer i forhold til uge 97 [15].



I PROPEL-studiet var der en forskel mellem CIPA+MIG og ALGLU på 13,7 m, som hverken er klinisk relevant eller statistisk signifikant. Der er anvendt en non-parametrisk *analysis of covariance* (ANCOVA). Data er også analyseret for superioritet ved en *mixed effects model for repeated measures* (MMRM), som justerer for forskellige kovariater. Den sidstnævnte analyse bad EMA om i forbindelse med godkendelsen af CIPA+MIG, hvilket er beskrevet i Medicinrådets vurdering [Cipaglucoosidase alfa \(Pombiliti\) i kombination med miglustat \(Opfolda\)](#) [21]. Resultater fra MMRM-analysen viser en ændring fra baseline på 14,2 m (95 CI %: -2,6; 31,0), hvilket er minimalt forskellig fra resultatet af ANCOVA analysen. Subgruppeanalyser for hhv. ERT-behandlingsnaive patienter og ERT-behandlingserfarne patienter viste tilsvarende heller ikke klinisk relevante forskelle. Her var forskellen mellem CIPA+MIG og ALGLU for ERT-behandlingsnaive og -erfarne hhv. - 9,0 (95 % CI: -46,5; 35,0) og 16,8 m (95 % CI: 0,2; 33,3).

I PROPEL OLE-studiet, som var ublindat, var forskellen mellem CIPA+MIG-gruppen og gruppen som var skiftet til CIPA+MIG fortsat ikke klinisk relevant efter 104 ugers behandling, heller ikke i subgruppeanalyser for hhv. ERT-behandlingserfarne og -naive.

Spredningen på resultaterne var betydeligt større i PROPEL-OLE-studiet end i COMET-OLE-studiet, hvilket kan tyde på en mere usikker effekt eller mindre homogen patientgruppe i PROPEL-studiet.

Tabel 4-4 viser resultater for effektmålet 6-minutters gangtest 6MWT fra systematiske litteraturgennemgange.

Tabel 4-4. Resultater for effektmålet 6-minutters gangtest 6MWT fra systematiske litteraturgennemgange

Studie	Netværk	Sammenligning	MD (95 % CI/CrI)	Bayeesian sandsynlighed
Dalmia S et al. 2023		AVAL vs. ALGLU	30,02m (1,84;58,20)	
		CIPA+MIG vs. ALGLU	14,21 m (- 12,39;40,81)	
Shohet et al. 2024 [10]	Netværk A RCT-studier	AVAL vs. ALGLU	24,66 (9,95;39,55)	> 99,9 %
		CIPA+MIG vs. ALGLU	14,64 (7,07;22,31)	> 99,9%
		CIPA+MIG vs. AVAL	-10,02 (-23.63;4,00)	91,8 %



Studie	Netværk	Sammenligning	MD (95 % CI/CrI)	Bayesian sandsynlighed
	Netværk B RCT-studier + OLE- og fase I/II- studier	AVAL vs. ALGLU	-15,30 (-35,33;6,43)	92,8 %
		CIPA+MIG vs. ALGLU	13,64 (8,73;18,70)	> 99,9 %
		CIPA+MIG vs. AVAL	28,93 (8,26;50,11)	99,7 %

Cochrane litteraturgennemgangen af Dalmia et al. viser, at for effektmålet 6MWT er AVAL statistisk signifikant bedre en ALGLU, og tiltroen til evidens er af moderat sikkerhed (samme resultater som angivet fra COMET studiet). Litteraturgennemgangen inkluderer kun data fra studierne dobbeltblinded periode. I den systematiske litteraturgennemgang og NMA af Shohet et al. [10], hvor det primære formål var en indirekte sammenligning af CIPA+MIG vs. AVAL, viste analysen af netværk A (RCT-studier), at CIPA+MIG sammenlignet med ALGLU var forbundet med et relativt fald i 6MWD på -10,02 m (-23,62 til 4,00 m; Bayesian sandsynlighed 91,8 %).

Analysen af netværk B (fuld evidensanalyse) viste det modsatte, nemlig at CIPA+MIG var forbundet med en statistisk signifikant relativ stigning i 6MWT (middel forskel 28,93 m, 95 %: 8,26; 50,11; Bayesian sandsynlighed 99,7 %) sammenlignet med AVAL. Forskellen for begge analyser var mindre end den MKRF.

Sammenligningerne af AVAL og ALGLU viste også modsatrettede effekter i de to analyser, hvor analysen i netværk A var til fordel for AVAL med statistisk signifikant gennemsnitlig forskel på 24,66 m (95 % CI: 9,95; 39,55) og med negativ non-signifikant gennemsnitlig forskel på -15,30 m (95 % CI: -35,33; 6,43) i analysen for netværk B.

Sammenligningerne af CIPA+MIG vs ALGLU viste i begge NMA'er forskelle i 6MWT af samme størrelsesorden som blev vist i i de inkluderede head-to-head studier (COMET og PROPEL).

Resultatet af NMA'erne skal tages med forbehold, da der er væsentlige forhold der kan gøre resultatet usikkert. Datamaterialet er lille, og studierne er heterogene, særligt med hensyn til studiedesign og patienternes tidligere ERT-behandling. Eksempelvis blev der ved analysen af netværk A vedr. virkningen af tidligere ERT-behandlingsvarighed på effekten af AVAL ekstrapoleret fra effekten på CIPA+MIG, hvor der var data for både ERT-naive og ERT-erfarne. Dette må anses som en grov antagelse. I netværk B var ekstrapolering af tidligere ERT-behandlingsvarighed ikke nødvendig, da evidens for AVAL blandt ERT-erfarne var medtaget fra fase I/II- og OLE-studier. Til gengæld er der større



heterogenicitet mht. studiedesign, da både enkelt-arms studier og RCT-studier indgår i netværket.

Vurdering af 6MWT

Ud fra resultaterne af COMET og PROPEL, OLE-studier og de systematiske litteraturgennemgange vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevante forskelle i effekten af AVAL, AGLU og CIPA+MIG hvad angår 6MWT gangtesten. Resultatet fra COMET indikerer en klinisk relevant forskel i effekt for AVAL sammenlignet med ALGLU på 30 m, men med brede konfidensintervaller. Langtidsdata er usikre, og kan ikke dokumentere, at effektforskellen fastholdes. Resultatet af de systematiske litteraturgennemgange med indirekte sammenligning af CIPA+MIG og AVAL er forbundet med usikkerhed, men indikerer ikke, at der er klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne hvad angår effektmålet 6MWT.

Lungefunktion – forceret vital kapacitet (FVC) (kritisk)

FVC bruges til at følge sygdomsudviklingen, da forværring i lungefunktion er forbundet med reduceret livskvalitet og overlevelse hos patienter med LOPD.

FVC, målt som gennemsnitlig ændring fra baseline i procent af den forventede kapacitet hos raske, indgår som et kritisk effektmål med en MKRF på 3 %-point.

Alle studier havde resultater vedr. effektmålet FVC. I COMET-studiet blev det defineret som ændring i lodret position FVC (% af det forventede) og i PROPEL-studiet som ændring i siddende position FVC (% af det forventede). Definitionerne af FVC vurderes dog at være sammenlignelige, da COMET-studiet angiver at have anvendt en standard for spirometri, hvor siddende position er at foretrække [22]. Resultaterne for primærstudier er vist i Tabel 4-5 og for de systematiske litteraturgennemgange i Tabel 4-6.

Tabel 4-5. Resultater for effektmålet FVC (Lungefunktion)

Studie	Sammenligning	Definition af effektmål Opfølgningstid ERT-naive/erfarne	Estimat, %-point (SE)/SD*)	Forskel (opgjort som LSMD) (95 % CI)
COMET [NCT02782741]	AVAL	Ændring i lodret position	2,89 (0,88)	2,43 %-point (-0,13;4,99)
	vs.	FVC af det forventede fra baseline, %-point	vs.	
	ALGLU	Opfølgning 49 uger ERT-naive	0,46 (0,93)	
COMET OLE 97 uger	AVAL	Ændring fra baseline til 97 uger	2,65 (1,05)	2,29 % (MD)
	vs.	ERT-naive	vs.	
	ALGLU → AVAL		0,36 (1,12)	



Studie	Sammenligning	Definition af effektmål Opfølgningstid ERT-naive/erfarne	Estimat, %-point (SE)/SD*)	Forskel (opgjort som LSMD) (95 % CI)
COMET OLE 145 uger	AVAL	Ændring fra baseline til	1,43 (1,23)	0,17 % (MD)
	vs.	145 uger	vs.	
	ALGLU → AVAL	ERT-naive	1,26 (1,35)	
PROPEL [NCT03729362]	CIPA+MIG	Ændring i siddende position FVC af det forventede fra baseline,	-0,9 (6,2*)	2,7 (0,4;5,0)
	vs.	%-point	vs.	
	ALGLU	Opfølgning 49 uger ERT-naive (23%) og ERT- erfarne (77%)	-4,0 (4,9*)	
PROPEL OLE (ATB200-07) 104 uger	CIPA+MIG	Ændring fra baseline til	-4,8 (6,5*)	-1,7 (MD)
	vs.	104 uger	vs.	
		ERT-naive (n=25)	-3,1 (6,7*)	
	ALGLU → CIPA+MIG			
		ERT-erfarne (n=82)	-0,6 (7,5*)	
			vs.	3,2 (MD)
			-3,80 (6,2*)	

LSMD = least-square mean difference, FVC = forceret vitalkapacitet, SD = standard deviation; SE = standard error
MD: mean difference.

I COMET-studiet var den gennemsnitlige forskel mellem AVAL og ALGLU for effektmålet FVC 2,43 %-point (95 % CI: -0,13; 4,99). Forskellen var ikke statistisk signifikant, den var mindre end den fastsatte MKRF og konfidensintervallet var bredt.

I COMET OLE-studiet, med opfølgning i 97 uger, er ændring fra baseline i FVC fastholdt på samme niveau som efter 47 uger for AVAL-gruppen og gruppen som skiftede fra ALGLU til AVAL. Efter 145 uger var der minimal forskel mellem de to grupper, da der var sket et lille fald i FVC for AVAL-gruppen og en lille stigning for gruppen, som skiftede fra ALGLU til AVAL.

I PROPEL-studiet faldt FVC i forhold til baseline for begge behandlinger. ANCOVA-analysen viste en absolut forskel mellem de to behandlinger på 2,7 %-point (95% CI 0,4; 5,0), som ifølge den publicerede studieartikel er '*nominally significant*' til fordel for CIPA+MIG. Forskellen er dog mindre end MKRF og konfidensintervallet er bredt.



Tilsvarende som for 6MWT er data også analyseret vha. MMRM-modellen, som justerer for forskellige kovariater [21]. Resultater fra MMRM-analysen viser en ændring fra baseline på 2,3 % (95 % CI 0,2; 4,4), hvilket er minimalt forskelligt fra resultatet ved ANCOVA-analysen.

Subgruppeanalyser viste tilsvarende resultater for behandlingsnaive patienter og patienter i tidligere ERT. Forskellen mellem lægemidlerne var her hhv. 3,5 %-point (95 % CI: 1,0; 6,0) for ERT-erfarne patienter og 2 %-point (95 % CI: -8,9; 5,0) for ERT-naive patienter.

I PROPEL OLE-studiet var den absolutte forskel mellem CIPA+MIG-gruppen og gruppen som var skiftet fra ALGLU til CIPA+MIG for ERT-behandlingserfarne 3,2 % efter 104 uger, hvilket er større end den MKRF. For ERT behandlingsnaive var den absolutte forskel i effekten negativ (-1.7 %), hvilket vil sige at FVC var størst i gruppen, som var skiftet fra ALGLU til CIPA+MIG.

Tabel 4-6. Systematiske litteraturgennemgang og NMA. Resultater for effektmålet FVC (Lungefunktion)

Studie	Netværk	Sammenligning	FVC% MD (95 % CI/CrI)	Bayesian sandsynlighed
Dalmia S et al. 2023 [9]		AVAL vs. ALGLU	2,43 (-0,08; 4,94)	
		CIPA+MIG vs. ALGLU	3,10 (1,04; 5,16)	
Shohet et al. 2024 [10]	Netværk A RCT-studier	AVAL vs. ALGLU	3,98 (2,40; 5,64)	> 99,9 %
		CIPA+MIG vs. ALGLU	2,53 (1,38; 3,67)	> 99,9 %
		CIPA+MIG vs. AVAL	-1,45 (-3,01; 0,07)	96,8 %
	Netværk B RCT-studier + OLE- og fase I/II- studier	AVAL vs. ALGLU	1,07 (-0,71; 2,92)	87,6 %
		CIPA+MIG vs. ALGLU	3,95 (3,23; 4,69)	> 99,9 %
		CIPA+MIG vs. AVAL	2,88 (1,07; 4,71)	> 99,9 %

CrI: Credible interval; MD: mean difference.



Cochrane litteraturgennemgangen af Dalmia et al. viser for effektmålet FVC en statistisk signifikant forskel i middelværdier på 3,10 (95 % CI 1,04 til 5,16) mellem CIPA+MIG og ALGLU og med en tiltro til evidensen af moderat sikkerhed. For AVAL vs. ALGLU blev der ikke fundet en forskel. Gennemgangen inkluderer kun data fra studiernes dobbeltblindede periode.

I det systematiske litteraturgennemgang og NMA af Shohet et al. [10], hvor det primære formål var en indirekte sammenligning af CIPA+MIG vs. AVAL, viste analysen af netværk A (RCT-studier), at CIPA+MIG var forbundet med et relativt fald i FVC på -1,45, (95 % CI: -3,01; 0,07; Bayesian sandsynlighed 96,8 %) (se Tabel 4-6).

Analysen af netværk B (fuld evidensanalyse) viste det modsatte - en statistisk signifikant relativ stigning i FVC på 2,88 (95 % CrI: 1,07; 4,71%; Bayesian sandsynlighed > 99,9%) for CIPA+MIG sammenlignet med AVAL. Forskellen i begge analyser var dog mindre end MKRF.

Sammenligningerne af CIPA+MIG vs. ALGLU viste i NMA for netværk A og B forskelle i FVC af samme størrelseorden (2,53-3,95 %) som blev vist i de inkluderede head-to-head studier (COMET og PROPEL). For AVAL sammenlignet med ALGLU var det kun i netværk A (RCT-analysen), at AVAL var signifikant bedre end ALGLU (3,98, (95% CrI 2,40; 5,64).

Resultatet af NMA analysen skal som tidligere beskrevet for 6MWT tages med forbehold pga. det heterogene datamateriale.

Vurdering af lungefunktion – forceret vitalkapacitet (FVC)

Analysen fra PROPEL-studiet viser, at CIPA+MIG i signifikant højere grad mindsker forværring af lungefunktion end ALGLU, men under den MKRF. Ved anvendelse af MD som i Cochrane litteraturgennemgangen i stedet for LSMD er forskellen mellem CIPA+MIG og ALGLU større end MKRF, men med brede konfidensintervaller. Resultatet af PROPEL OLE-studiet tyder på, at effekten fastholdes, da forskellen er klinisk relevant for de ERT-erfarne patienter, som udgjorde størstedelen af patienterne i studiet, men datamaterialet er fortsat lille og den individuelle variation er stor.

Ud fra resultaterne af COMET-studiet og dets OLE-studier samt de systematiske litteraturgennemgange vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk relevante forskelle i effekten af AVAL og ALGLU hvad angår FVC. Resultatet af NMA'erne med indirekte sammenligning af CIPA+MIG og AVAL er forbundet med usikkerhed, men tyder ikke på klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne.

Samlet vurderer Medicinrådet, at der ikke er dokumenteret klinisk relevante forskelle i effekten af AVAL, ALGLU og CIPA+MIG hvad angår FVC.

Samlet overlevelse (kritisk)

Ingen af de inkluderede studier havde data på effektmålet samlet overlevelse, hvorfor det ikke vil blive yderligere belyst i evidensgennemgangen.



Bivirkninger og uønskede hændelser

Da Pompes sygdom er en kronisk sygdom, og behandling med ERT er livslang, indgår bivirkninger som et vigtigt effektmål opgjort som andel patienter, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger med en MKRF på 10 %-point. Derudover vil der være en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser og bivirkninger, herunder alvorlige uønskede hændelser og langtidsbivirkninger.

Ophør af behandling på grund af uønskede hændelser (vigtigt)

Alle primære studier rapporterede data vedr. ophør af behandling som følge af uønskede hændelser. Resultaterne er vist i Tabel 4-7.

Tabel 4-7. Uønskede hændelser der førte til behandlingsophør

Studie	Sammenligning	Definition af effektmål Opfølgning	Antal (%)	Forskel % point (95 % CI)
COMET [NCT02782741]	AVAL	Uønskede hændelser der førte til behandlingsophør 49 uger	0 (0 %)	8 %-point
	vs.		vs.	
	ALGLU		4 (8 %)	
COMET OLE	AVAL	Uønskede hændelser der førte til behandlingsophør 97 uger	2 (3,9 %)	
	vs.		vs.	
	ALGLU → AVAL		3 (6,8 %)	
COMET OLE	AVAL	Uønskede hændelser der førte til behandlingsophør 145 uger	6/95 (6,3 %) for begge grupper	
	vs.			
	ALGLU → AVAL			
PROPEL [NCT03729362]	CIPA+MIG	Uønskede hændelser der førte til behandlingsophør 52 uger	3 (4 %)	1 %- point
	vs.		vs.	
	ALGLU		1 (3 %)	
PROPEL OLE (ATB200-07)	CIPA+MIG	Uønskede hændelser der førte til behandlingsophør 104 uger	3 (3,5 %)	
	vs.		vs.	
	ALGLU→ CIPA+MIG		2 (5,4 %)	

Antallet af patienter i studierne er lave, hvilket også afspejler, at antallet af uønskede hændelser, som førte til ophør af behandling i absolutte tal, er få for alle tre behandlinger. Den største forskel mellem ophør af behandling pga. uønskede hændelser var for AVAL vs. ALGLU med hhv. 0 og 4 patienter, men med en forskel på 8 %-point, hvilket er mindre end den fastsatte MKRF på 10 %-point. To af de fire uønskede



hændelser, som førte til ophør med AVAL, var infusionsrelaterede. Årsagen til de to andre uønskede hændelser, som medførte ophør af behandlingen, er ikke angivet.

I løbet af COMET OLE 97 ugers perioden afbrød fem patienter behandlingen på grund af uønskede hændelser. De hændelser, der førte til afbrydelse, var okulær hyperæmi (mild), erytem (mild), urticaria (alvorlig) og respiratorisk distress (alvorlig), alle betragtet som behandlingsrelaterede, og akut myokardieinfarkt (moderat), betragtet som ikke-behandlingsrelateret. I løbet af forlængelsesperioden døde en deltager, der skiftede, af pancreatisk adenokarcinom, som blev betragtet som ikke-behandlingsrelateret.

Tre patienter (3,5 %) i CIPA+MIG-gruppen og to (5,4 %) i switch-gruppen afbrød behandlingen i hhv. PROPEL og PROPEL OLE. Dette skyldtes i alle tilfælde behandlingsrelaterede uønskede hændelser (anafylaktisk reaktion, kulderystelser i CIPA+MIG; urticaria, hypotension og anafylaksi i switch-gruppen).

Uønskede hændelser og langtidsbivirkninger - kvalitativ gennemgang

Alle studier rapporterede data vedr. uønskede hændelser. Resultaterne er baseret på de patienter der modtog mindst én dosis af den tildelte behandling. Resultaterne for COMET- og PROPEL-studiet og deres OLE-studier er vist i Bilag 4 og bliver beskrevet i det følgende.

I COMET var de hyppigste uønskede hændelser hos patienter behandlet med AVAL tæthed i næsen (23,5 %), rygsmerter (23,5 %) og hovedpine (21,6 %). Hos patienter behandlet med ALGLU 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 ALGLU, men dødsfaldet blev ikke vurderet relateret til behandlingen.

I PROPEL-studiet var hyppigheden af uønskede hændelser og bivirkninger overordnet set ens mellem CIPA+MIG og ALGLU, herunder også bivirkninger relateret til administrationen af lægemidlerne. Der er umiddelbart flere alvorlige uønskede hændelser i CIPA+MIG-armen (9 %) end i ALGLU-armen (3 %), men det er baseret på forholdsvis få patienter (hhv. 8 og 1 patienter). Kun én alvorlig hændelse (anafylaksi) blev vurderet som relateret til CIPA+MIG, og tre uønskede hændelser medførte behandlingsophør. Incidensen af specifikke behandlingsrelaterede bivirkninger var generelt ens mellem CIPA+MIG og ALGLU. De hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger var fald, hovedpine, forkølelse, muskel- og ledsmerter samt kvalme.

Nedenfor er bivirkninger af særlig interesse beskrevet for de tre behandlinger med udgangspunkt i lægemidlernes produktresuméer [23–26] og de 2 RCT-studier.

Anafylaktiske reaktioner

Anafylaktiske reaktioner er kendte bivirkninger ved behandling med alle tre ERT'er. I COMET fik en patient i ALGLU-gruppen en anafylaktisk reaktion i løbet af studiet. Iflg. produktresumé for ALGLU har et lille antal patienter (< 1 %) fra kliniske studier og efter markedsføring udviklet anafylaktisk chok og/eller hjertestop under infusion med ALGLU, som krævede genoplivningstiltag.



I produktresuméet for AVAL angives at i en samlet sikkerhedsanalyse var der 4/142 (2,8 %) patienter, som oplevede anafylaksi. For CIPA er anafylaktisk reaktion angivet som en almindelig reaktion hos >10 % af patienterne [24].

I PROPEL var der én patient (0,7%) i CIPA+MIG gruppen, som fik en anafylaktisk reaktion.

Infusionsrelaterede reaktioner

26 % af patienterne, der modtog AVAL, og 33 % af patienterne, der modtog ALGLU i COMET, havde infusionsrelaterede reaktioner. Alle tilfælde var milde til moderate på nær to som var alvorlige og rapporteret i ALGLU-gruppen.

25 % af patienterne, der modtog CIPA+MIG, og 26 % af patienterne, der modtog ALGLU i PROPEL-studiet, havde infusionsrelaterede reaktioner.

Antistofdannelse

Udvikling af behandlingsrelaterede antistoffer mod lægemiddelstoffet er kendt for alle tre ERT'er.

I COMET var andelen, der udviklede antistoffer mod behandlingen, 96 % i begge behandlingsarme.

I PROPEL-studiet forblev andelen af ERT-erfarne patienter med antistoffer stabil. Andelen var i CIPA+MIG gruppen 83 % ved baseline og 74 % ved 52 uger og i ALGLU-gruppen 73 % ved baseline og 70 % efter 52 uger. Blandt de ERT-naive patienter var andelen af patienter med antistoffer hhv. 88 % for CIPA+MIG og 100 % for ALGLU ved uge 52.

En systematisk litteraturgennemgang, som undersøgte sammenhængen mellem antistofdannelse og effekt af behandlingen, fandt at for størstedelen af LOPD-patienter (4 ud af 6 studier) var der ikke nogen klar effekt af antistofdannelse på behandlingsrespons. Hos et fåtal af patienter er der beskrevet en klinisk aftagende effekt, som muligvis er relateret til interferens fra antistoffer [27].

Iflg. produktresuméet er reaktioner relateret til immunkomplekset blevet rapporteret hos patienter i ALGLU-behandling, der havde høje IgG-antistofniveauer herunder alvorlige kutane reaktioner og nefrotisk syndrom. Tilstanden forbedredes hos de patienter, hvor behandlingen blev seponeret. En potentiel klassevirkning kan ikke udelukkes, og test for antistoffer mod lægemidlet bør derfor overvejes, hvis patienten ikke responderer på behandlingen.

Miglustat bivirkninger

I følge produktresuméet for miglustat er den hyppigst rapporterede bivirkning forstoppelse (1,3 %). Den alvorligste bivirkning var fald i trombocytter, hvilket jf. produktresuméet er ualmindeligt.

Vurdering af sikkerhed

De tre behandlinger har samlet set sikkerhedsprofiler, der er sammenlignelige. Nogle af de sjældne bivirkninger, der er kendt for ALGLU, er endnu ikke fundet ved behandling med AVAL og CIPA+MIG, 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 AVAL og CIPA+MIG.

Miglustat kan hos få patienter medføre forstoppelse og andre gastrointestinale bivirkninger, men disse er som regel ikke alvorlige og kan håndteres ved diættiltag før behandlingen.

Helbredsrelateret livskvalitet (vigtig)

Helbredsrelateret livskvalitet er inkluderet som et vigtigt effektmål.

Begge RCT-studier (og deres OLE-studier) har resultater vedr. helbredsrelateret livskvalitet, som har været præspecificeret i protokollerne, og som er analyseret som ændring i forhold til baseline. Posthoc-analyser af livskvalitet opgjort dikotomt i forhold til en fastlagt tærskelværdi er ikke medtaget i evidensgennemgangen [11,12].

Det bemærkes, at livskvalitet i de to studier er sekundære effektmål og studiernes *sample size* beregning er derfor ikke beregnet mhp. at vise effekt på livskvalitet.

Oversigt over studiernes livskvalitetsmål kan ses i Tabel 4-8.

Tabel 4-8. Effektmål for livskvalitet anvendt i COMET og PROPEL studierne

Livskvalitet mål	COMET 49 uger	COMET OLE 97 uger	PROPEL 52 uger
European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version, (EQ-5D-5L)	X	X	X*
EQ-visual analog scale (EQ-VAS)	X	X	X
12-Item Short-Form Health Survey (SF-12)	X	X	

*Kun subgruppen ERT-erfarne patienter

Tabeller med oversigter over resultaterne findes i Bilag 5: Resultater fra livskvalitet.

Neden for er hovedresultaterne præsenteret.

EQ-5D-5L Index og EQ-5D-5L domæner

EQ-5D-5L er et værktøj, der består af fem spørgsmål, der berører fem dimensioner af sundhedsrelateret livskvalitet: Bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter og ubehag samt angst og depression.

EQ-5D-5L indekssværdien er et enkelt sammenfattende tal, der afspejler, hvor god eller dårlig en helbredstilstand er i henhold til præferencerne i den generelle befolkning i et land eller en region.



EQ-5D-5L blev målt i begge studier og opgjort som LSMD fra baseline til slut på opfølgingsperioden. I PROPEL studiet er der kun data tilgængelige for de fem dimensioner for ERT-erfarne patienter. Ændringer i livskvalitet var sammenlignelige mellem behandlingerne, og der var ingen statistisk signifikante forskelle hverken på index-værdien eller de 5 domæner. I OLE-studierne for begge studier blev forbedringer i EQ-5D-5L i begge behandlingsarme generelt fastholdt.

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.

EQ-VAS blev målt i begge studier og opgjort som LSMD fra baseline til slut på opfølgingsperioden. I COMET var der ingen statistisk signifikant forskel mellem behandlingerne efter 49 uger. I COMET OLE-studiet blev forbedringer i EQ-VAS i begge behandlingsarme generelt fastholdt. I PROPEL-studiet blev EQ-VAS opgjort for ERT-erfarne efter 52 ugers opfølgning og der var ingen statistisk signifikant forskel mellem behandlingsarmene.

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 er opgjort i COMET-studiet for SF-12 PCS og SF-12 MCS som LSMD fra baseline til uge 49 og viste ingen forskel mellem AVAL og ALGLU. I COMET OLE-studiet blev forbedringer for AVAL-armen fastholdt. Hos patienter, der skiftede fra ALGLU til AVAL efter 49 uger, var der en forbedring i PCS-værdien (ikke angivet om forskellen var statistisk signifikant).

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Data fra COMET-studiet viser for EQ-5D-5L og SF-12 ingen forskel i livskvalitet ved behandling med AVAL og ALGLU og data fra PROPEL-studiet viser for EQ-5D-5L ingen forskel i livskvalitet ved behandling med CIPA+MIG og ALGLU.

Samlet vurderer Medicinrådet derfor, at livskvaliteten blandt patienter, der modtog ALGLU, sandsynligvis er den samme som hos patienter, der modtog AVAL eller CIPA+MIG.

4.3 Vurdering af usikkerhed

Væsentligste usikkerheder i vurderingen er få patienter (n=100 i COMET og n=123 i PROPEL) og manglende data for overlevelse fra randomiserede studier. Data for overlevelse er vigtigt, fordi patienter med LOPD har en dårligere overlevelse end den generelle befolkning. Behandling med ALGLU har vist at forlænge overlevelsen hos



patienter med LOPD. Der vil sandsynligvis gå længere tid, før tilstrækkelig gode overlevelseshdata bliver tilgængelige for AVAL og CIPA+MIG.

Den relativt korte opfølgningstid i de to RCT-studier (2-3 år) er også en usikkerhed. Langtidsdata fra OLE-studier, som er ublindat og hvor der sker en del frafald, er forbundet med større usikkerhed og risiko for bias end RCT-studier, men tyder for CIPA+MIG på en fortsat stabiliserende effekt indtil 2 år, mens fortsat stabiliserende effekt for AVAL er mere usikker.

Dansk klinisk erfaring og retrospektive/kliniske studier indikerer, at gangfunktion forbedres i en årrække, og at lungefunktion stabiliseres efter behandling med ALGLU. Herefter sker en gradvis forværring hos patienterne på trods af behandling [28]. Opfølgningstiden er på nuværende tidspunkt ikke lang nok til at bestemme, om det samme vil gøre sig gældende for AVAL og CIPA+MIG. Det kan ikke udelukkes, at der kan være en klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne efter længere tids opfølgning, men umiddelbart er der ikke noget i data, som indikerer dette.

Der er usikkerhed omkring den reelle gennemsnitlige dosis for ALGLU, da der er kendskab til, at doseringen øges for nogle patienter, som vurderes at opleve væsentlig sygdomsforværring, hurtigere end forventet. Det er usikkert, hvor mange patienter det drejer sig om, hvor længe patienterne modtager den øgede dosis, og om det har betydning for effekten. Denne dosisjustering er off-label og benyttes i mangel på andre alternativer.

I COMET og PROPEL studiet indgår kun voksne patienter med bevaret gangfunktion og gennemsnitlig let til moderat nedsat lungefunktion (FVC ca. 60-70 % af forventet), og studierne belyser således ikke effekten af lægemidler hos børn med LOPD som ofte har et mere alvorligt sygdomsforløb end ældre patienter og patienter i klinisk praksis, som er mere syge end de patienter, som indgik i de randomiserede studier. CIPA+MIG er kun godkendt af EMA til voksne patienter.

I PROPEL-studiet var der 11 % flere kvinder i CIPA+MIG-armen end i ALGLU-armen. Det kan ikke udelukkes, at det kan medføre risiko for bias mellem de to behandlingsarme i studiet, men det er uvist, om dette har betydning for forskelle i effekten af lægemidlerne.

I begge studier er der ikke helt ligelig fordeling mellem etnicitet og hvor i verden patienterne modtager behandling. Det er uklart, om det kan have haft betydning for resultaterne i studiet.

4.4 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

4.4.1 Patientværdier og præferencer

Valget af behandling beror på en individuel vurdering og foretages af patient og kliniker i fællesskab. Faktorer som sygdommens individuelle præsentation, alder, komorbiditet, kontraindikationer og patientpræferencer, fx i forhold til risiko for specifikke bivirkninger bør tages i betragtning ved valget af behandling.



4.4.2 Administrationsform og frekvens

Der er ingen betydelig forskel mellem ERT'erne, da behandlingsfrekvensen og infusionstiderne er de samme for alle tre lægemidler. Den eneste forskel er, at cipagluco­sidase alfa gives i kombination med miglustat, som er en peroral behandling. Denne forskel vurderes dog ikke at have større betydning for patienten.

4.5 Vurdering af ligestilling af lægemidlerne

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er anvendt til at vurdere, om og hvilke lægemidler som kan ligestilles for det kliniske spørgsmål.

I fravær af data for det kritiske effektmål samlet overlevelse er det ikke muligt at vise, om der er forskel mellem de enkelte lægemidler hvad angår overlevelse.

Den samlede kliniske rækkefølge af lægemidlerne er baseret på en vurdering af de øvrige effektmål og suppleret med fagudvalgets kliniske erfaring. De kritiske effektmål, 6MWT og FVC, har vægtet mest i sammenligningen af lægemidlerne.

Der er ikke datagrundlag, som dokumenterer væsentlige forskelle mellem lægemidlerne, og Medicinrådet vurderer samlet set, at effekt og sikkerhed er sammenlignelig mellem ALGLU, AVAL og CIPA+MIG.

For AVAL og CIPA+MIG har Medicinrådet allerede vurderet, at effekt og sikkerhed er sammenlignelig med ALGLU, jf. [Medicinrådets vurderingsrapport vedr. avalglucosidase alfa](#) og [Medicinrådets vurderingsrapport vedr. cipagluco­sidase alfa i kombination med miglustat](#), og det har den herværende evidensgennemgang ikke ændret på.

På baggrund af overstående vurderer Medicinrådet, at de tre lægemidler kan ligestilles som førstevalg til voksne med en efterlevelsescprocent på 90 %. Efterlevelsescprocenten er sat højt, da fagudvalgets kliniske eksperter vurderer, at der er marginal forskel på virkningsprofil og administrationsveje for de tre lægemidler.

Medicinrådet anbefaler ikke, at patienter behandles off-label med højere dosis af ERT end angivet i EMAs indikation.

Medicinrådets indplacering af lægemidlerne fremgår af Medicinrådets [Opsummering af evidensgennemgangen](#).

Ved ændringer i den kliniske ligestilling af lægemidlerne, fx pba. en ny evidensgennemgang, udarbejdes en ny version af opsummeringen.

4.6 Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler, der er klinisk ligestillede som mulige førstevalgspræparater, har Medicinrådet vurderet, hvilke doser og behandlingsvarigheder det er relevant at sammenligne.



Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Medicinrådets [Opsummering af evidensgennemgangen](#).

5. Kriterier for anvendelse og øvrige forhold

Kriterier for anvendelse og øvrige forhold for lægemidler til Pompes sygdom beskrevet neden for har *ikke* påvirket den kliniske rækkefølge af lægemidlerne, men beskriver fagudvalgets vurdering af hensigtsmæssig klinisk praksis.

I Danmark følges patienterne systematisk på afdelinger på Århus Universitetshospital og Rigshospitalet. Det Europæiske Pompes konsortium (EPOC) har udarbejdet kriterier for start, skift og seponering af ERT ved behandling af Pompes sygdom [29]. En del af kriterierne er de samme på de danske afdelinger, men de følger ikke EPOCs retningslinjer systematisk.

5.1 Kriterier for opstart af behandling

Fagudvalget vurderer, at alle følgende kriterier skal være opfyldt for at påbegynde behandling:

Diagnostik:

- Patienten skal have en bekræftet diagnose på Pompes sygdom med mutation på begge alleler af GAA-genet og nedsat enzymaktivitet påvist ved glucosidase alfa enzymaktivitetstest (målt i fibroblaster eller andet væv).

Kliniske symptomer:

- Patienten skal være symptomatisk, dvs. have svaghed i skeletmuskulatur ved klinisk undersøgelse og/eller en involvering af respirationsmusklerne, som kan påvises ved lungefunktionstest. MR-scanning af muskler kan bruges til at understøtte beslutningen om at starte behandlingen, hvis der er usikkerhed om patienten har nedsat muskelstyrke ved den kliniske undersøgelse.
- Patienten skal have en muskelfunktion og/eller respiratorisk funktion som er funktionel og klinisk relevant at bevare eller forbedre.

Opstart af ERT-behandling anbefales ikke til patienter med:

- Svært generaliseret nedsat muskelstyrke og muskelsvind. Vurderes ved en klinisk undersøgelse, hvor der er generaliseret kraftnedsættelse (*Medical Research Council grade* <2) og muskelsvind/atrofi. Ultralyd eller MR-scanning af musklerne kan bruges til at understøtte beslutningen.
- Svært kompromitteret lungefunktion eller minimal residual spontan lungefunktion med konstant høje CO₂ niveauer eller patienter der er fuldt afhængige af invasiv ventilation.



- Anden livstruende sygdom i et fremskredent stadie.

Børn vil ikke kunne behandles med CIPA+MIG, da behandlingen kun er godkendt til voksne patienter.

5.2 Kriterier for skift mellem lægemidler

Skift ved manglende effekt eller bivirkninger

Erfaring med skift af behandling i Danmark er begrænset, og derfor er der ikke nogen konsensus på området. Hvis en patient skifter til en ny behandling, anbefaler fagudvalget et ekstra monitoreringsbesøg efter 3 måneder.

Det er fagudvalgets vurdering, at kriterier fra EPOCs retningslinjer for skift af behandling er anvendelige i dansk klinisk praksis. Disse kriterier angiver, at skift kan overvejes ved følgende situationer:

- Der er ingen indikation på, at skeletmuskulaturen og/eller respirationsfunktionen har stabiliseret sig eller forbedret sig i løbet af en behandlingsperiode på minimum 12 måneder.
- Patienten lider af alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, der ikke kan håndteres tilstrækkeligt.

Ved skift skal rækkefølgen i rekommandationen så vidt muligt følges. Dog bør skiftet altid foretages ud fra en vurdering af, hvad der findes klinisk og sikkerhedsmæssigt forsvarligt.

Skift ved ændring af priser og nyt rekommanderet førstevalg

Medicinrådet anbefaler at skifte så mange patienter som muligt efter hver udbudsrunde til det billigste blandt de ligestillede lægemidler, hvis besparelsen i lægemiddeludgifter som minimum opvejer omkostninger og besvær for patient og sygehus.

Fagudvalget vurderer, at skift som følge af ændret førstevalg som udgangspunkt kun bør ske højst hvert 2. år pga. det ekstra besvær det vil medføre for patienten og klinikken (længere infusionstid ved opstart af behandling og ekstra kontrolbesøg).

5.3 Kriterier for seponering

Erfaring med seponering af behandling i Danmark er begrænset og derfor er der ikke nogen konsensus på området. Det er fagudvalgets vurdering, at kriterier fra EPOCs retningslinjer for seponering er anvendelige i dansk klinisk praksis:

- Patienten lider af alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, der ikke kan håndteres tilstrækkeligt ved at præmedicinere, sænke infusionshastigheden eller skifte til en anden tilgængelig behandling.
- Ved manglende effekt: Hvis der ikke er nogen indikation på, at skeletmuskelfunktionen og/eller respiratorisk funktion er stabiliseret eller forbedret i løbet af de første 2 år efter påbegyndelse eller skift af behandling, bør den stoppes.



Hvis sygdommen, efter at behandlingen er stoppet, forværres hurtigere end under behandlingen, kan genoptagelse af ERT overvejes.

- Høje antistof-titre er nogle gange blevet fundet hos patienter, hvor den kliniske effekt af ERT er mindsket. Det anbefales derfor at undersøge høje antistof-titre hos patienter med hurtigt faldende motorisk eller respiratorisk funktion. Da grænseværdien for høje vedvarende antistof-niveauer er afhængig af prøve-assay, foreslås en tærskel på 1:30.000–1:56.000. En høj antistof-titre kan understøtte en beslutning om at stoppe behandlingen ved manglende effekt.
- Patienten ønsker at stoppe behandlingen.
- Patienten har en anden livstruende sygdom i et fremskredent stadie.
- Patienten efterlever ikke behandling med regelmæssige ERT-infusioner og/eller kontrolbesøg hver 6.-12. måned for at vurdere effekt og bivirkninger af behandling.

5.4 Kriterier for dosisjustering

Det anbefales ikke at anvende andre doseringer end dem, som lægemidlerne har godkendt indikation til, dvs. 20 mg/kg hver 2. uge for alle 3 ERT'er.

5.5 Monitorering af behandling

Sygdomsudviklingen monitoreres ved halvårlige kliniske kontroller, som suppleres med målinger af muskelfunktionen- og lungefunktion og spørgeskemaer, der omfatter symptomer, smerter, livskvalitet, mv.

På alle voksne måles:

- 6MWT
- FVC siddende og oprejst
- Tidstest:
 - 10 m gangtest
 - 4 trins trappegangstest
 - Rejse sig fra liggende stilling
 - Rejse sig fra en stol

Følgende spørgeskemaer anbefales

- R-PaCT: *Rasch-built Pompe-specific activity Scale*
- FSS: *Fatigue Severity Scale*
- BPI: *Brief Pain Inventory*

Børn er som udgangspunkt igennem et monitoreringsprogram en gang årligt, og derudover følges de op af en læge hvert halve år i ambulatoriet.



Børn, afhængig af alder, kan ikke kooperere til alle de samme instrumenter som voksne, men undersøgelse hos børn vil typisk omfatte fysio- og ergoterapeutisk vurdering med BOT2-testen (*Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency*), lungefunktionstest, høretest, ekkokardiografi, røntgen af lungerne, diæt gennemgang, klinisk foto og parakliniske undersøgelser (fx måling af muskelenzymer, U-tetrasaccarid og antistoffer). Spørgeskema anvendes ikke til børn.

5.6 Hjemmebehandling

Da blandingsprocessen for infusionen er kompliceret, udføres den for nuværende på hospitalsafdelinger og på sygehusapotek, og administrationen foregår derfor på hospitalet for næsten alle patienter. I EPOCs retningslinjer er angivet, at påbegyndelse af infusionsbehandling i hjemmet ved hjemmesygeplejerske er muligt efter de indledende 3–12 måneders behandling.

Det er Medicinrådets vurdering, at nogle patienter vil betragte det som en fordel af få medicinen i eget hjem, men der vil også være patienter, som vil foretrække, at medicinen administreres på hospitalet.

5.7 Nedsat hjerte- og/eller lungefunktion

Af produktresuméet for AVAL og CIPA [24,26] fremgår, at patienter med nedsat hjerte- og/eller lungefunktion kan have risiko for alvorlig forværring af deres hjerte- eller lungefunktion under infusion. Denne forsigtighedsregel gælder også ALGLU.

5.8 Graviditet

Ifølge produktresuméet for ALGLU [23] foreligger begrænsede data for anvendelse af ALGLU til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet.

Der er ingen kliniske data for anvendelse af AVAL og CIPA+MIG til gravide kvinder. Dyrestudier for AVAL har ikke påvist direkte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet. Dyreforsøg med CIPA+MIG såvel som miglustat alene har påvist reproduktionstoksicitet.

Iflg. produktresuméerne [23–26] bør CIPA+MIG ikke anvendes under graviditeten, AVAL bør ikke anvendes medmindre de potentielle fordele for moderen opvejer de potentielle risici, og ALGLU bør ikke anvendes, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med ALGLU.

I dansk klinisk praksis pauseres ERT under graviditet.



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. *J Neurol*. 2005;252(8):875–84.
2. 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):2139–41.
3. 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 Nerve*. 2008;38(4):1236–45.
4. 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(Pt 3):671–7.
5. 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;7:88.
6. 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):1688–92.
7. Schoser B, Hahn A, James E, Gupta D, Gitlin M, Prasad S. A Systematic Review of the Health Economics of Pompe Disease. *Pharmacoecon Open*. 2019;3(4):479–93.
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;6:34.
9. Dalmia S, Sharma R, Ramaswami U, Hughes D, Jahnke N, Cole D, et al. Enzyme replacement therapy for late-onset Pompe disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. 2023 [citeret 5. februar 2025];(12). Tilgængelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012993.pub2/full>
10. Shohet S, Hummel N, Fu S, Keyzor I, MacCulloch A, Johnson N, et al. Comparing the efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat with other enzyme replacement therapies for late-onset Pompe disease: a network meta-analysis utilizing patient-level and aggregate data. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2024;13(10):e240045.
11. Toscano A, Pollissard L, Msihid J, van der Beek N, Kishnani PS, Dimachkie MM, et al. Effect of avalglucosidase alfa on disease-specific and general patient-reported outcomes in treatment-naïve adults with late-onset Pompe disease compared with alglucosidase alfa: Meaningful change analyses from the Phase 3 COMET trial. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2024;141(2):108121.



12. Kishnani PS, Byrne BJ, Claeys KG, Díaz-Manera J, Dimachkie MM, Kushlaf H, et al. Switching treatment to cipaglucosidase alfa plus miglustat positively affects patient-reported outcome measures in patients with late-onset Pompe disease. *Journal of Patient-Reported Outcomes*. 2024;8(1):132.
13. 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. *The Lancet Neurology*. 2021;20(12):1012–26.
14. Kishnani PS, Diaz-Manera J, Toscano A, Clemens PR, Ladha S, Berger KI, et al. Efficacy and Safety of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease After 97 Weeks: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023;80(6):558.
15. Kishnani PS, Díaz-Manera J, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V, et al. Efficacy and safety of avalglucosidase alfa in participants with late-onset Pompe disease after 145 weeks of treatment during the COMET trial. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2023;138(2):107185.
16. Schoser B, Roberts M, Byrne BJ, Sitaraman S, Jiang H, Laforêt P, et al. Safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(12):1027–37.
17. Cipaglucosidase alfa. Assessment for the Federal Joint Committee. (German health technology assessment report) February 1, 2024.
18. Schoser B, Kishnani PS, Bratkovic D, Byrne BJ, Claeys KG, Díaz-Manera J, et al. 104-week efficacy and safety of cipaglucosidase alfa plus miglustat in adults with late-onset Pompe disease: a phase III open-label extension study (ATB200-07). *J Neurol*. 2024;271(5):2810–23.
19. Van Der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1396–406.
20. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both | *The BMJ* [internet]. [citeret 23. april 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>
21. Cipaglucosidase alfa (Pombiliti) i kombination med miglustat (Opfolda) - Pompes sygdom [internet]. [citeret 19. februar 2025]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/c/cipaglucosidase-alfa-pombiliti-i-kombination-med-miglustat-opfolda-pompes-sygdom>
22. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–38.
23. Produktresumé Myozyme [internet]. European Medicine Agency (EMA); 2024 [citeret 24. februar 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/myozyme>



24. Produktresumé Nexviadyme [internet]. European Medicine Agency (EMA); 2024 [citeret 24. februar 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexviadyme>
25. Produktresumé Opfolda [internet]. European Medicine Agency (EMA); 2025 [citeret 24. februar 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opfolda>
26. Produktresumé Pombiliti. [internet]. European Medicine Agency (EMA); 2024 [citeret 24. februar 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pombiliti>
27. Ditters IAM, van Kooten HA, van der Beek NAME, van der Ploeg AT, Huidekoper HH, van den Hout JMP. Are Anti-rhGAA Antibodies a Determinant of Treatment Outcome in Adults with Late-Onset Pompe Disease? A Systematic Review. *Biomolecules*. 2023;13(9):1414.
28. 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):2312–21.
29. Schoser B, van der Beek NAME, Broomfield A, Brusse E, Diaz-Manera J, Hahn A, et al. Start, switch and stop (triple-S) criteria for enzyme replacement therapy of late-onset Pompe disease: European Pompe Consortium recommendation update 2024. *European Journal of Neurology*. 2024;31(9):e16383.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende medfødte stofskiftesygdomme

Forperson	Indstillet af
Allan Bayat <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Pædiatrisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Lise Lotte Bjerregaard <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Pernille Tørring <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lone Larsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Malene Landbo Børresen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Christine Gade <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Elsebet Østergaard <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Medicinsk Genetik
Bitten Aagaard <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Line Jarvig <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Nicolai Rasmus Preisler (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Inviteret af forpersonen
Ander Kahr-Højland <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Inviteret af forpersonen
Tidligere medlemmer, der har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Birthe Byskov Holm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



8. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	21. maj 2025	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Systematiske oversigter/meta-analyser/netværksmeta-analyser

Søgedato: 12.01.2025

EMBASE www.embase.com

ID	Search	Hits
1	'glycogen storage disease type 2'/de	5479
2	((pompes OR pompe) NEXT/1 disease):ti,ab	3701
3	pompes:ti,ab OR pompe:ti	3340
4	('glycogen storage disease' NEAR/4 (t2 OR 'type 2' OR 'type ii' OR 'type two')):ti,ab	561
5	((('alpha glucosidase' OR 'alfa glucosidase' OR 'α glucosidase' OR αglucosidase) NEAR/3 deficiency):ti,ab	654
6	'acid maltase deficiency':ti,ab	390
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	5992
8	'enzyme replacement'/de	13418
9	'enzym* replacement therap*':ti,ab OR 'enzym* therap*':ti,ab	12554
10	'recombinant glucan 1,4 alpha glucosidase'/de OR 'gaa protein human'/de OR 'recombinant alpha glucosidase':ti,ab OR 'recombinant alfa glucosidase':ti,ab OR 'recombinant α glucosidase':ti,ab OR 'recombinant gaa':ti,ab	1057
11	'alglucosidase alfa'/de	582
12	'avalglucosidase alfa'/de	150
13	'cipaglucosidase alfa'/de	62
14	'cipaglucosidase alfa plus miglustat'/de	44
15	alglucosidase:ti,ab OR lumizyme*:ti,ab OR myozyme*:ti,ab	659



ID	Search	Hits
16	avalglucosidase:ti,ab OR neogaa:ti,ab OR nexviadyme*:ti,ab OR nexviazyme*:ti,ab	129
17	cipaglucosidase:ti,ab,kw OR pombiliti*:ti,ab	46
18	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	17809
19	#7 AND #18	2673
20	'systematic review':ti OR 'systematic overview':ti OR ((cochrane NEXT/3 review):ti) OR 'systematic literature review':ti OR 'drug class review':ti OR 'meta syntheses*':ti OR metasynteses*:ti OR 'meta analys*':ti OR metaanaly*:ti	450422
21	((systematic NEXT/1 (review\$ OR overview\$)):ab) AND review:it	136417
22	'systematic review'/de OR 'meta-analysis'/de OR 'network meta-analysis'/de	642267
23	'hand search*':ab OR (((manual* OR systematic*) NEAR/2 search*):ab)	109974
24	(search* NEAR/3 (pubmed OR medline) NEAR/5 (embase OR 'cochrane library' OR central OR 'web of science' OR scopus OR psychinfo OR psycinfo)):ti,ab	110248
25	'cochrane database of systematic reviews':jt OR 'jbi database of systematic reviews and implementation reports':jt	26677
26	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	768418
27	#19 AND #26	63
28	'conference abstract':it,de	5338016
29	#27 NOT #28	49



PUBMED <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

ID	Search	Hits
1	"glycogen storage disease type ii"[MeSH Terms]	2,062
2	"pompe disease"[tiab] OR "pompes disease"[tiab] OR "pompe's disease"[tiab]	2,256
3	pompe[ti] OR pompes[ti] OR pompe's[ti]	1,767
4	"glycogen storage disease"[TIAB] AND (t2[TIAB] OR "type 2"[TIAB] OR "type ii"[TIAB] OR "type two"[TIAB])	582
5	"alpha glucosidase deficiency"[tiab]	137
6	"acid maltase deficiency"[tiab]	311
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3,05
8	Enzyme Replacement Therapy[mh]	2,808
9	enzyme replacement therap*[tiab]	6,203
10	enzym* therap*[tiab]	1,286
11	GAA protein, human[nm]	371
12	"recombinant alpha glucosidase"[tiab] OR "recombinant gaa"[tiab]	49
13	Alglucosidase[Title/Abstract] OR avalglucosidase[Title/Abstract] OR cipaglucoisidase[Title/Abstract]	243
14	1-Deoxynojirimycin[mh]	1,549
15	alpha-Glucosidases[mh]	6,672
16	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	15,469
17	#7 AND #16	1,628
18	systematic [sb]	337,586
19	Meta-Analysis[mh] OR meta-analys*[tiab]	335,508
20	#17 AND (#18 OR #19)	26



Cochrane Library

<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Glycogen Storage Disease Type II] explode all trees	63
#2	pompe disease:ti,ab or "pompes disease":ti,ab or "pompe's disease":ti,ab	156
#3	pompe:ti or pompes:ti or pompe's:ti	138
#4	('glycogen storage disease' NEAR/3 (t2 OR "type 2" OR "type ii" OR "type two")):ti,ab	13
#5	((("alpha glucosidase" or "alfa glucosidase" or "α glucosidase" or αglucosidase) NEAR/2 deficiency):ti,ab	14
#6	acid maltase deficiency:ti,ab	3
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 in Cochrane Reviews	2

Primærlitteratur (fuldtekstartikler)

Søgedato: 16.01.2025

EMBASE www.embase.com

ID	Search	Hits
1	'glycogen storage disease type 2'/mj	3530
2	((pompes OR pompe) NEXT/1 disease):ti,ab	3703
3	pompes:ti,ab OR pompe:ti	3342
4	('glycogen storage disease' NEAR/4 (t2 OR 'type 2' OR 'type ii' OR 'type two')):ti,ab	561
5	((('alpha glucosidase' OR 'alfa glucosidase' OR 'α glucosidase') NEAR/3 deficiency):ti,ab	653
6	'acid maltase deficiency':ti,ab	390
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	4943



ID	Search	Hits
8	'enzyme replacement'/mj	3328
9	ert:ti,kw OR 'enzym* replacement therap*':ti OR 'enzym* therap*':ti	4103
10	'recombinant glucan 1,4 alpha glucosidase'/de OR 'gaa protein human'/de OR 'recombinant alpha glucosidase':ti,ab OR 'recombinant alfa glucosidase':ti,ab OR 'recombinant α glucosidase':ti,ab OR 'recombinant gaa':ti,ab	1056
11	'Alglucosidase alfa'/de	577
12	'avalglucosidase alfa'/de	152
13	'cipaglucosidase alfa'/de	63
14	'cipaglucosidase alfa plus miglustat'/de	44
15	ALGLucosidase:ti,ab OR lumizyme*:ti,ab OR myozyme*:ti,ab	659
16	avalglucosidase:ti,ab OR neogaa:ti,ab OR nexviadyme*:ti,ab OR nexviazyme*:ti,ab	130
17	cipaglucosidase:ti,ab,kw OR pombiliti*:ti,ab	46
18	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	6256
19	#7 AND #18	1467
20	mouse:ti OR mice:ti OR murine:ti OR rat:ti OR rats:ti OR rodent:ti OR rodents:ti OR animal:ti OR 'experimental model':ti	2042073
21	('animal'/exp OR 'invertebrate'/exp OR 'animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'animal tissue'/de OR 'animal cell'/de OR 'nonhuman'/de) NOT ('human'/de OR 'normal human'/de OR 'human cell'/de)	8183671
22	books:it OR chapter:it OR 'conference paper':it OR 'conference review':it OR editorial:it OR note:it OR letter:it OR review:it	7362961
23	'case report'/de OR 'case report':ti OR 'systematic review'/de OR review:ti	4188881



ID	Search	Hits
24	#20 OR #21 OR #22 OR #23	18400960
25	#19 NOT #24	878
26	'randomized controlled trial'/exp	863300
27	'controlled clinical trial'/de	444799
28	random*:ti,ab	2155445
29	'randomization'/de	100139
30	placebo:ti,ab	388127
31	crossover:ti,ab OR 'cross over':ti,ab	132231
32	((open NEXT/1 label):ti,ab) OR ((open NEXT/1 study):ti,ab)	125901
33	((doubl* OR singl*) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab	292177
34	'double blind procedure'/de	227524
35	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab	34819
36	'intermethod comparison'/de	312001
37	'comparative study'/de	1117610
38	'comparative effectiveness'/de	153950
39	compar*:ti OR versus:ti OR vs:ti	1423421
40	assign*:ti,ab OR allocat*:ti,ab	742306
41	(arms NEAR/3 (treatment OR study OR both OR between)):ti,ab	54744
42	group:ti,ab OR groups:ti,ab OR grouped:ti,ab	6887297
43	((controlled OR comparative) NEAR/8 (study OR design OR trial)):ab	496282
44	trial:ti	451969



ID	Search	Hits
45	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	10304171
46	#25 AND #45	357
47	'follow up'/de OR 'follow up':ti OR (('follow up' NEAR/1 study):ti,ab)	2354120
48	'long term':ti OR week:ti OR weeks:ti OR yr:ti OR year:ti OR years:ti	993051
49	((extension OR extended) NEAR/4 (period* OR stud* OR trial*)):ti,ab	66435
50	#47 OR #48 OR #49	3128289
51	#25 AND #50	295
52	('neo 1':ti,ab OR neo1:ti,ab) AND #7 OR nct01898364:ti,ab	29
53	('neo ext':ti,ab OR neoext:ti,ab) AND #7 OR nct02032524:ti,ab	22
54	comet:ti,ab AND #7 OR nct02782741:ti,ab	57
55	propel:ti,ab AND #7 OR nct03729362:ti,ab	26
56	nct04138277:ti,ab	3
57	(lots:ti,ab OR 'late onset treatment study':ti,ab) AND #7 OR nct00158600:ti,ab	23
58	nct00455195:ti,ab	6
59	#52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58	122
60	#25 AND #59	109
61	#46 OR #51 OR #60	523
62	'conference abstract'/de OR 'conference abstract':it	5339581
63	#61 NOT #62	207



ID	Search	Hits
64	#61 AND #62 AND [2022-2025]/py	62
65	#61 NOT #62 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	199

PUBMED <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

ID	Search	Hits
1	"pompe disease"[tiab] OR "pompes disease"[tiab] OR "pompe's disease"[tiab]	2,259
2	pompe[ti] OR pompes[ti] OR pompe's[ti]	1,769
3	"glycogen storage disease"[TIAB] AND (t2[TIAB] OR "type 2"[TIAB] OR "type ii"[TIAB] OR "type two"[TIAB])	583
4	"alpha glucosidase deficiency"[tiab]	137
5	"acid maltase deficiency"[tiab]	312
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2,742
7	enzym* replacement therap*[ti] OR enzym* therap*[ti] OR ERT[ti]	2,311
8	"recombinant alpha glucosidase"[tiab] OR "recombinant gaa"[tiab]	49
9	Alglucosidase[Title/Abstract] OR avalglucosidase[Title/Abstract] OR cipaglucoisidase[Title/Abstract]	243
10	#7 OR #8 OR #9	2,518
11	#6 AND #10	475
12	mouse[ti] OR mice[ti] OR rat[ti] OR rats[ti] OR rodent[ti] OR animal[ti] OR model[ti]	2,006,592
13	case report[ti] OR review[ti]	1,090,918
14	#11 NOT (#12 OR #13)	424



ID	Search	Hits
15	random*[tiab] OR placebo [tiab] OR trial [tiab]	2,047,576
16	group[tiab] OR groups[tiab] OR grouped[tiab]	4,926,679
17	compar*[ti] OR versus[ti] OR vs[ti]	1,068,646
18	assign*[tiab] OR allocat*[tiab]	588,798
19	"arms treatment"[Title/Abstract:~2] OR "arms study"[Title/Abstract:~2] OR "arms both"[Title/Abstract:~2] OR "arms between"[Title/Abstract:~2]	27,405
20	"controlled study"[Title/Abstract:~2] OR "comparative study"[Title/Abstract:~2] OR "controlled trial"[Title/Abstract:~2] OR "comparative trial"[Title/Abstract:~2]	454,212
21	follow-up[ti] OR "follow-up study"[Title/Abstract:~1]	153,696
22	long-term[ti] OR week[ti] OR weeks[ti] OR yr[ti] OR year[ti] OR years[ti]	736,1
23	"extension period"[Title/Abstract:~3] OR "extension trial"[Title/Abstract:~3] OR "extension study"[Title/Abstract:~3]	6,916
24	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	7,597,754
25	#14 AND #24	143
26	(neo-1[tiab] AND #6) OR (neo1[tiab] AND #6) OR nct01898364[tiab]	3
27	(neo-ext[tiab] AND #6) OR (neoext[tiab] AND #6) OR nct02032524[tiab]	2
28	(comet[tiab] AND #6) OR nct02782741[tiab]	9
29	(propel[tiab] AND #6) OR nct03729362[tiab]	8
30	nct04138277[tiab]	1
31	((lots[tiab] OR "late onset treatment study"[tiab]) AND #7) OR nct00158600[tiab]	3



ID	Search	Hits
32	nct00455195[tiab]	1
33	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	21
34	#14 AND #33	18
35	(#25 OR #34) not medline[sb]	32
36	"english"[la] OR "danish"[la] OR "swedish"[la] OR "norwegian"[la]	33,553,003
37	#35 AND #36	32

CENTRAL <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Glycogen Storage Disease Type II] explode all trees	63
#2	pompe disease:ti,ab or "pompes disease":ti,ab or "pompe's disease":ti,ab	156
#3	pompe:ti or pompes:ti or pompe's:ti	138
#4	('glycogen storage disease' NEAR/3 (t2 OR "type 2" OR "type ii" OR "type two")):ti,ab	13
#5	((("alpha glucosidase" OR "alfa glucosidase" OR "α glucosidase" OR αglucosidase) NEAR/2 deficiency):ti,ab	14
#6	acid maltase deficiency:ti,ab	3
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	166
#8	ert:ti OR (enzym* next replacement next therap*):ti OR (enzym* next therap*):ti OR "enzyme replacement":kw OR "enzyme replacement therapy":kw	726
#9	recombinant glucan 1,4 alpha glucosidase:kw OR "gaa protein human":kw OR 'recombinant alpha glucosidase':ti,ab OR "recombinant alfa glucosidase":ti,ab OR "recombinant α glucosidase":ti,ab OR "recombinant gaa":ti,ab	35
#10	alglucosidase:ti,ab OR lumizyme*:ti,ab OR myozyme*:ti,ab,kw	104



ID	Search	Hits
#11	avalglucosidase:ti,ab OR neogaa:ti,ab OR nexviadyme*:ti,ab OR nexviazyme*:ti,ab	45
#12	cipaglucosidase:ti,ab,kw OR pombiliti*:ti,ab	18
#13	alpha-Glucosidases:kw OR "1-Deoxynojirimycin":kw	189
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	950
#15	#7 AND #14	126
#16	clinicaltrials gov:so OR NCT:au OR trialsearch:so OR review:ti,pt	552878
#17	#15 NOT #16	102
#18	("conference abstract" or "conference proceeding"):pt	253452
#19	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	49781
#20	annual meeting:ab	10037
#21	#18 OR #19 OR #20	299747
#22	#17 NOT #21	51
#23	#22 in Trials	49

Konferenceabstracts

Søgedato: 19. februar 2025

Søgning for konferenceabstracts blev udført i CENTRAL og EMBASE, og der blev fundet hhv. 22 og 39 kilder.

Der blev fundet 40 konferenceabstracts ved manuel søgning i:

WorldSymposium (*We're Organizing Research on Lysosomal Diseases*) for 2024 og 2025.
Tidsskrift: *Molecular Genetics and Metabolism*

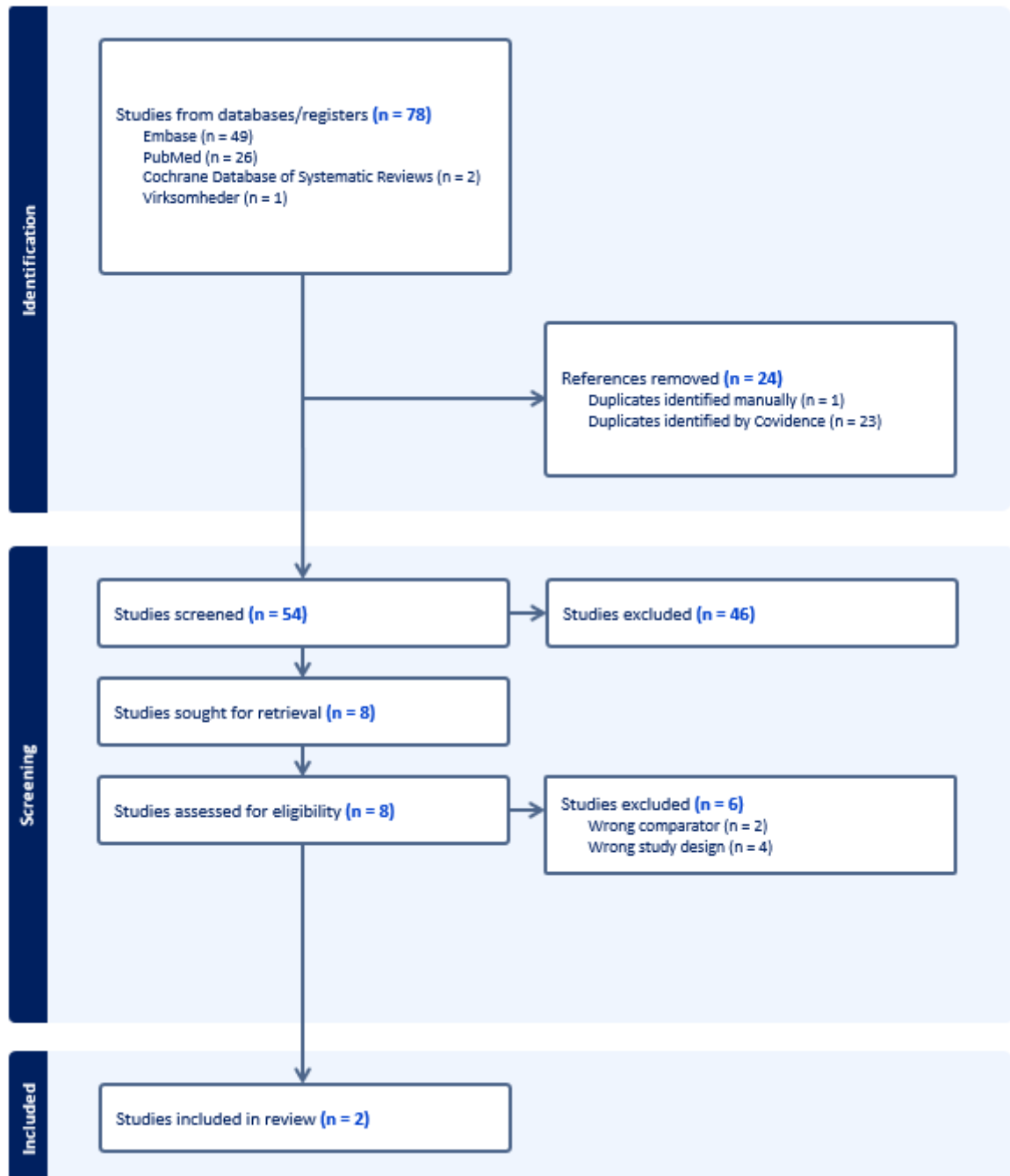
WMS (*World Muscle Society*) for 2024. Tidsskrift: *Neuromuscular Disorders*

SSIEM (*Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*) for 2022, 2023 og 2024.
Tidsskrift: *Journal of Inherited Metabolic Disease*



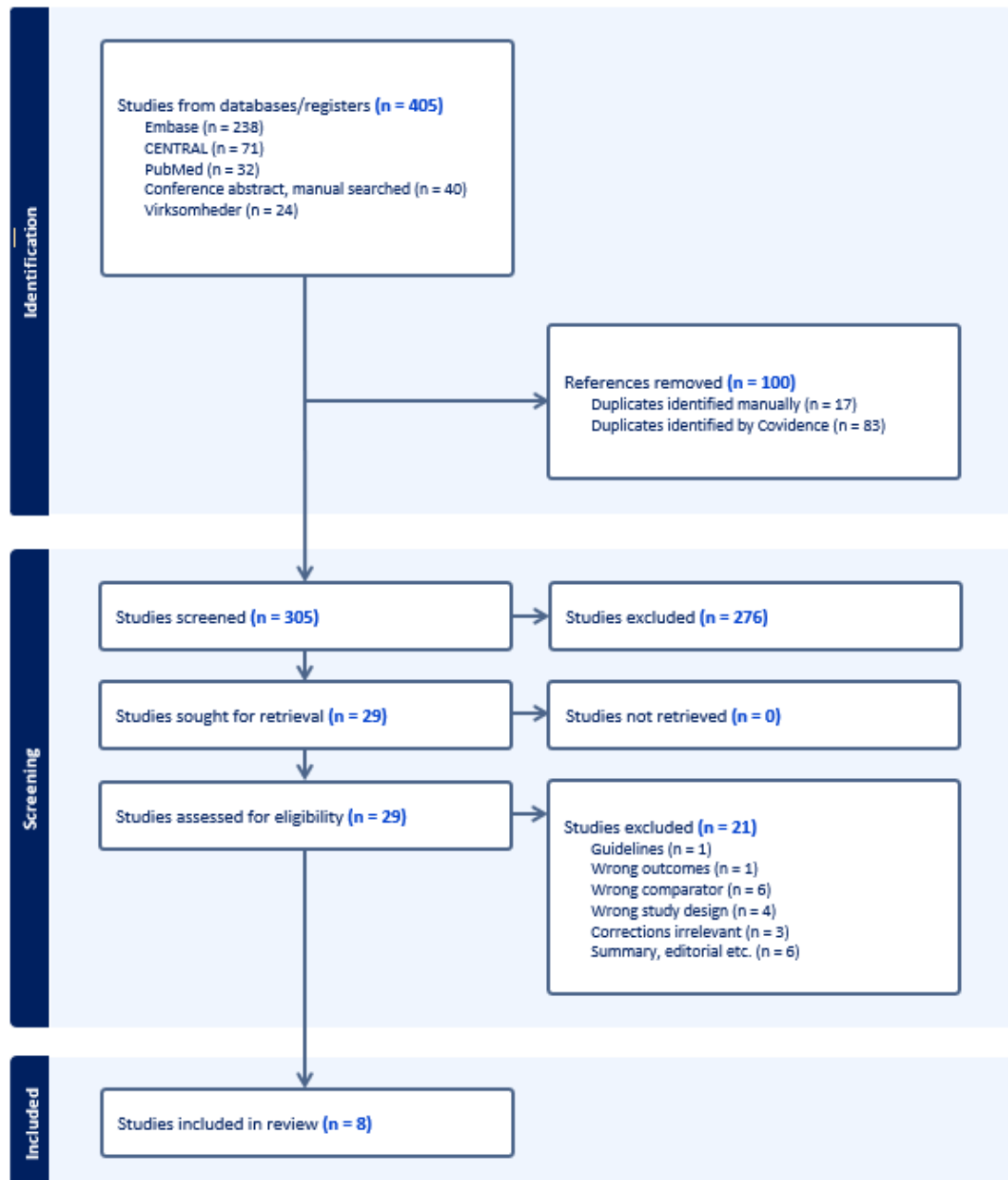
Bilag 2: Prismadiagrammer

Systematiske review





Primær litteratur





Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier

Tabel 9-1. Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studie

Studie	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Primære behandlingsperiode
COMET 2021 [NCT02782741] [11,13]	Avalglucosidase alfa N=51 Gennemsnitlig alder, år (spænd): 46 (16-78) Gennemsnitlig alder ved diagnose, år (spænd) 44,7 (10,8-77,7) Gennemsnitlig alder ved symptomdebut, år (spænd) 32,9 (3,8-66,3) Antal kvinder: 24 (47,1 %) Race: hvide 92%, asiatiske (6%), sorte (2%) Studielokalitet: Europa 31 (61%), Nordamerika 14 (28 %)	Alglucosidase alfa N=41 Gennemsnitlig alder, år (spænd) 50 (20-78) Gennemsnitlig alder ved diagnose, år (spænd) 48,2 (17,1-76,7) Gennemsnitlig alder ved symptomdebut, år (spænd) 37,7 (6,1-73,2) Antal kvinder 24 (49,0 %) Race: hvide 96%, asiatiske (4%) Studielokalitet: Europa 21 (43%), Nordamerika 20 (41 %)	RCT Fase 3 Multicenterstudie	Patienter med LOPD ≥ 3 år som har 2 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.	Primære effektmål: Lungefunktion (FVC% af det forventede fra baseline) Sekundære effektmål: Gangfunktion (6MWT) Sikkerhed. Hebredsrelateret Livskvalitet: EQ-5D-5L, EQ-VAS, SF12	49 uger (dobbelblindet).



Studie	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Primære behandlingsperiode
	Latinamerika 2 (4 %), Asien 4 (8 %) Gennemsnitlig FVC-værdi som andel af normal, % (spænd): 62,5 (32,1-84,8) Gennemsnitlig 6MWT, m (spænd): 399,3 (118-630)	Latinamerika 7 (14%), Asien (2%) Gennemsnitlig FVC-værdi som andel af normal, % (spænd): 61,6 (39,3-85,58) Gennemsnitlig 6MWT, m (spænd): 378,1 (138-592)		Patienter måtte ikke have brug for invasiv vejtrækningshjælp eller være afhængig af kørestol		
COMET OLE 2023 [13]	Avalglucosidase alfa N=51 Gennemsnitlig alder(spænd): 47 (76-79) Gennemsnitlig alder ved diagnose, år (spænd) 47,7 (10,8-77,7) Antal kvinder: 24 (47,1 %) Studielokalitet: Europa 31 (60,8 %), Nordamerika 14 (27,5 %) Latinamerika 2 (3,9 %), Asien 4 (7,8 %)	Alglucosidase alfa→ avalglucosidase alfa N=44 Gennemsnitlig alder(spænd) 50,7 (21-79) Gennemsnitlig alder ved diagnose, år (spænd) 48,2 (17,1-76,7) Antal kvinder 20 (45,5 %) Studielokalitet: Europa 20 (45,5 %), Nordamerika 18 (40,9 %) Latinamerika 5 (11,4 %), Asien 1(2,3 %)	RCT OLE (open-label extended). Efter uge 49 skiftede alle patienter i alglucosidase alfa-armen til avalglucosidase alfa Fase 3	Det samme som i det randomiserede studie COMET.	Primær effektmål: Lungefunktion (FVC% af det forventede fra baseline) Sekundær effektmål: Gangfunktion (6MWT) Sikkerhed Helbredsrelateret livskvalitet	97 uger



Studie	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Primære behandlingsperiode
	Gennemsnitlig FVC-værdi som andel af normal, % (spænd): 65,3 (22-89) Gennemsnitlig 6MWT, m (spænd): 433,4 (131-636)	Gennemsnitlig FVC-værdi som andel af normal, % (spænd): 61,5 (39-84) Gennemsnitlig 6MWT, m (spænd): 384,7 (86-690)				
PROPEL 2021 [NCT03729362] [12,16]	Cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat N=85 Gennemsnitlig alder, år (SD): 47,6 (13,3) Antal kvinder: 49 (58 %) Studielokalitet: Europa 43 (51 %), Nord- eller Sydamerika 26 (31%), Asien 16 (19 %) Race: hvide 87 %, asiatiske (6 %), andre (7 %) Gennemsnitlig siddende FVC-værdi som andel af normal, % (SD): 70,7 (19,6)	Alglucosidase alfa N=37 Gennemsnitlig alder, år (SD): 45,1 (13,3) Antal kvinder: 18 (47 %) Studielokalitet: Europa 12 (32 %), Nord- eller Sydamerika 15 (39 %), Asien 11 (29 %) Race: hvide 79%, asiatiske (13%), andre (8%) Gennemsnitlig siddende FVC-værdi som andel af normal, % (SD): 69,7 (21,5)	RCT Fase 3 Multicenterstudie	Inklusionskriterier: ≥ 18 år og diagnosticeret med LOPD, baseret på nedsat funktion af GAA-enzymet eller mutation i GAA-genet. Nedsat gangfunktion defineret som ≤ 90 % af det forventede niveau hos raske målt ved seks minutters gangtest (6MWT), men være i stand til at gå mindst 75 meter ved to gennemførte test. Lungefunktion defineret som forceret vital kapacitet (FVC) skulle være ≥ 30 % af forventet i forhold til raske.	Primært effektmål: 6MWT ved uge 52 Sekundære effektmål: FVC, % af det forventede ved baseline, Sikkerhed, Helbredsrelateret livskvalitet: EQ-5D-5L, EQ-VAS	52 uger (dobbelblindet)



Studie	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Primære behandlingsperiode
	Gennemsnitlig 6MWT, m (SD): 357,9 (111,8) Gennemsnitlig behandlingstid ERT, år (SD) kun patienter i tidligere ERT 7,5 (3,4) (n=65) Gennemsnitsalder ved opstart af ERT, år (SD) (kun patienter i tidligere ERT) 40,8 (12,7) (n=65)	Gennemsnitlig 6MWT, m (SD): 351,09 (121,3) Gennemsnitlig behandlingstid ERT, år (SD) kun patienter i tidligere ERT 7,1 (3,6) (n=30) Gennemsnitsalder ved opstart af ERT, år (SD) (kun patienter i tidligere ERT) 38,7 (15,1) (n=30)				
PROPEL OLE 2024 [18]	Cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat N=81 Gennemsnitlig alder, år (SD): 48,9 (13,5) Antal kvinder: 48 (59,3 %) Studielokalitet:	Alglucosidase → Cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat N=37 Gennemsnitlig alder, år (SD): 46 (13,5) Antal kvinder: 18 (48,6 %) Studielokalitet:	RCT OLE (open-label extended). Efter uge 52 skiftede alle patienter i alglucosidase alfa-armen til cipaglucosidase+miglustat Fase 3	Det samme som i det randomiserede PROPEL studie	Primære effektmål: 6MWT ved uge 104 Sekundære effektmål: FVC, % af det forventede ved baseline Sikkerhed	104 uger follow-up fra start PROPEL. 52 uger fra start OLE



Studie	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Primære behandlingsperiode
	Europa 42 (51,9 %), Nord- eller Sydamerika 24 (39,6 %), Asien 15 (18,8 %) Gennemsnitlig behandlingslængde ERT, år (SD) kun patienter i tidligere ERT 7,5 (3,4 %)	Europa 12 (32,4 %), Nord- eller Sydamerika 14 (37,8 %), Asien 11 (29,7 %) Gennemsnitlig behandlingslængde ERT, år (SD) kun patienter i tidligere ERT 7,0 (3,7 %)				



Bilag 4: Oversigt over rapporterede bivirkninger i de inkluderede studier

Tabel 9-2. Rapporterede bivirkninger

Studie	COMET (49 uger)		COMET OLE (97 uger)		PROPEL (52 uger)		PROPEL OLE (104 uger)	
Behandling	Avalglucosidase alfa (n = 51)	AlgLucosidase alfa (n = 49)	Avalglucosidase alfa (n = 51)	AlgLucosidase alfa → avalglucosidase alfa (n = 44)	Cipagluco- sidase alfa + miglustat (n = 85)	AlgLucosidase alfa (n = 38)	Cipagluco- sidase alfa+ miglustat (n = 85)	AlgLucosidase alfa → Cipagluco- sidase alfa + miglustat (n = 37)
Rapporterede bi- virkninger i alt n (%)	44 (86 %)	45 (92 %)	50 (98 %)	49 (96,1 %)	81 (95 %)	37 (97 %)	84 (98,8 %)	36 (97,3 %)
Uønskede hændelser der førte til ophør af behandling n (%)	0	4 (8 %)	2 (3,9 %)	3 (6,8 %)	3 (4 %)	1 (3 %)	3 (3,5 %)	2 (2,4 %)
Bivirkninger relateret til infusionen	-	-	20 (39,2 %)	21 (47 %)	21 (25 %)	10 (26 %)	-	-



Studie	COMET (49 uger)		COMET OLE (97 uger)		PROPEL (52 uger)		PROPEL OLE (104 uger)	
Behandling	Avalglucosidase alfa (n = 51)	AlgLucosidase alfa (n = 49)	Avalglucosidase alfa (n = 51)	AlgLucosidase alfa → avalglucosidase alfa (n = 44)	Cipaglucosidase alfa + miglustat (n = 85)	AlgLucosidase alfa (n = 38)	Cipaglucosidase alfa+ miglustat (n = 85)	AlgLucosidase alfa → Cipaglucosidase alfa + miglustat (n = 37)
Fald	7 (14 %)	10 (20 %)	15 (16%)		25 (29 %)	15 (39 %)	-	-
Hovedpine	11 (22 %)	16 (33 %)	31 (33%)		20 (24 %)	9 (24 %)	11 (12,9 %)	4 (10,8 %)
Nasopharyngitis (forkølelse)	12 (24 %)	12 (25 %)	30 (31%)		19 (22 %)	3 (8 %)	-	-
Muskelsmerter (inkl. muskelspasmer)	3 (6 %)	5 (10 %)	13 (14%) 11(12%)		14 (16 %)	5 (13 %)	-	-
Ledsmerter	5 (10 %)	8 (16 %)	28 (29%)		13 (15 %)	5 (13 %)	-	-



Studie	COMET (49 uger)		COMET OLE (97 uger)		PROPEL (52 uger)		PROPEL OLE (104 uger)	
Behandling	Avalglucosidase alfa (n = 51)	AlgLucosidase alfa (n = 49)	Avalglucosidase alfa (n = 51)	AlgLucosidase alfa → avalglucosidase alfa (n = 44)	Cipaglucosidase alfa + miglustat (n = 85)	AlgLucosidase alfa (n = 38)	Cipaglucosidase alfa+ miglustat (n = 85)	AlgLucosidase alfa → Cipaglucosidase alfa + miglustat (n = 37)
Urinvejsinfektion	3 (6 %)	3 (6 %)	11 (12%)-		12 (14 %)	2 (5 %)	-	-
Diarré	6 (12 %)	8 (16 %)	23 (24%)		11 (13 %)	4 (11 %)	7 (8,2 %)	2 (5,4 %)
Smerter i ekstremiteterne	8 (16 %)	7 (14 %)	17(18%)		11 (13 %)	2 (5 %)	-	-
Kvalme	6 (12 %)	7 (14 %)	22 (23%)		10 (12 %)	8 (21 %)	5 (5,9 %)	2 (5,9 %)
Muskelskæletlidelser	5 (10 %)	7 (14 %)	-		10 (12 %)	2 (5 %)	-	-
Rygsmærter	12 (24 %)	5 (10 %)	27 (28%)		9 (11 %)	7 (18 %)	-	-



Studie	COMET (49 uger)		COMET OLE (97 uger)		PROPEL (52 uger)		PROPEL OLE (104 uger)	
Behandling	Avalglucosidase alfa (n = 51)	AlgLucosidase alfa (n = 49)	Avalglucosidase alfa (n = 51)	AlgLucosidase alfa → avalglucosidase alfa (n = 44)	Cipaglucosidase alfa + miglustat (n = 85)	AlgLucosidase alfa (n = 38)	Cipaglucosidase alfa+ miglustat (n = 85)	AlgLucosidase alfa → Cipaglucosidase alfa + miglustat (n = 37)
Træthed	9 (18 %)	7 (14 %)	18 (19%)		8 (9 %)	7 (18 %)	5 (5,9 %)	2 (5,4 %)
Tandsmerter	-	-	-		10 (12 %)	2 (5 %)	-	-
Øvre luftvejsinfektion	4 (8 %)	7 (14 %)	12 (13%)		-	-	-	-
Opkastning	4 (8 %)	3 (6 %)	12 (13%)		-	-	-	-
Erythema (rødme i huden)	3 (6 %)	3 (6 %)	-		-	-	-	-



Studie	COMET (49 uger)		COMET OLE (97 uger)		PROPEL (52 uger)		PROPEL OLE (104 uger)	
Behandling	Avalglucosidase alfa (n = 51)	AlgLucosidase alfa (n = 49)	Avalglucosidase alfa (n = 51)	AlgLucosidase alfa → avalglucosidase alfa (n = 44)	Cipaglucosidase alfa + miglustat (n = 85)	AlgLucosidase alfa (n = 38)	Cipaglucosidase alfa+ miglustat (n = 85)	AlgLucosidase alfa → Cipaglucosidase alfa + miglustat (n = 37)
Influenza-lignende symptomer	3 (6 %)	1 (2 %)	-	-	-	-	6 (7,1 %)	2 (5,4 %)
Brystsmerter (ikke hjerte relateret)	3 (6 %)	0	-	-	-	-	-	-
Prikken eller følelsesløshed i hud	3 (6 %)	2 (4 %)	-	-	-	-	-	-
Væskeophobning i nedre lemmer	3 (6 %)	3 (6 %)	-	-	-	-	-	-
Nældefeber	3 (6 %)	1 (2 %)	-	-	-	-	2 (2,4 %)	3 (8,1 %)



Studie	COMET (49 uger)		COMET OLE (97 uger)		PROPEL (52 uger)		PROPEL OLE (104 uger)	
Behandling	Avalglucosidase alfa (n = 51)	AlgLucosidase alfa (n = 49)	Avalglucosidase alfa (n = 51)	Algucosidase alfa → avalglucosidase alfa (n = 44)	Cipagluco-sidase alfa + miglustat (n = 85)	Algucosidase alfa (n = 38)	Cipagluco-sidase alfa+ miglustat (n = 85)	Algucosidase alfa → Cipagluco-sidase alfa + miglustat (n = 37)
Dyspepsi (fordøjelsesbesvær)	3 (6 %)	3 (6 %)	-	-	-	-	2 (2,4 %)	1 (1,7 %)
Oppustet mave og/eller mavesmerter	3 (3,5 %)	2 (5,4 %)	-	-	-	-	-	-
Åndenød	3 (6 %)	4 (8 %)	-	-	-	-	-	-
Blå mærker	5 (10 %)	4 (8 %)	10 (10%)	-	-	-	-	-
Svimmelhed	5 (10 %)	4 (8 %)	11 (12%)	-	-	-	4 (4,7 %)	0



Studie	COMET (49 uger)		COMET OLE (97 uger)		PROPEL (52 uger)		PROPEL OLE (104 uger)	
Behandling	Avalglucosidase alfa (n = 51)	AlgLucosidase alfa (n = 49)	Avalglucosidase alfa (n = 51)	AlgLucosidase alfa → avalglucosidase alfa (n = 44)	Cipaglucosidase alfa + miglustat (n = 85)	AlgLucosidase alfa (n = 38)	Cipaglucosidase alfa+ miglustat (n = 85)	AlgLucosidase alfa → Cipaglucosidase alfa + miglustat (n = 37)
Hudkløe	4 (8 %)	4 (8 %)	13 (14%)		-	-	3 (3,5 %)	1 (2,7 %)
Influenza	9 (18 %)	2 (4 %)	16 (17%)		-	-	-	-
Feber	-	-	11 (12%)		-	-	-	-
Kulderystninger			10 (11%)					



Bilag 5: Resultater fra helbredsrelateret livskvalitet

Tabel 9-3. Resultater for livskvalitetseffektmålet EQ-5D-5L

Studie N	Sammenligning	Definition af effektmål Ændring fra baseline (Opfølgningstid)	Estimat, (SD)	Forskel LSMD (95 % CI)
COMET N=51/49 [13]	AVAL vs. ALGLU	EQ- 5D-5L (49 uger)		0,03 (-0,0;0,1)
PROPEL N=85/37 ERT-naive og -erfarne	CIPA +MIG vs. ALGU	EQ- 5D-5L (52 uger)	0,74 (0,16) vs. 0,75 (0,18)	0.01 (- 0,06;0,08)*
ERT erfarne N=65/30 [12]		(52 uger)		0,0006 p=0,99

LSMD = least-square mean difference, SD standard deviation.

*[Medicinrådets vurderingsrapport](#)

Tabel 9-4. Resultater for livskvalitetseffektmålet EQ-VAS – 49 ugers opfølgning

Studie N	Sammenligning	Definition af effektmål Ændring fra baseline (Opfølgningstid)	Estimat (SD)	Forskel LSMD (95 % CI)/ p-værdi
COMET N=51/49 [13]	AVAL vs. ALGLU	EQ- 5D-5L – Bevægelighed	-0,47 (0,11) vs. -0,15 (0,11)	-0,31 (-0,49;0,10)
		EQ- 5D-5L – Egenomsorg	-0,13 (0,10) vs. 0,06 (0,11)	-0,19 (-0,49;0,10)
		EQ- 5D-5L – Dagligdagsaktivitet	-0,30 (0,11) vs. -0,07 (0,12)	-0,23 (-0,55;0,08)



Studie N	Sammenligning	Definition af effektmål Ændring fra baseline (Opfølgningstid)	Estimat (SD)	Forskel LSMD (95 % CI)/ p-værdi		
		EQ- 5D-5L – Smerte og ubehag	-0,27 (0,11) vs. -0,29 (0,12)	0,02 (-0,32;0,35)		
		EQ- 5D-5L – Angst/depression	-0,36 (0,09) vs. -0,33 (0,09)			
		(49 uger)				
		COMET OLE N=51/44 [14]	AVAL vs. ALGLU → AVAL		EQ- 5D-5L – Mobilitet -0,41 vs. -0,5	
					EQ- 5D-5L – Egenomsorg -0,02 vs. -0,05	
		EQ- 5D-5L – Dagligdagsaktivitet -0,32 vs. 0				
		EQ- 5D-5L – Smerte og ubehag -0,3 vs. -0,19				
		EQ- 5D-5L – Angst/depression -0,2 vs. -0,19				
		(97 uger)				
PROPEL	CIPA+MIG	EQ- 5D-5L – Mobilitet		0,313, p=0,39		



Studie N	Sammenligning	Definition af effektmål Ændring fra baseline (Opfølgningstid)	Estimat (SD)	Forskel LSMD (95 % CI)/ p-værdi
ERT-erfarne N=65/30 [12]	vs. ALGU	EQ- 5D-5L – Egenomsorg		-0,108, p = 0,52
		EQ- 5D-5L – Dagligdagsaktivitet		0,059, p = 0,72
		EQ- 5D-5L – Smerte og ubehag		-0,18, p = 0,30
		EQ- 5D-5L – Angst/depression		-0,018, p = 0,90
(52 uger)				

LSMD = least-square mean difference, SE = standard error, SD standard deviation.

Tabel 9-5. Resultater for livskvalitetseffektmålet EQ-VAS – 49 ugers opfølgning

Studie N	Sammenligning	Definition af effektmål Ændring fra baseline Opfølgning	Estimat, LSMD (SE)/ andel patienter%	Forskel LSMD (95 % CI)
COMET N=51/49 [13]	AVAL vs. ALGLU	EQ- VAS (49 uger)	7,49 (1,99)	5,29 (-0,55;11,12)
			vs. 2,20 (2,14)	
COMET OLE N=51/44 [14]	AVAL vs. ALGLU → AVAL	EQ- VAS (97 uger)	5,5 vs. 6,7 Mean	-1,2
PROPEL N=85/37 ERT erfarne og -naive [17]	CIPA+MIG vs. ALGLU	EQ-VAS	Mean (SE) 0,05 (1,54) vs. 3,87 (2,36)	-3,82 (-0,51;1,87) p = 0,187 MD
PROPEL ERT erfarne N=65/30 [12]	CIPA+MIG vs. ALGLU	EQ- VAS (52 uger)		-1,007 (P=0,76)

LSMD = least-square mean difference, SE = standard error, SD standard deviation.



Tabel 9-6. Resultater for livskvalitetseffektmålet SF-12

Studie N	Sammenligning	Definition af effektmål Ændring fra baseline (Opfølgning)	Estimat, LSMD (SE)	Forskel LSMD (95 % CI)
COMET N=51/49 [13]	AVAL vs. ALGLU	SF-12 MCS Mental komponent	2,88 (1,22)	
		(49 uger)	vs. 0,76 (1,32)	2,12 (-1,46;5,69)
	AVAL vs. ALGLU	SF 12 PCS Fysisk komponent	2,37 (0,99)	0,77 (-2,13;3,67)
		(49 uger)	vs. 1,60 (1,07)	
COMET OLE N=51/44 [14]	AVAL vs. ALGLU → AVAL	SF-12 Mental komponent	1,62 (1,27)	
		(97 uger)	vs. 2,47 (1,32)	-0,85
		SF 12 Fysisk komponent	3,24 (0,98)	1,11
		(97 uger)	vs. 2,13 (1,03)	

LSMD = least-square mean difference, SE = standard error.



Bilag 6: AMSTAR-vurdering

Systematiske litteraturgennemgange

Domain/reference	Dalmia et al 2023	Shohet et al 2024
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes	No
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	No
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes	No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Partial Yes	Partial yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes	No
11. If meta-analysis/NMA was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	No meta-analysis conducted	No
12. If meta-analysis/NMA was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	No meta-analysis conducted	No



Domain/reference	Dalmia et al 2023	Shohet et al 2024
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	Yes	Yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Heterogeneity assesment was not applicable	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	No meta-analysis conducted	No
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes
Level of confidence in results	High	Critically low
Critical domains no.: 2, 4, 7, 9, 11, 13 og 15 Non-critical domains no.: 1, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 og 16		

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk