

Opsummering
af 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.

Medicinrådets opsummering (dette dokument) baseres på den senest opdaterede evidensgennemgang. Heri indgår den samlede kliniske vurdering af lægemidlerne samt det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.



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	216115
Versionsnummer	1.0



Om opsummeringen

Denne opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til Pompes sygdom belyser følgende:

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

Evidensgennemgangen er udarbejdet, fordi Medicinrådet den 24. januar 2024 besluttede at udarbejde en behandlingsvejledning vedr. lægemidler for Pompes sygdom for at skabe priskonkurrence på området for enzymerstatningsterapier (ERT).

Opsummeringen er baseret på følgende dokument:

- Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til Pompes sygdom, version 1.0

Dokumentet er tilgængeligt via Medicinrådets hjemmeside: [Pompes sygdom](#)

Om Pompes sygdom og lægemidler til sygdomsområdet

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 aflejring 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. Uden behandling er levetiden markant nedsat, og den hyppigste dødsårsag er akut lungesvigt.

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.

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

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

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



LOPD, da sygdommen er meget sjælden. Medicinrådet anslår, at 0-1 patienter årligt bliver diagnosticeret med LOPD i Danmark.

Der findes ingen kurativ behandling mod Pompes sygdom. Enzymerstatningsterapi (ERT) er den nuværende behandling, og der er tre behandlinger på markedet; alglucosidase alfa, avalglucosidase alfa og cipagluco­sidase alfa. Den sidste gives i kombination med miglustat, som er en enzy­mstabilisator.

Målet med behandlingen er at forsinke sygdommens progression samt at afhjælpe symptomer. Behandlingen er som udgangspunkt livslang.

Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler

Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler er baseret på en samlet gennemgang af lægemid­lernes effekt og sikkerhed og andre overvejelser om valg mellem lægemid­lerne.

Patienter med Pompes sygdom

Medicinrådet vurderer, jf. Tabel 1, at der for de tre lægemidler angivet under "anvend" ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på deres effekt og sikkerhed, og de er derfor betragtet som ligestillede som mulige førstevalgspræparater til behandling af patienter med Pompes sygdom.

Efterlevelsescprocenten er sat til 90 %, da fagudvalgets kliniske eksperter vurderer, at der er marginal forskel på virkningsprofil og administrationsveje for de tre lægemidler. Den eneste forskel i administrationen er, at cipagluco­sidase alfa gives i kombination med miglustat, som er en peroral behandling.

Tabel 1. Medicinrådets indplacering af lægemidler til Pompes sygdom

	Lægemiddel	Adminstration, dosis og behandlingsvarighed
Anvend til 90 % af populationen*	Alglucosidase alfa	I.v. 20 mg/kg hver 2. uge
	Avalglucosidase alfa	I.v. 20 mg/kg hver 2. uge
	Cipagluco­sidase alfa i kombination med miglustat	Cipagluco­sidase alfa: I.v. 20 mg/kg hver 2. uge Miglustat: P.o. 195 mg til patienter med vægt ≥ 40 < 50 kg eller 260 mg til patienter med vægt ≥ 50 kg tages én time før infusion

* Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.



Baggrund for den samlede vurdering af lægemidler

Evidensgrundlaget

Datagrundlaget omfatter kun få direkte sammenlignelige data. Vurderingen er derfor baseret på en kvalitativ sammenligning af effektmålene oplyst i to randomiserede studier og deres opfølgingsstudier samt resultater fra en systematisk litteraturgennemgang og en systematisk litteraturgennemgang med netværksmetaanalyse (NMA).

For de to randomiserede studier vurderes risikoen for bias at være lav. For den ene systematiske litteraturgennemgang er tiltroen til evidensen høj, og for den anden systematiske litteraturgennemgang med NMA er tiltroen til evidensen kritisk lav. Resultaterne herfra skal derfor tages med betydeligt forbehold. Samlet vurderes evidensens kvalitet at være af høj til moderat kvalitet.

Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne

De kritiske effektmål, som har været inddraget i vurderingen af lægemidlerne, og som har vægtet højest i vurdering, er ændring i gangtest og lungefunktion. Øvrige effektmål, som også har været inddraget i vurderingen af lægemidlerne, er bivirkninger og helbredsrelateret livskvalitet. Der var ingen data for det kritiske effektmål overlevelse.

Der er ikke dokumenteret væsentlige forskelle mellem lægemidlerne, og Medicinrådet vurderer samlet set, at effekt og sikkerhed er sammenlignelig mellem alglucosidase alfa, avaglucosidase alfa og cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat.

Andre overvejelser

For en detaljeret beskrivelse se afsnit 4.3 *Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler* i [evidensgennemgangen](#).

Kriterier for anvendelse og øvrige forhold

I Danmark følges Pompes-patienter 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. En del af kriterierne er de samme på de danske afdelinger, men de følger ikke EPOC's retningslinjer systematisk.

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 af 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.

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).

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.

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.

Monitorering af behandling

Sygdomsudviklingen monitoreres ved halvårlige kliniske kontroller, som suppleres med målinger af muskelfunktion og lungefunktion samt 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 én 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.

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.

Nedsat hjerte- og/eller lungefunktion

Patienter med nedsat hjerte- og/eller lungefunktion kan have risiko for alvorlig forværring af deres hjerte- eller lungefunktion under infusion af enzymerstatningsterapi.

Graviditet

Kliniske data for anvendelse af ERT under graviditet er begrænsede. Dyreforsøg for alglucosidase alfa, cipaglucoosidase og miglustat har påvist reproduktionstoksicitet. I dansk klinisk praksis pauseres ERT under graviditet.



Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler i kategorien "anvend".

Perioden for sammenligningen er fastlagt til 2 års behandling (730,5 dage). Tidsperioden er valgt, da behandlingen som udgangspunkt er livslang, og da perioden omfatter omkostninger forbundet med opstart og vedligeholdelse af behandling.

I produktresuméet for miglustat er angivet en lavere dosering for patienter, som vejer mellem 40 og 50 kg. Da miglustat kun har indikation til voksne, vurderer fagudvalget, at alle danske patienter vejer over 50 kg og derfor indgår kun den høje dosering i det kliniske sammenligningsgrundlag.

Ved Pompes sygdom mister man muskelmasse, og fagudvalget vurderer, at patienternes gennemsnitsvægt er 70 kg.

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Tabel 2 nedenfor.

Tabel 2. Klinisk sammenligningsgrundlag for patienter med Pompes sygdom. Sammenligningsperioden er 2 år.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis*	Samlet mængde
Alglucosidase alfa	I.v. 20 mg/kg hver 2. uge	1.461 htgl. à 50 mg I alt 73.500 mg
Avalglucosidase alfa	I.v. 20 mg/kg hver 2. uge	730,5 htgl. à 100 mg I alt 73.500 mg
Cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat	Cipaglucosidase alfa: I.v. 20 mg/kg hver 2. uge Miglustat: p.o. 260 mg (4 kapsler) til patienter med vægt ≥ 50 kg tages én time før infusion	695,7 htgl. à 105 mg I alt 73.500 mg 208,7 kapsler à 65 mg I alt 13.566 mg

*Gennemsnitsvægt for en patient er 70 kg.
htgl.: hætteglas; i.v.: intravenøst; p.o.: peroralt.

Omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation

På baggrund af det kliniske sammenligningsgrundlag udarbejder Medicinrådet en omkostningsanalyse, der belyser de behandlingsrelaterede omkostninger mellem de ligestillede lægemidler. Omkostningsanalysen udgør grundlaget for lægemiddelrekommandationen, hvor de ligestillede lægemidler rangeres efter totalomkostninger (behandlingsrelaterede omkostninger + lægemiddelomkostninger). I omkostningsanalysen estimerer Medicinrådet også omkostningerne ved skift af behandling.



Vurderer Medicinrådet, at totalomkostningerne for et lægemiddel er uforholdsmæssigt høje, kan Medicinrådet beslutte, at lægemidlet ikke skal være anbefalet og dermed ikke indgå i lægemiddelrekommandationen. Medicinrådet kan også undlade at udarbejde en lægemiddelrekommandation, hvis prisniveauet for et sygdomsområde generelt er for højt.

Versionslog

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

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk