

# Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til Pompes sygdom

# Prio



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- *Rådet* indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- *Sekretariatet* er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- *Fagudvalgene* består blandt andet af læger, farmakologer og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.

## Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde. Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. lige gode til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling
- hvilke kriterier der er for stop af behandling.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: Protokol, evidensgennemgang, opsummering, omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

I *Medicinrådets protokol* (dette dokument) beskrives formål med behandlingsvejledningen, herunder relevante metoder til besvarelse af de kliniske spørgsmål. Ud over de kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

For yderligere information se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde (behandlingsvejledning)*. Du finder denne på [Medicinrådets hjemmeside](#).



## Dokumentoplysninger

**Godkendelsesdato** 26. september 2024

**Dokumentnummer** 198596

**Versionsnummer** 1.0

© Medicinrådet, 2024  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 26. september 2024



# Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser .....	4
<b>1. Baggrund .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Introduktion .....</b>	<b>5</b>
2.1 Pompes sygdom .....	5
2.2 Behandling af Pompes sygdom .....	6
2.3 Lægemidlerne .....	7
<b>3. Medicinrådets kliniske spørgsmål .....</b>	<b>7</b>
3.1 Kliniske spørgsmål .....	8
3.1.1 Klinisk spørgsmål 1 .....	8
3.2 Valg af effektmål .....	8
3.2.1 Kritiske effektmål .....	9
3.2.2 Vigtige effektmål .....	10
<b>4. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....</b>	<b>11</b>
4.1 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier .....	11
4.2 Virksomhedsbidrag .....	11
4.3 Udvalgelse af litteratur .....	12
<b>5. Databehandling og analyse .....</b>	<b>12</b>
<b>6. Kvalitetsvurdering .....</b>	<b>12</b>
<b>7. Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler .....</b>	<b>13</b>
7.1.1 Patientværdier og præferencer .....	13
7.1.2 Administrationsform og frekvens .....	13
<b>8. Øvrige forhold vedrørende behandlingen .....</b>	<b>13</b>
8.1 Kriterier for opstart, skift og seponering .....	13
8.2 Monitorering af behandling .....	14
<b>9. Klinisk sammenligningsgrundlag .....</b>	<b>14</b>
<b>10. Referencer .....</b>	<b>15</b>
<b>11. Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>17</b>
<b>12. Versionslog .....</b>	<b>19</b>



# Begreber og forkortelser

<b>6MWT:</b>	6-minutters gangtest
<b>ERT:</b>	Enzymerstatningsterapi
<b>FVC:</b>	Forceret vitalkapacitet (lungefunktion)
<b>GAA:</b>	Genet, der koder for enzymet sur alfa-glukosidase
<b>IOPD:</b>	Klassisk Pompes sygdom ( <i>infantile-onset pompe disease</i> )
<b>LOPD:</b>	Sent debuterende Pompes sygdom ( <i>late-onset pompe disease</i> )
<b>OS:</b>	<i>Overall survival</i> (samlet overlevelse)
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>RCT:</b>	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:

- Lægemedelforbruget 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 form for muskelsvind. Det 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. Det fører til nedsat muskeltkraft, 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 vil indgå i protokollen.

#### **LOPD**

Symptomdebut for patienter med LOPD sker mediant 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, søvnapnø, 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 at man i dag er blevet bedre til at forebygge dødsfald relateret til lungeinfektioner.

Et studie fra 2011 har for 23 afdøde voksne patienter med median diagnosetidspunkt 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. 17 voksne 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. I de kommende år anslår Medicinrådet, at 0-1 patient 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. De fleste patienter behandles med alglucosidase alfa (Myozyme). Herudover har Medicinrådet vurderet avalglucosidase alfa (Nexviadyme) og cipaglucosidase alfa (Pombiliti) i kombination med miglustat (Opfolda), men ingen af dem er blevet anbefalet grundet det høje prisniveau.

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 Lægemidlerne

Behandlingsvejledningen vil omfatte de tre ERT'er, alglucosidase alfa, avalglucosidase alfa samt cipaglugosidase alfa i kombination med enzymstabilisatoren miglustat (se Tabel 1). Miglustat er en tablet, som skal tages én time før opstart af cipaglugosidase alfa-infusionen, og patienten skal faste 2 timer før og efter indtag af miglustat.

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

ATC-kode	Lægemiddel (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	Cipaglugosidase alfa (Pombiliti) i kombination med miglustat (Opfolda)	Voksne patienter med sent debuterende Pompes sygdom (LOPD)	Cipaglugosidase 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 $\geq 50$ kg tages én time før infusion (p.o.)

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

## 3. Medicinrådets 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), af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.





## 3.1 Kliniske spørgsmål

### 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 afsnit 3.2.

## 3.2 Valg af effektmål

Medicinrådet vurderer, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 2.

I evidensgennemgangen adresserer Medicinrådet hvert effektmål, men det er først i den samlede vurdering på tværs af effektmål og andre forhold, at der tages stilling til, om lægemidlerne kan ligestilles.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) benyttes, når interventioner sammenlignes direkte eller indirekte. MKRF er defineret som den mindste *absolutte* forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet.

Ved sammenligning af interventioner adresseres først den *relative* forskel mellem interventionerne for de enkelte effektmål. Hvis der er tale om en statistisk signifikant forskel mellem to interventioner, anvendes de beregnede *absolutte* forskelle til at vurdere, om forskellen mellem interventionerne er af en størrelsesorden, der er klinisk relevant. Hvis alle værdier i konfidensintervallet, inkl. punktestimatet, overstiger MKRF, er der tale om en klinisk relevant forskel. Hvis punktestimatet – men ikke alle værdier i konfidensintervallet – overstiger MKRF, er det mere usikkert, om forskellen kan betragtes som klinisk relevant. I tilfælde, hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.



**Tabel 2. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed (kritisk eller vigtig), 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	3 %-point % af forventede
Samlet overlevelse	Kritisk	-	-
Livskvalitet	Vigtig	Kvalitativ gennemgang af livskvalitet	
Bivirkninger	Vigtig	Andel patienter, som ophører behandling pga. bivirkninger	10 %-point
		Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser og bivirkninger, herunder langtidsbivirkninger	

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

### 3.2.1 Kritiske effektmål

#### 6-minutters gangtest (6MWT)

6MWT har til formål at evaluere en patients generelle fysiske tilstand ved at måle, hvor mange meter patienten kan gå på 6 minutter. Hos patienter med Pompes sygdom sker der en progressiv forværring af evnen til at gå [3]. Det er et vigtigt behandlingsmål at bevare evnen til gå, fordi dette har betydning for patienternes livskvalitet. 6MWT bruges derfor klinisk til at følge sygdomsudviklingen og udviklingen i sygdomsbyrde hos patienterne. Flere undersøgelser – primært af Duchennes muskeldystrofi – har vist, at en ændring i gangdistance på mere end 30 meter er korreleret til langtidseffekt [9]. Medicinrådet vurderer, at 6MWT, målt som gennemsnitlig ændring fra baseline, skal indgå som et kritisk effektmål med en MKRF på 30 meter.

#### Lungefunktion – forceret vitalkapacitet (FVC)

FVC bruges til at følge sygdomsudviklingen, da forværring i lungefunktion er forbundet med reduceret livskvalitet og overlevelse hos patienter med LOPD [1,10]. Dermed er effektmålet et surrogatmål, der indirekte fortæller noget om patienternes prognose. Der er usikkerhed om den mindste klinisk relevante forskel, men et nyere studie fra 2024 estimerer, at MKRF bør være mellem 2,47 og 4,83 %-point efter ét års behandling [11]. En upubliceret undersøgelse, der ligeledes estimerer MKRF, foreslår en forskel på 2 %-point [12]. Lægemedelvirkningens, som ansøgte for cipaglucoisidase alfa, angav selv værdier under -3 % som en forværring og 3 % som en forbedring, mens intervallet derimellem betegnes som en stabilisering [13]. Flere studier – også af Pompes sygdom – finder meget varierende resultater for, hvordan størrelsen af FVC er korreleret til livskvalitet [9]. Medicinrådet vurderer, at FVC, målt som gennemsnitlig ændring fra



baseline i procent af forventede, skal indgå som et kritisk effektmål med en MKRF på 3 %-point.

### **Samlet overlevelse**

Det er i udgangspunktet altid relevant at belyse, om lægemidler forlænger patienternes overlevelse, og samlet overlevelse (*overall survival – OS*) anses altid for at være et *kritisk* effektmål. Det er tidligere vist, at den hyppigste dødsårsag blandt Pompes-patienter er akut lungesvigt [1]. Levetiden med LOPD afhænger af, hvornår sygdommen opstår, og hvor hurtigt symptomerne forværres. Jo senere sygdommen opstår, desto langsommere er dens progression typisk, og desto længere er patientens forventede levetid [8]. Medicinrådet forventer ikke, at de inkluderede kliniske studier vil bidrage med data om effektmålet. Data vedrørende OS vil dog blive inkluderet, analyseret og rapporteret i et format, der svarer til datakvaliteten, men da der ikke forventes data, fastsættes ingen MKRF.

### **3.2.2 Vigtige effektmål**

#### **Livskvalitet**

Patienter med LOPD vil have en hverdag, der i varierende grad kan være påvirket af sygdommen. Som nævnt tidligere vil patienter med ekstrem mental og fysisk udmattelse (fatigue), stærkt nedsat bevægelighed eller afhængighed af åndedrætsstøtte have en generelt markant reduceret helbredsrelateret livskvalitet [6,7]. Ved at inkludere livskvalitet som et vigtigt effektmål, hvor der laves en kvalitativ gennemgang, vil forskellige skalaer kunne indgå i vurdering af behandlingernes indbyrdes effektforhold. Dette gøres for at have et så stort datagrundlag som muligt på et område, hvor det er kendt på forhånd, at omfanget af litteratur er begrænset.

#### **Bivirkninger**

Bivirkninger kan have betydning for den enkelte patients livskvalitet og kan føre til ophør af behandling. Da Pompes sygdom er en kronisk sygdom, og behandling med ERT er livslang, vurderer Medicinrådet, at bivirkninger skal inkluderes som et vigtigt effektmål opgjort som andel patienter, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger. Det skal ses som et samlet kvantitativt udtryk for den oplevede 'bivirkningsbyrde' for patienten.

Derudover vil der blive lavet en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser og bivirkninger, herunder alvorlige uønskede hændelser og langtidsbivirkninger. Bivirkningsprofilerne for de inkluderede lægemidler vil blive beskrevet med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af bivirkninger. Til dette vil opfølgingsstudier og EMAs rapporter blive anvendt.



## 4. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Medicinerådet vil tage udgangspunkt i den litteratur, der indgår i Medicinerådets vurderingsrapporter for [avalglucosidase alfa](#) og [cipaglucosidase alfa](#), samt eventuelle virksomhedsbidrag. Derudover er det de kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICO's), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen. Medicinerådet undersøger, om der foreligger opdaterede resultater, fx vedrørende langtidsbivirkninger fra allerede kendte studier.

### 4.1 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Medicinerådet vil i litteratursøgningen søge efter oversigts- og primærartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	
Primærartikler		X	X	X

Medicinerådet inkluderer lægemidlernes generiske navne i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (fx Medical Subject Headings, MeSH), inkluderer Medicinerådet disse i søgningen, ligesom Medicinerådet tager højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

Hvis Medicinerådet finder en eller flere metaanalyser, som ud fra Medicinerådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt, indeholder brugbare, opdaterede effektestimater eller de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, benytter Medicinerådet denne/disse.

### 4.2 Virksomhedsbidrag

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data, jf. [Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#). Medicinerådet kan overveje at inddrage dette data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og data kan styrke evidensgrundlaget markant.



### 4.3 Udvalgelse af litteratur

Medicinerådet vil inkludere følgende publikationstyper, der afrapporterer data i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål:

- Systematisk udførte metaanalyser
- Randomiserede kontrollerede studier
- Komparative non-RCT
- Abstracts og tilhørende konferencepræsentationer

Medicinerådet vil ekskludere følgende publikationstyper:

- Sundhedsøkonomiske analyser
- Ikke-systematiske (narrative) reviews
- Editorials og letters mv.
- Single-arm-studier
- Observationelle studier.

## 5. Databehandling og analyse

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinerådet udarbejde en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan Medicinerådet syntetisere data indirekte (eventuelt i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), vil data blive syntetiseret narrativt.

[Databehandling og analyse i behandlingsvejledninger](#) er beskrevet mere detaljeret på Medicinerådets hjemmeside.

## 6. Kvalitetsvurdering

Medicinerådet foretager en kvalitetsvurdering af de randomiserede studier, hvor estimerne indgår til at besvare det kliniske spørgsmål, jf. afsnit 3. To personer vil udarbejde en vurdering af risk of bias for de inkluderede studier ved hjælp af [Cochrane Risk of bias tool 2.0](#). Herefter vil de sammen lave en endelig vurdering af risk of bias ved konsensus.



## 7. Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som Medicinrådet vurderer har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil tage i betragtning i den kliniske ligestilling mellem lægemidlerne.

### 7.1.1 Patientværdier og præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for sygdomsområdet.

Medicinrådet vurderer, at evidensen inden for dette område er sparsom, og søger ikke efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer. Medicinrådet inddrager i stedet viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget.

### 7.1.2 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 cipaglucoxidase alfa gives i kombination med miglustat, som er en peroral behandling. Denne forskel vurderes dog ikke at have større betydning for patienten.

Medicinrådet vil vurdere om behandling i hjemmet er muligt for de inkluderede lægemidler, samt hvad det kræver.

## 8. Øvrige forhold vedrørende behandlingen

### 8.1 Kriterier for opstart, skift og seponering

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift, dosisjustering og seponering for de udvalgte lægemidler.

Medicinrådet vil inddrage data fra den identificerede litteratur og fagudvalgets kliniske erfaring. Dette vil bl.a. indeholde præcisering af, hvornår behandling bør opstartes. Medicinrådet vil udarbejde anbefalinger i forhold til skift, når der kommer en ny lægemiddelrekommandation.



## 8.2 Monitorering af behandling

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse øvrige forhold vedrørende behandlingen. Medicinrådet inddrager i stedet viden fra klinikere i fagudvalget, faglige selskaber, guidelines, etc.

# 9. Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinrådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der evt. bliver ligestillede i evidensgennemgangen.

Medicinrådet ønsker at bruge en sammenligningsperiode i det kliniske sammenligningsgrundlag på 1 år.

På baggrund af sammenligningsgrundlaget udarbejder Medicinrådet en omkostningsanalyse, hvis der er betydende forskelle i ressourceforbruget ved de ligestillede lægemidler.

Medicinrådet tager først stilling til, om et eller flere af lægemidlerne skal anbefales i lægemiddelrekommandationen, når Medicinrådet kender forholdet mellem effekt og omkostninger, efter lægemidlerne har været i udbud.



## 10. 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. Lachmann R, Schoser B. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:160.
10. 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.
11. Lika A, Andrinopoulou E, van der Beek NAME, Rizopoulos D, van der Ploeg AT, Kruijshaar ME. Establishing how much improvement in lung function and distance walked is clinically important for adult patients with Pompe disease. *Eur J Neurol*. 2024;31(5):e16223.
12. Defining Clinically Meaningful Thresholds (CMT) for Forced Vital Capacity (FVC) and six-Minute-Walk Test (6MWT) in Patients with Late-Onset Pompe Disease (LOPD).pdf [internet]. [citeret 4. september 2024]. Tilgængelig fra: [https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2023/ispor23msihidposter126618-pdf.pdf?sfvrsn=a8b4bd28\\_0](https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2023/ispor23msihidposter126618-pdf.pdf?sfvrsn=a8b4bd28_0)





13. Medicinradets anbefaling vedr. cipagluco­sidase alfa i kombination med miglustat til pompes sygdom version 1-0 [internet]. [citeret 28. maj 2024]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/whzfp2ii/medicinradets-anbefaling-vedr-cipagluco­sidase-alfa-i-komb-med-miglustat-til-pompes-sygdom-vers-1-0-x.pdf>



# 11. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Medicinrådets fagudvalg vedrørende medfødte stofskiftesygdomme	
Formand	Indstillet af
Allan Bayat <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Pædiatrisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Lars Bender <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
<i>Deltager ikke</i>	Region Midtjylland
Pernille Tørring <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lone Larsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Malene Landbo Børresen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Line Jarvig <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Christina Gade <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Elsbeth Østergaard <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Medicinsk Genetik
Bitten Aagaard <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Nicolai Rasmus Preisler (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Inviteret af forpersonen
Caroline Kistorp* <i>Professor, overlæge</i>	Inviteret af forpersonen
Anders Kahr-Højland <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Inviteret af forpersonen
Linette Søegaard Sørensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Inviteret af forpersonen



### Medicinrådets fagudvalg vedrørende medfødte stofskiftesygdomme

Birthe Byskov Holm  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

Inge-Merete Vand\*  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

\* Har ikke deltaget i arbejdet med denne protokol.

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 12. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	26. september 2024	Godkendt af Medicinrådet.