

Medicinrådets anbefaling vedr. cipagluco­sidase alfa i kombination med miglustat til behandling af Pompes sygdom

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 21. februar 2024

Ikrafttrædelsesdato 21. februar 2024

Dokumentnummer 185695

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Cipaglucosidase alfa (Pombiliti) i kombination med miglustat (Opfolda)

Indikation Cipaglucosidase alfa anvendes i kombination med enzymstabilisatoren miglustat til behandling af voksne med sent debuterende Pompes sygdom.

Lægemiddelfirma Amicus Therapeutics

ATC-kode Cipaglucosidase alfa: A16AB23
Miglustat: A16AX06

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 10. juni 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 16. oktober 2023

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 24. november 2023

Evt: Supplerende information fra ansøger modtaget 8. december 2023

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 12. januar 2024

Rådets anbefaling 21. februar 2024

Sagsbehandlingstid 17 uger (119 dage)



Sagsbehandling

Der er har været clock-stop i sagen, fordi ansøger skulle fremsende nye data til sin ansøgning. Clock-stoppet varede fra den 29. november til den 8. december 2023.

Fagudvalg

Fagudvalget vedrørende medfødte stofskiftesygdomme



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat – en enzymerstatningsterapi til voksne med sent debuterende Pompes sygdom (en medfødt stofskiftesygdom, der medfører nedsat muskelkraft og lungefunktion, fordi patienten mangler et vigtigt enzym).

Cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat er en mindst lige så effektiv og sikker behandling som alglucosidase alfa, som er den enzymerstatningsterapi, de fleste patienter modtager i dag.

Selvom omkostningerne aktuelt er lavere end for alglucosidase alfa, vurderer Medicinrådet, at omkostningerne for begge behandlinger er prissat urimeligt højt. Medicinrådet kan derfor ikke anbefale cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat til den nuværende pris. I stedet opfordrer Medicinrådet lægemiddelvirksomheden til at vende tilbage med en væsentligt lavere pris.

For at skabe priskonkurrence på området for enzymerstatningsterapier, hvor lægemidlerne på nuværende tidspunkt er prissat uforholdsmæssigt højt, har Medicinrådet besluttet at udarbejde en behandlingsvejledning for enzymerstatningsterapier, hvori behandling af Pompes sygdom også vil indgå.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat til behandling af voksne patienter med sent debuterende Pompes sygdom (LOPD).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostninger forbundet med behandlingen samt budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Amicus Therapeutics.

Pompes sygdom

Pompes sygdom er en form for muskelsvind. Det er en medfødt stofskiftesygdom, der skyldes fejl i det gen, der koder for enzymet sur alfa-glucosidase (GAA). Det medfører ophobning af kulhydrater i muskelvævet, som skader musklerne, hvilket fører til nedsat muskelkraft, nedsat bevægelighed, nedsat vejrtrækningsevne og fysisk og mental udmattelse (*fatigue*). Patienterne udvikler oftere lungeinfektioner på grund af nedsat lungefunktion. Hvis symptomerne opstår efter det første leveår, klassificeres den som LOPD.

Sygdommen progredierer gradvist. Der er stor variation mellem patienterne i, hvor meget enzymaktiviteten er nedsat, og dermed stor variation i, hvor hurtigt sygdommen progredierer. Tidlig debut medfører som udgangspunkt hurtigere progression og et mere alvorligt sygdomsforløb, men der kan være stor variation afhængigt af, hvor stor enzymaktivitet patienten har tilbage. Ubehandlet vil omkring 1/3 af patienterne med LOPD få brug for kørestol, og omkring 1/3 vil få brug for vejrtrækningshjælp, oftest i 40-50-årsalderen. Ubehandlet har patienter med LOPD en markant kortere levetid (45-55 år) og nedsat livskvalitet.

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

Nuværende behandling i Danmark

Der findes endnu ingen kurativ behandling mod Pompes sygdom. I dansk klinisk praksis gives enzymerstatningsterapi i form af alglucosidase alfa, der er med til at forsinke sygdommens progression og bedre patienternes symptomer.

Cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat

Cipaglucosidase alfa er en enzymerstatningsterapi, der skal erstatte det manglende enzym (sur alfa-glucosidase) hos patienter med Pompes sygdom og dermed reducere ophobning af glykogen i muskelvævet. Miglustat øger koncentrationen af cipaglucosidase alfa i de såkaldte lysosomer, hvor enzymet skal virke.

Cipaglucosidase alfa skal gives intravenøst hver anden uge. Miglustat er en tablet, som skal indtages én time før infusion af cipaglucosidase alfa. Patienten skal faste 2 timer før indtag af miglustat, og fasten må først ophøre to timer efter, miglustat er indtaget.



Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering er baseret på et 1-årigt randomiseret dobbeltblindet studie (PROPEL) med 123 voksne patienter, hvor cipagluco­sidase alfa i kombination med miglustat er sammenlignet med algluco­sidase alfa i monoterapi. Ca. 2/3 af patienterne havde tidligere været i behandling med enzymerstatningsterapi i mindst 2 år. Patienterne var i gennemsnit 48 år og havde fået diagnosen omkring 40-årsalderen. De havde en gennemsnitlig lungefunktion (FVC) på 70 % ift. raske, og alle kunne gå.

Efter 1 års behandling var der ingen forskel i patienternes gangfunktion mellem de to behandlingsarme, hvilket var det primære effektmål i studiet.

I analyserne sås en statistisk signifikant mindre forværring af lungefunktionen hos patienter, der fik cipagluco­sidase alfa i kombination med miglustat, sammenlignet med de patienter, der fik algluco­sidase alfa. Resultatet skal dog tages med forbehold, da der er tale om et sekundært effektmål, og der ikke blev vist bedre effekt på studiets primære effektmål.

Sygdommen progredierer gradvist over mange år, og det kan derfor ikke helt udelukkes, om 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 var ingen forskel mellem de to behandlings indvirkning på patienternes helbredsrelaterede livskvalitet eller patient-rapporteret fysisk funktion og *fatigue* (fysisk og mental udmattelse). Sikkerhedsprofilerne var generelt sammenlignelige.

Medicinrådet vurderer, at cipagluco­sidase alfa i kombination med miglustat er en mindst lige så effektiv og sikker behandling som algluco­sidase alfa.

Omkostningseffektivitet

Da der ikke er dokumenteret forskelle på effekt og sikkerhed mellem de to behandlinger, er Medicinrådets hovedanalyse en omkostningsminimeringsanalyse, der estimerer forskellen i omkostninger ved 1 års behandling med cipagluco­sidase alfa + miglustat sammenlignet med algluco­sidase alfa. Ud over hovedanalysen præsenteres en tillægsanalyse i form af en *cost-utility*-analyse, der sammenligner cipagluco­sidase alfa + miglustat med *ingen aktiv behandling*, da algluco­sidase alfa ikke tidligere er vurderet af Medicinrådet.

Sammenligning med algluco­sidase alfa

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres de årlige forskelle i behandlingsomkostninger for cipagluco­sidase alfa + miglustat og algluco­sidase alfa at være ca. [REDACTED] DKK pr. patient. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Det er næsten udelukkende lægemiddelomkostningerne, der har betydning for analysens resultat.



Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Cipaglucosidase alfa + miglustat	Alglucosidase alfa	Forskel
Totale omkostninger (AIP)	■	■	■
Totale omkostninger (SAIP)	■	■	■

AIP: Apotekernes indkøbspris. SAIP: Sygehusapotekernes indkøbspris.

Sammenligning med *ingen aktiv behandling*

I tillægsanalysen, hvor cipaglucosidase alfa + miglustat sammenlignes med *ingen aktiv behandling*, estimeres den gennemsnitlige gevinst i kvalitetsjusteret leveår (QALY) pr. patient til ■. De inkrementelle omkostninger pr. patient estimeres at være ca. ■ DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. ■ DKK.

Analysen er dog baseret på en række antagelser om langtidseffekter af cipaglucosidase alfa + miglustat og lægemidlets effekt relativt til ingen aktiv behandling, som ikke er underbygget med data. Desuden er QALY-gevinsten baseret på vignette-studier og baserer sig således ikke på rapporteret livskvalitet fra patienter med Pompes sygdom.

På denne baggrund er det ekstremt usikkert, hvorvidt resultaterne af tillægsanalysen afspejler de reelle omkostninger og QALY-gevinst ved behandlingen, herunder om ICER'en er over- eller underestimeret. Til trods for disse usikkerheder vurderer Medicinrådet, at det er forbundet med meget høje omkostninger at behandle den relevante patientpopulation med enzymerstatningsterapi.

Budgetkonsekvenser

Ved en anbefaling af cipaglucosidase alfa + miglustat vurderer Medicinrådet, at de fleste voksne patienter, der i dag får alglucosidase alfa, vil kunne skifte til cipaglucosidase alfa + miglustat, og at nyttilkomne patienter vil kunne opstarte behandlingen. Da der ikke er dokumenteret effekt- og sikkerhedsmæssige forskelle mellem behandlingerne, forventes patienterne at modtage den behandling, der er forbundet med de laveste omkostninger. Markedsoptaget afhænger derfor af prisen på cipaglucosidase alfa + miglustat, og af den årsag præsenterer Medicinrådet ikke en budgetkonsekvensanalyse.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Pompes sygdom	12
1.3	LOPD	12
1.4	Nuværende behandling	14
1.5	Cipaglucoxidase alfa i kombination med miglustat.....	14
1.5.1	Cipaglucoxidase alfa	14
1.5.2	Miglustat	15
2.	Effekt og sikkerhed	16
2.1	Litteratursøgning.....	16
2.2	Kliniske studier	17
2.2.1	PROPEL.....	18
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	19
2.3.1	Population.....	20
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator	21
2.3.4	Effektmål	22
2.4	Sammenligning af effekt	23
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	23
2.4.2	Medicinrådets vurdering af analysemetode	24
2.4.3	Oversigt over effektestimater	25
2.4.4	6-minutters gangtest (6MWT)	25
2.4.5	Lungefunktion (FVC).....	26
2.4.6	Livskvalitet og patientrapporteret effektmål.....	27
2.4.6.1	Helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-5D-5L	27
2.4.6.2	Patientrapporterede data for fysisk funktion og træthed	28
2.5	Sammenligning af sikkerhed	28
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	30
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	31
3.1	Analyseperspektiv	31
3.2	Model	31
3.3	Omkostninger	32
3.3.1	Lægemedelomkostninger	32
3.3.2	Administrationsomkostninger	32
3.3.3	Patientomkostninger	33
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	34
3.5	Resultater.....	34
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	34



3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	35
4.	Budgetkonsekvenser	36
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	36
5.	Diskussion.....	37
6.	Referencer	38
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	40
8.	Versionslog	41
9.	Bilag.....	42
9.1	Bilag A: Effekt af alglucosidase alfa	42
9.2	Bilag B: Resultater vedr. behandlingserfarne og behandlingsnaive patienter.....	43
9.2.1	6MWT	43
9.2.2	FVC, % af forventet	44
9.3	Bilag C: Sundhedsøkonomisk analyse, der sammenligner cipagluco- sidase alfa + miglustat vs. <i>ingen aktiv behandling</i>	45
9.3.1	Analyseperspektiv	45
9.3.2	Medicinrådet anvender ansøgers antagelser. Model	45
9.3.2.1	Bevægelserne i modellen	46
9.3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	48
9.3.4	Omkostninger	49
9.3.4.1	Lægemiddelomkostninger	49
9.3.4.2	Administrationsomkostninger	49
9.3.5	Omkostninger til mobilitets- og respiratorisk støtte	50
9.4	Resultater.....	51
9.4.1	Resultat af tillægsanalysen	51
9.4.2	Diskussion	51



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 40.



Begreber og forkortelser

6MWT:	6-minutters gangtest (<i>6-minute walk test</i>)
AIP:	Apotekernes indkøbspris
ANCOVA:	<i>Analysis of covariance</i>
CI:	Konfidensinterval (<i>confidence interval</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L:	<i>EuroQol 5-Domain 5-level</i>
EQ-VAS:	<i>EQ-visual analog scale</i>
ERT:	Enzymerstatningsterapi (<i>enzyme replacement therapy</i>)
FVC:	Forceret vitalkapacitet
GSGC:	<i>Gait, Stairs, Gower, Chair</i>
GAA:	Genet, der koder for enzymet sur alfa-glukosidase
HR:	<i>Hazard ratio</i>
i.v.:	Intravenøs
ICER:	Inkrementel omkostningseffektivitetsratio (<i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IOPD:	Klassisk Pompes sygdom (<i>Infantile-onset pompe disease</i>)
LOCF:	<i>Last observation carried forward</i>
LOPD:	Sent debuterende Pompes sygdom (<i>late-onset pompe disease</i>)
LSMD:	<i>Least-squares mean difference</i>
MMRM:	<i>Mixed-effect model for repeated measures</i>
MMT:	Manuel muskeltest
PGIC:	<i>Physician's Global Impression of Change</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)



PROMIS:	<i>Patient reported outcome Measurement Information System</i>
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår (<i>quality-adjusted life-year</i>)
R-Pact:	<i>Rasch-built Pompe-specific activity</i>
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SD:	Standardafvigelse
SGIC:	<i>Subject global impression of changes</i>
TEAE:	Uønskede hændelser



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat til behandling af voksne patienter med sent debuterende Pompes sygdom (late-onset Pompe disease, LOPD).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostninger forbundet med behandlingen og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Amicus Therapeutics.

Amicus Therapeutics fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 20. marts 2023.

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

1.2 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-glucosidase (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 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 LOPD. Begge diagnoser stilles ved at sekventere GAA-genet med henblik på at identificere mutationer i genet. Det anbefales at analysere aktiviteten af sur alfa-glucosidase i muskelvæv fra en muskelbiopsi, i leukocytter eller fibroblaster for at bekræfte, at mutationerne i genet fører til nedsat enzymaktivitet.

1.3 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, 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 1.4) vil omkring 1/3 patienter med LOPD få behov for åndedrætsstøtte (oftest i 40-50-årsalderen), og omkring 1/3 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]. Et studie, der undersøgte den helbredsrelaterede livskvalitet hos 80 hollandske patienter med LOPD, fandt, at patienter med LOPD havde en gennemsnitlig livskvalitet, der var 0,15 point lavere end baggrundsbefolkningen målt med EQ-5D-3L-spørgeskemaet og hollandske præferencevægte [7]. Studiet fandt også en sammenhæng mellem lungefunktion og livskvalitet samt gangfunktion og livskvalitet.

Forventet levetid afhænger af, hvor tidligt sygdommen debuterer [1]. En oversigtsartikel fra 2005 har opgjort den mediane levetid på baggrund af 225 *case-reports* fra forskellige lande (Europa, USA, Japan og Sydafrika) publiceret i perioden 1962-2004. Den mediane levetid er opgjort for 36 ubehandlede afdøde patienter til 24,5 (range 0,9-66 år). I 26 tilfælde var dødsårsagen akut lungesvigt. De afdøde patienter havde signifikant tidligere symptomdebut (alder 7 år vs. 24 år). For de 15 afdøde patienter med symptomdebut efter 18-årsalderen var den mediane levetid 45 år [1]. Levetiden er formentlig underestimeret, da der er tale om ældre data (fra 1962-2004), og man i dag er blevet bedre til at forebygge dødsfald relateret til sygdommen såsom lungeinfektioner [8].

Et prospektivt observationelt studie fra 2011 med 268 ubehandlede voksne patienter med LOPD har opgjort den mediane levetid hos 23 afdøde patienter til 55 år [9]. Gennemsnitsalderen ved diagnosetidspunktet var høj (42 år), da patienterne skulle være mindst 18 år for at kunne indgå i analysen. Resultatet er derfor ikke repræsentativt for patienter med tidlig sygdomsdebut. Data er opsamlet mellem 2002 og 2009 i Australien, Canada, Tyskland, Holland, Storbritannien og USA.

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



1.4 Nuværende behandling

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

I dansk klinisk praksis bruges ERT med alglucosidase alfa (Myozyme) som erstatning for GAA-enzymet, som patienter med Pompes sygdom mangler. I dag modtager næsten alle patienter behandling med alglucosidase alfa. Herudover findes avalglucosidase alfa (Nexviadyme), som Medicinrådet tidligere har vurderet, men ikke anbefalet grundet et generelt højt prisniveau for disse lægemidler.

I Danmark følger man sygdomsudviklingen hos patienterne i behandling med alglucosidase alfa ved at monitorere den progressive udvikling i gang- og lungefunktion. Konkret måles, hvor mange meter patienten kan gå på 6 minutter (6MWT) og forceret vitalkapacitet (FVC), og det anbefales, at patienterne undersøges årligt. I Danmark er den kliniske erfaring med alglucosidase alfa, at den forsinke tab af gang- og lungefunktion og forebygger sværhedsgraden af symptomer. Behandlingen vurderes at udskyde behovet for gang- og vejtrækningshjælp.

Alglucosidase alfa sænker hastigheden af sygdomsprogressionen, men forhindrer den ikke, og de fleste patienter vil over tid stadig opleve en forværring i lungefunktionen.

Alglucosidase alfa har i et placebokontrolleret studie vist en stabiliserende effekt på gang- og lungefunktion i op til 78 uger. Det understøttes af data med længere opfølgningstid. En metaanalyse tyder også på, at overlevelsesraten forbedres, og færre patienter får behov for respirator sammenholdt med ubehandlede patienter [10]. Et studie, der undersøger langtidseffekten på livskvalitet i op til 8 år, har vist, at fysisk helbredsrelateret livskvalitet forbedres i to år efter opstart af behandling med alglucosidase alfa og forbliver stabil derefter [11]. Livskvalitet relateret til mentalt helbred var stabil i perioden før og efter behandlingsstart [11]. Se afsnit 9.1 bilag A for uddybning.

Ud over behandling med alglucosidase alfa 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.

1.5 Cipaglucoisidase alfa i kombination med miglustat

1.5.1 Cipaglucoisidase alfa

Cipaglucoisidase alfa (Pombiliti) er en enzymerstatningsterapi, som består af humant rekombinant sur- α -glucosidase med bis-fosforylerede N-glykaner (bis-M6P) [12]. Cipaglucoisidase alfa har til formål at forsyne kroppen med en erstatning for sur alfa-glucosidase hos patienter med Pompes sygdom og dermed reducere ophobning af glykogen i muskelvævet. Dermed bremser cipaglucoisidase alfa sygdomsudviklingen. Bis-M6P-modifikationer har til formål at øge optaget af aktivt enzym i muskelcellerne.



Cipagluco­sidase alfa gives intravenøst (i.v.) hver anden uge, og doseringen er 20 mg/kg legemsvægt og skal anvendes i kombination med miglustat, se afsnit 1.5.2 [12]. Infusionshastigheden tilpasses gradvist, men forløber typisk hen 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 [12].

Cipagluco­sidase alfa er ikke godkendt til andre indikationer.

1.5.2 Miglustat

Miglustat (Opfolda-tabletter 65 mg) er en enzymstabilisator, som kun er godkendt til LOPD i kombination med cipagluco­sidase alfa [13]. Cipagluco­sidase alfa er aktivt i lysosomerne, hvor pH er væsentligt lavere end i cirkulationen, og cipagluco­sidase alfa inaktiveres og nedbrydes derfor hurtigt i blodet. Binding til miglustat stabiliserer cipagluco­sidase alfa og øger optaget ind i lysosomerne. Dermed opnås der højere koncentration af cipagluco­sidase alfa i lysosomerne. Bindingen mellem miglustat og cipagluco­sidase alfa ophører i lysosomet.

Jf. EMAs *European Public Assessment Report* (EPAR) viste musestudier, at cipagluco­sidase alfa i kombination med miglustat havde bedre effekt end algluco­sidase alfa i de første 4 ugers behandling, hvorefter forskellen udlignede sig. Disse studier viste ligeledes, at de to præparater ikke ledte til forskellige niveauer af enzymaktivitet.

Miglustat er en oral tabletbehandling, som gives hver anden uge én time før opstart af cipagluco­sidase alfa infusion. Patienten skal faste 2 timer før dosering af miglustat, og fasten må først ophøre to timer efter, miglustat er indtaget.

Dosis af miglustat afhænger af patientens vægt og doseres enten som 195 mg (dvs. 3 kapsler til patienter med en vægt ≥ 40 kg til < 50 kg) eller 260 mg (dvs. 4 kapsler til patienter med en vægt ≥ 50 kg) [13].

Miglustat findes også i 100 mg tabletter (Zavesca), som er godkendt til andre indikationer.



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Der foreligger et randomiseret dobbeltblindet fase III-studie (PROPEL), hvor cipagluco­sidase alfa i kombination med miglustat er sammenlignet med algluco­sidase alfa + placebo. Da Medicinrådet vurderer, at algluco­sidase alfa er en relevant komparator, er der ikke søgt yderligere litteratur for denne sammenligning.

Da algluco­sidase alfa ikke er blevet vurderet af Medicinrådet, har ansøger foretaget en systematisk litteratursøgning efter studier, der kan indgå i en indirekte sammenligning mellem cipagluco­sidase alfa i kombination med miglustat og ingen aktiv behandling. Denne sammenligning bliver kun præsenteret som en tillægsanalyse, og derfor gennemgås ansøgers litteratursøgning ikke i detaljer. Se bilag D afsnit 9.4 for uddybning.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie:

Tabel 1. Relevante studier anvendt til at sammenligne effekten af cipaglucoxidase alfa i kombination med miglustat og alglucoxidase alfa

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål*	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
PROPEL [NCT03729362] [14]	Patienter med LOPD over 18 år (n=123)	Cipaglucoxidase alfa i kombination med miglustat	Alglucoxidase alfa	Primært effekt mål: 6MWT ved uge 52 Sekundære effekt mål: FVC, % af forventet normalværdi uge 52 patient-rapporteret fysisk funktion og <i>fatigue</i> (PROMIS) EQ-5D-5L Sikkerhed	Der indgår ikke effektestimater i den sundhedsøkonomiske analyse, da der udarbejdes en simpel omkostningssammenligning.

LOPD: Late Onset Pompe Disease. 6MWT: 6 minutters gangtest. FVC %: Forceret vitalkapacitet i procent forventet ift. aldersgruppen. PROMIS: patient-rapporteret fysisk funktion og *fatigue*. EQ-5D-5L: EuroQol 5-Domain 5-level. *For øvrige sekundære effekt mål, se afsnit 2.3.4.

Der foreligger yderligere et fase I/II-dosis responsstudie uden kontrolgruppe, som indgår i den sundhedsøkonomiske tillægsanalyse.

Patienterne fra interventionsarmen fra PROPEL-studiet bliver desuden fulgt i et opfølgingsstudie, hvor patienterne fra kontrolarmen også skifter over til fortsat behandling med cipaglucoxidase alfa i kombination med miglustat. Resultaterne for 104 uger blevet præsenteret på hhv. [the WORLD symposium congress](#) og [Muscular Dystrophy Association \(MDA\) conference](#) i 2023.



2.2.1 PROPEL

PROPEL [14] er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af cipaglusidase alfa i kombination med miglustat sammenlignet med alglucosidase alfa i kombination med placebo. Der indgik i alt 123 voksne patienter med LOPD, hvoraf en 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 forventet i forhold til raske.

Patienterne var randomiseret 2:1 til behandling hver anden uge med cipaglusidase alfa (20 mg/kg) i kombination med miglustat (n=85, dosering vægtafhængig, enten 195 eller 260 mg) eller alfa alglucosidase alfa (20 mg/kg) i kombination med placebo (n=37).

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 alglucosidase eller naive).

Det primære effektmål i studiet var gennemsnitlig ændring i 6MWT (gangfunktion) fra baseline til uge 52.

'Nøgle' sekundære effektmål' (*key secondary endpoints*) i studiet var:

- gennemsnitlig ændring i siddende FVC, % af det forventede, fra baseline til uge 52
- gennemsnitlig ændring i nedre ekstremitet-score på MMT (manuel muskeltest), fra baseline til uge 52
- gennemsnitlig ændring i 6MWT (gangfunktion), fra baseline til uge 26
- gennemsnitlig ændring i fysisk funktion baseret på PROMIS (*patient reported outcome Measurement Information System*), fra baseline til uge 52
- gennemsnitlig ændring i *fatigue* baseret på PROMIS, fra baseline til uge 52
- gennemsnitlig ændring i GSGC (*Gait, Stairs, Gower's manoeuvre, Chair score*), fra baseline til uge 52.

Andre sekundære effektmål inkluderede bl.a. EQ-5D-5L og *Rasch-built Pompe-specific activity scale* [14]. Se også EPAR ([15]) og studie protokollen ([16]).



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over population, intervention, komparator og effektmål (PICO) i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter med LOPD fra PROPEL-studiet (behandlingsnaive og behandlingserfarne)	I klinisk praksis omfatter populationen også patienter, som er mere syge end studiepopulationen (uden gangfunktion og svært nedsat lungefunktion).	Medicinrådet anvender populationen fra PROPEL-studiet i den sundhedsøkonomiske analyse.
Intervention	Cipaglucosidase alfa (20 mg/kg) i kombination med miglustat (enten 195 eller 260 mg, oralt)	Cipaglucosidase alfa og miglustat doseres i studiet, jf. EMAs produktresumé, hvilket er den forventede dosering i dansk klinisk praksis.	Medicinrådet anvender dosering, jf. produktresumeet, i den sundhedsøkonomiske analyse.
Komparator	Alglucosidase alfa (20 mg/kg) i kombination med placebo	Alglucosidase alfa doseres i studiet, jf. EMAs produktresumé, hvilket er den forventede dosering i dansk klinisk praksis.	Alglucosidase alfa, i den pågældende dosis, er en relevant komparator, da den er dansk standardbehandling. Da alglucosidase alfa ikke tidligere er vurderet af Medicinrådet, har ansøger også indsendt en sundhedsøkonomisk analyse mod ingen aktiv behandling (se bilag C).
Effektmål	6MWT FVC % EQ-5D-5L Patientrapportet fysisk funktion og <i>fatigue</i> (PROMIS) Uønskede hændelser	% FVC af det forventede, 6MWT og livskvalitet er relevante effektmål.	Indgår ikke i hovedanalysen, da det forudsættes, at effekten er ens. Data for 6MWT og FVC indgår i tillægsanalysen sammen med data fra fase I/II studiet (se bilag C).

LOPD: Late Onset Pompe Disease. 6MWT: 6 minutters gangtest. FVC %: Forceret vitalkapacitet i procent forventet ift. aldersgruppen. PROMIS: patient-rapporteret fysisk funktion og *fatigue*. EQ-5D-5L: EuroQol 5-Domain 5-level.



2.3.1 Population

Tabel 3. Baselinekarakteristika i PROPEL-studiet [13,14]

	Cipaglucosidase alfa + miglustat (n=85)	Alglucosidase alfa + placebo (n=37)
Antal kvinder, n (%)	49 (58 %)	18 (47 %)
Gennemsnitsalder, år (SD)	47,6 (13,3)	45,1 (13,3)
Gennemsnitsalder ved diagnose, år (SD)	39,9 (13,8)	36,9 (15,3)
Antal patienter, som tidligere har modtaget ERT, n (%)	65 (77 %)	30 (81 %)
Gennemsnitsalder ved opstart af ERT, år (SD) (kun patienter i tidligere ERT)	40,8 (12,7) (n=65)	38,7 (15,1) (n=30)
Gennemsnitlig behandlingstid ERT, år (SD) (kun patienter i tidligere ERT)	7,5 (3,4) (n=65)	7,1 (3,6) (n=30)
Studielokalitet, n (%)		
Europa	43 (51 %)	12 (32 %)
Nordamerika eller Sydamerika	26 (31 %)	15 (39 %)
Asien	16 (19 %)	11 (29 %)
Gennemsnitlig siddende FVC-værdi som andel af normal, % (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)
Median siddende FVC-værdi som andel af normal, % (Q1, Q3)	■	■
Gennemsnitlig 6MWT, m (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Median 6MWT, m (Q1, Q3)	■	■

PROPEL-studiet inkluderede voksne patienter med en gennemsnitlig alder i interventionsarmen på ca. 48 år. Tidspunkt for symptomdebut er ikke angivet, men gennemsnitsalder ved diagnose og start af ERT var ca. 40 år, svarende til en (behandlingskrævende) sygdomsvarighed på ca. 8 år i begge behandlingsarme. Størstedelen af patienterne (95 patienter) havde tidligere modtaget enzymerstatningsterapi. Af disse havde 67 % modtaget behandling i over 5 år. Den gennemsnitlige gangfunktion målt ved 6MWT-test var ca. ■ meter, og den gennemsnitlige lungefunktion (FVC) var ca. ■ % af forventet ift. raske i begge behandlingsarme.



Medicinrådets vurdering af population

Patienter i PROPEL-studiet skulle kunne gå mindst 75 meter og have en FVC over 30 % af det forventede. I praksis var den gennemsnitlige lungefunktion 70 %. Den voksne danske population omfatter herudover også patienter, der har mistet gangfunktionen eller har svært nedsat lungefunktion.

Der var 11 % flere kvinder i cipaglucosidase alfa-armen end i alglucosidase alfa-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. Dertil er der færre asiater i cipaglucosidase alfa-armen, som kan have andre genotyper end danske patienter. Det har dog ikke været muligt at vurdere, om fordelingen af genotyper var forskellig.

Den danske population omfatter også børn og unge under 18 år, men cipaglucosidase alfa + miglustat er kun godkendt af EMA til voksne patienter.

2.3.2 Intervention

Cipaglucosidase alfa doseres som 20 mg/kg legemsvægt. Infusionen skal indledningsvis startes på 1 mg/kg/time og gradvist øges med 2 mg/kg/time ca. hver 30. minut, hvis der ikke er nogen tegn på infusionsrelaterede reaktioner op til en maksimal hastighed på 7 mg/kg legemsvægt/time. Jf. produktresuméet kan hjemmeinfusion afprøves efter nogle måneders behandling, hvis bestemte kriterier er opfyldt.

Medicinrådets vurdering af intervention

Interventionen og doseringen afspejler den forventede praksis i Danmark. Hjemmeinfusion benyttes hyppigt i dansk klinisk praksis, men der er forskelle i, hvordan denne tilrettelægges for hhv. komparator og intervention, se yderligere i afsnit 3.3.

2.3.3 Komparator

I PROPEL-studiet anvendes alglucosidase alfa doseret som 20 mg/kg i.v. hver anden uge. Infusion indledes med 1 mg/kg legemsvægt/time og øges gradvist med 2 mg/kg/time hver 30. minut op til en maksimal hastighed på 7 mg/kg legemsvægt/time.

Medicinrådets vurdering af komparator

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



2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for:

- 6MWT
- FVC, % af forventet
- muskelfunktion og funktionsniveau (MMT, GSGC)
- patientrapporterede data for fysisk funktion og *fatigue* (spørgeskema genereret fra PROMIS)
- helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L)
- uønskede hændelser.

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 seks 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 [17].

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 [8][18]. Dermed er effektmålet et surrogatmål, der indirekte fortæller noget om patienternes prognose. Der er usikkerhed om den mindste klinisk relevante forskel. Ansøger angiver selv værdier under -3 % som en forværring og 3 % som en forbedring, mens intervallet derimellem betegnes som en stabilisering. Flere studier – også af Pompes sygdom – finder meget varierende resultater for, hvordan størrelsen af FVC er korreleret til livskvalitet. Samtidig skal den absolutte forskel være af en vis størrelse for at kunne adskille en faktisk effekt fra måleusikkerheden [17].

Funktionsniveau

GSGC er en opgørelse af patientens funktionsniveau baseret på elementer, som vurderes at være anvendt hyppigt i hverdagen. MMT måler muskelfunktionen.

Patientrapporterede data

Patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS®) tilbyder værktøjer til indsamling af patientrapporterede data om helbredsstatus. Det anvendte værktøj er opdelt i fokusområder på hhv. fysisk funktion, *fatigue*, åndenød og funktionsniveau vedr. øvre ekstremiteter. Ansøger har indsamlet data for alle, men indsendt data specifikt for fysisk funktion og *fatigue*.



Helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet blev målt med EQ-5D-5L og EQ-*visual analog scale* (EQ-VAS).

Uønskede hændelser

Uønskede hændelser er opgjort og opdelt i alvorlige, relateret til behandlingen, medførte behandlingsophør mv.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at effektmålene 6MWT, FVC, EQ-5D, de patientrapporterede data for fysisk funktion og *fatigue* (fra PROMIS) og sikkerhed er de væsentlige mål for at vurdere effekten af cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat.

Medicinrådet vurderer, at data vedr. funktionsniveau såsom MMT og GSGC ikke bidrager med yderligere information ift. det primære effektmål 6MWT. Medicinrådet har derfor ikke inkluderet disse.

Medicinrådet har ikke fundet det relevant at efterspørge data vedr. *Rasch-built Pompe-specific activity* (R-Pact), *Subject global impression of changes* (SGIC) og *Physician's Global Impression of Change* (PGIC), da det vurderes, at det generiske livskvalitetsværktøj EQ-5D i samspil med det sygdomsspecifikke PROMIS-værktøj vil give tilstrækkelig bred information om patienternes helbredstilstand, sygdomsprogression samt evt. effekt af lægemidlerne.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Den komparative analyse af cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat sammenlignet med alglucosidase alfa i kombination med placebo baserer sig på en direkte sammenligning fra PROPEL-studiet [14].

Analyserne af effekt omfattede 122 af de i alt 123 randomiserede patienter. En patient blev ekskluderet fra effektanalyserne, da det blev vurderet, at vedkommende bevidst havde underpræsteret 6MWT for at kunne indgå i studiet. Patienten indgår i safety-populationen [14].

Effektmålsopgørelserne blev foretaget ved baseline og hhv. 12, 26, 38 og 52 uger efter opstart af behandling.

Data for det primære effektmål (6MWT) blev analyseret for superioritet ved en *mixed-effects model for repeated measures* (MMRM). MMRM-modellen inkluderede behandlingsgruppe, besøg og interaktion herimellem samt køn, ERT-status (behandlings-naiv eller -erfaren), baselineværdi for 6MWT, alder, vægt og højde. Forskelle mellem behandlingsarme er estimeret som *least-squares mean difference* (LSMD).



Da ansøger vurderede, at data for 6MWT ikke er normalfordelte, er der yderligere foretaget en analyse af det primære effektmål ved en ikke-parametrisk *analysis of covariance* (ANCOVA). Analyserne vedr. sekundære effektmål er også foretaget ved ikke-parametrisk ANCOVA ved anvendelse af *last observation carried forward* (LOCF).

Grundet COVID-epidemien er effektmålsopgørelserne i en del tilfælde foretaget ved et kontrolbesøg, som foregik senere end planlagt. Ansøger har i de primære analyser valgt at registrere de forsinkede effektmålsopgørelser, som om de blev foretaget som planlagt. Hvis kontrolbesøget fx fandt sted i uge 38 i stedet for uge 26, blev det registreret, som om det faktisk fandt sted ved uge 26.

Justering af analyser efterspurgt af EMA

EMAs EPAR fremhæver flere problemstillinger vedr. ansøgers anvendelse af ikke-parametrisk analyse (ANCOVA). EMA vurderer således:

- at data for 6MWT var tilstrækkeligt normalfordelte
- at en MMRM bedre kunne tage højde for forsinkelse i vurdering af effektmålene end den anvendte ikke-parametriske ANCOVA
- at LOCF-analysen, som anvendes i ANCOVA modellen, ikke er korrekt at anvende hos patienter med progressiv sygdom (risiko for at overestimere effekten).

EMA har derfor bedt ansøger om at foretage en MMRM-analyse, hvor det faktiske tidspunkt for effektmålsopgørelsen blev anvendt.

Manglende data

Ansøger har oplyst følgende om manglende data for 6MWT, FVSC og EQ-5D:

- 6MWT: Manglende data ved de forskellige måletidspunkter varierer mellem [REDACTED] %. Ved uge 12, 38 og 52 var manglende data [REDACTED]. Lidt [REDACTED] %-point) i alglucosidase-armen manglende data sammenlignet med cipagluosidase-armen.
- FVC, % af forventet: manglende data ved de forskellige måletidspunkter varierer mellem [REDACTED] %. Ved uge 26, 38 og 52 var manglende data [REDACTED] hvilket bl.a. skyldtes, at flere af de klinikker, der indgik i forsøget, valgte ikke at foretage FVC-analyser grundet vedvarende indvirkning af COVID på lungefunktionen.
- EQ-5D: Manglende data ved de forskellige måletidspunkter varierer mellem [REDACTED] %. Ved uge 12, 38 og 52 var manglende data [REDACTED].

2.4.2 Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at ansøgers konklusion om, at data ikke er normalfordelte, er sandsynlig, baseret på ansøgers indsendte analyse af residualer. LOCF er dog ikke optimal til at håndtere manglende data og risikerer at overestimere effekten af begge behandlinger, da LOPD er en progressiv sygdom, hvor patienternes funktionsniveau gradvist forværres.



Der er relativt få manglende data for opgørelserne af 6MWT og livskvalitet, og

For effektmålet FVC er der flere manglende data, og dermed kan påvirkning af LOCF-analysen have større indvirkning.

Da hverken denne analyse eller den MMRM-analyse, som EMA har bedt om, er optimale, præsenterer Medicinrådet resultaterne af begge.

2.4.3 Oversigt over effektestimater

Effektmål	Cipaglucosidase alfa (n=85)	Alglucosidase alfa (n=37)	Forskel opgjort som LSMD (95 % CI)
6MWT gennemsnitlig ændring i meter (SD)	20,8 (42,8)¤ 20,6 (42,3)	7,2 (40,3)¤ 8,0 (40,6)	13,7 (-1,2; 28,5)¤ 14,2 (-2,6; 31,0)#
FVC, % af forventet, gennemsnitlig ændring i %-point (SD eller 95 % CI)	-0,9 (6,2)¤ -1,4 (-2,5; -0,3)#	-4,0 (4,9)¤ -3,7 (-5,4; -2,0)#	2,7 (0,4; 5,0)¤ 2,3 (0,2; 4,4)#
EQ-5D, ændring	0,74 (0,17)	0,75 (0,18)	0,01 (-0,06; 0,08)
Fysisk funktionsniveau, gennemsnitlig ændring i PROMIS-score (SD)	1,9 (7,5)	0,2 (10,8)	1,9 (-1,5; 5,3)
Fatigue gennemsnitlig ændring i PROMIS-score (SD)	-2,0 (5,8)	-1,7 (6,6)	0,04 (-2,1; 2,2)

¤ Analyseret ved en non-parametrisk ANCOVA-analyse med LOCF. # Analyseret med MMRM for faktisk observationstidspunkt iht. EMA.

2.4.4 6-minutters gangtest (6MWT)

Effektmålet er opgjort som gennemsnitlig ændring i distance (meter) fra baseline til 52 uger.

Ved baseline kunne patienterne i cipaglucosidase alfa-armen gå 357,9 meter ved 6MWT. Efter 52 ugers behandling var resultatet 378,7 meter, svarende til en forbedring på ca. 21 meter.

Ved baseline kunne patienterne i alglucosidase alfa-armen gå 351,0 meter. Efter 52 ugers behandling var resultatet 358,2 meter, svarende til en forbedring fra baseline på 7-8 meter.

Dette resulterer i en forskel på ca. 14 meter mellem de to behandlinger, som ikke er hverken klinisk relevant eller statistisk signifikant, uanset om der anvendes non-parametrisk test (ANOVA) eller den MMRM, som EMA har bedt om.



Subgruppeanalyser af behandlingsnaive og patienter i tidligere ERT

Subgruppeanalyser viser tilsvarende resultater for behandlingsnaive patienter og patienter i tidligere ERT. Forskel mellem lægemidlerne var her hhv. ca. 17 og -9 meter (se bilag B).

Opfølgingsdata

Opfølgingsdata for 82 patienter, der fortsatte behandling med cipagluosidase alfa + miglustat i yderligere 52 uger (i alt 2 år), viser en fortsat stabilisering af funktionsniveauet målt ved 6MWT (% af forventet). Tilsvarende blev stabilisering observeret for 36 patienter, som skiftede fra alglucosidase alfa til cipagluosidase alfa + miglustat efter PROPEL-studiets afslutning, se [abstrakt](#).

Medicinerådets vurdering af 6MWT

Medicinerådet vurderer, at cipagluosidase alfa i kombination med miglustat sandsynligvis har mindst klinisk ligeværdig effekt med alglucosidase alfa på patienternes funktionsniveau målt på 6MWT. Dette gælder både behandlingsnaive og i tidligere ERT.

2.4.5 Lungefunktion (FVC)

I PROPEL-studiet var lungefunktion målt ved hhv. siddende og liggende forceret vitalkapacitet (FVC), opgjort som andel af den forventede kapacitet. I denne vurdering gennemgås kun siddende FVC.

Effekt målet opgøres som analyseværdiens størrelse relativt til den forventede værdi hos patienten. Effekt målet er opgjort som gennemsnitlig ændring i FVC, % af forventet, fra baseline til uge 52.

FVC analyseret ved ANCOVA

Ved baseline havde patienterne i cipagluosidase-armen en FVC på 70,7 % af det forventede. Efter 52 ugers behandling var FVC 69,8 % af det forventede, dvs. en ændring ift. baseline på -0,9 %-point (SD 6,2).

Ved baseline havde patienterne i alglucosidase-armen en FVC på 69,7 % af det forventede. Efter 52 ugers behandling var FVC 65,7 % af det forventede, dvs. en ændring ift. baseline på -4,0 %-point (SD 4,9).

Dette resulterer i en absolut forskel mellem de to behandlinger på 2,7 %-point (0,4; 5,0), som ifølge den publicerede studieartikel er '*nominally significant*' til fordel for cipagluosidase alfa + miglustat – og også klinisk meningsfuldt, hvilket i artiklen er defineret som en forskel på 3 %-point [14].

FVC analyseret ved MMRM

Efter 52 ugers behandling havde patienterne i cipagluosidase-armen en FVC-kapacitet på 69,3 % af det forventede, dvs. en ændring ift. baseline på -1,4 %-point (-2,5; -0,3).

Efter 52 ugers behandling havde patienterne i alglucosidase-armen en FVC-kapacitet på 66,0 % af det forventede, dvs. en ændring ift. baseline på -3,7 %-point (-5,4; -2,0).



Dette resulterer (jf. EPAR s. 11) i en absolut effektforskel mellem de to behandlinger på 2,3 %-point (0,2; 4,4) til fordel for cipagluco­sidase alfa + miglustat [19] .

Subgruppeanalyser af behandlingsnaive og patienter i tidligere ERT

Subgruppeanalyser viser tilsvarende resultater for behandlingsnaive patienter og patienter i tidligere ERT. Forskel mellem lægemidlerne var her hhv. 3,5 og 2 %-point (se bilag B).

Opfølgingsdata

Opfølgingsdata for 82 patienter, der fortsatte behandling med cipagluco­sidase alfa + miglustat i yderligere 52 uger (i alt 2 år), viser en fortsat stabilisering af lungefunktionen for den samlede population. Tilsvarende blev stabilisering observeret for 36 patienter, som skiftede fra algluco­sidase alfa til cipagluco­sidase alfa + miglustat efter PROPEL-studiets afslutning. Se [abstrakt](#). Forskellen mellem patienter, der hhv. fortsatte behandlingen og skiftede, var stort set den samme efter 104 uger som efter 52 uger, og det tyder således ikke på, at patienterne fik bedre effekt af at skifte til cipagluco­sidase alfa + miglustat.

Medicinerådets vurdering af lungefunktion

Analyserne viser, at cipagluco­sidase alfa i kombination med miglustat mindsker forværring af lungefunktion signifikant mere end algluco­sidase alfa, uanset om effektmålet analyseres ved en MMRM eller ANCOVA.

Det skal dog erindres, at der er tale om et sekundært effektmål, for hvilket EMA konkluderer, at yderligere statistisk testning ikke er relevant, da der ikke blev demonstreret superioritet på det primære effektmål (6MWT).

Forværringen i lungefunktionen hos patienter med LOPD sker gradvist over en årrække, men det er uvist, om forskellen mellem de to behandlinger vil øges eller udlignes helt efter det ene års opfølgning, der var i PROPEL-studiet.

Medicinerådet vurderer derfor, at cipagluco­sidase alfa i kombination med miglustat sandsynligvis er mindst lige så effektivt som algluco­sidase alfa til at stabilisere patienternes lungefunktion. Dette gælder både behandlingsnaive og i tidligere ERT.

2.4.6 Livskvalitet og patientrapporteret effektmål

2.4.6.1 Helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-5D-5L

Tabel 4. Resultater vedr. EQ-5D

Effektmål	Cipagluco­sidase alfa (n=85)	Algluco­sidase alfa (n=37)	Forskel opgjort som LSMD (95 % CI)
Baseline (SD)	0,71 (0,19)	0,74 (0,16)	NA
Uge 52 (SD)	0,74 (0,17)	0,75 (0,18)	0,01 (-0,06; 0,08)



Patienternes livskvalitet var sammenlignelig ved baseline og efter 52 ugers behandling i både cipagluco­sidase alfa + miglustat og algluco­sidase alfa-armene. Der var ingen forskel mellem de to arme efter 52 ugers behandling.

2.4.6.2 Patientrapporterede data for fysisk funktion og træthed

Tabel 5. Resultater PROMIS-score – fysisk funktionsniveau

Effektmål	Cipagluco­sidase alfa (n=85)	Algluco­sidase alfa (n=37)	Forskel opgjort som LSMD (95 % CI)
Baseline, point (SD)	66,9 (12,3)	68,0 (13,1)	NA
Ændring fra baseline til uge 52, point (SD)	1,9 (7,5)	0,2 (10,8)	1,9 (-1,5; 5,3)

Tabel 6. Resultater PROMIS-score – fatigue

Effektmål	Cipagluco­sidase alfa (n=85)	Algluco­sidase alfa (n=37)	Forskel opgjort som LSMD (95 % CI)
Baseline, point (SD)	22,3 (8,3)	21,1 (6,1)	NA
Ændring fra baseline til uge 52, point (SD)	-2,0 (5,8)	-1,7 (6,6)	0,04 (-2,1; 2,2)

Data for fysisk funktion og *fatigue* er opgjort som ændring fra baseline til uge 52.

Resultaterne var sammenlignelige ved baseline og efter 52 ugers behandling i både cipagluco­sidase alfa og algluco­sidase alfa-armene, og der var ingen forskel mellem de to behandlinger efter 52 uger.

Medicinerådets vurdering af livskvalitetseffektmål og patientrapporteret effektmål

Der var ingen forskel i hverken helbredsrelateret livskvalitet eller patientrapporteret fysisk funktion og *fatigue*. Derfor vurderer Medicinerådet, at livskvaliteten blandt patienter, der modtog cipagluco­sidase alfa + miglustat, sandsynligvis er den samme som hos patienter, der modtog algluco­sidase alfa.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Tabel 7. Sikkerhedsdata fra PROPEL-studiet

Sikkerhed	Cipagluco­sidase alfa (n=85), n (%)	Algluco­sidase alfa (n=38), n (%)
Uønskede hændelser (TEAE)	26 (95 %)	37 (97 %)
Bivirkninger	24 (28 %)	10 (26 %)



Sikkerhed	Cipaglucosidase alfa (n=85), n (%)	Alglucosidase alfa (n=38), n (%)
Alvorlige uønskede hændelser	8 (9 %)	1 (3 %)
Bivirkninger relateret til administrationen	21 (25 %)	10 (26 %)
Uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør	3 (4 %)	1 (3 %)
Død	0 (0 %)	(0 %)

Overordnet set er hyppigheden af uønskede hændelser og bivirkninger ens mellem cipaglucosidase alfa + miglustat og alglucosidase alfa, herunder også bivirkninger relateret til administrationen af lægemidlerne. Der er umiddelbart flere alvorlige uønskede hændelser i cipaglucosidase alfa + miglustat-armen, men det er baseret på forholdsvis få patienter (hhv. 8 og 1 patienter). Kun én alvorlig hændelse (anafylaksi) blev vurderet som relateret til cipaglucosidase alfa, og tre uønskede hændelser medførte behandlingsophør.

Ifølge det godkendte produktresumé er almindelige bivirkninger (> 1 %) af cipaglucosidase alfa kulderystelser, svimmelhed, rødmen, dødsighed, ubehag i brystet, hoste, hævelse på infusionsstedet og smerter (1,3 %). Alvorlige bivirkninger, der er set hos mere end 1 % af patienterne, er urticaria og anafylaksi, mens der hos mindre end 1 % (sjældent) er set pyreksi, præsynkope, dyspnø, faryngealt ødem, hvæsende vejrtrækning og hypotension [12].

Milde til moderate og forbigående infusionsrelaterede reaktioner kan behandles ved at reducere infusionshastigheden eller afbryde infusionen. Hvis der forekommer anafylaksi eller svære allergiske reaktioner, skal infusionen straks pauseres og passende medicinsk behandling påbegyndes [12].

Af produktresuméet for cipaglucosidase alfa fremgår endvidere, 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 alglucosidase alfa.

Ifølge produktresuméet for miglustat er den hyppigst rapporterede bivirkning forstoppelse (1,3 %). Den alvorligste bivirkning var fald i trombocytantal, hvilket jf. produktresuméet var ualmindeligt [13].

Immunmedierede komplekser

Reaktioner relateret til immunkomplekset er blevet rapporteret med andre ERT'er hos patienter, der havde høje IgG-antistofniveauer, herunder svære hudreaktioner og nefrotisk syndrom. En potentiel klassevirkning kan ikke udelukkes. Patienterne bør monitoreres for kliniske tegn og symptomer på systemiske reaktioner relateret til immunkomplekset, mens de får cipaglucosidase alfa eller andre ERT'er.



Graviditet

Jf. produktresumeeet har dyreforsøg med miglustat alene (og kombinationen med cipagluco­sidase alfa og miglustat) vist reproduktionstoksicitet. Dyreforsøg med cipagluco­sidase alfa alene har ikke vist reproduktionstoksicitet, men grundet evidensen for reproduktionstoksicitet for miglustat er EMAs konklusion vedr. cipagluco­sidase alfa i kombination med miglustat-behandling, at behandlingen ikke bør anvendes under graviditeten.

Ifølge produktresumeeet for alglucosidase alfa foreligger begrænset data fra anvendelse af alglucosidase alfa til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet. Alglucosidase alfa bør ikke anvendes under graviditet.

I dansk klinisk praksis pauseres ERT under graviditet.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Cipagluco­sidase alfa i kombination med miglustat har samlet set en sikkerhedsprofil, der er sammenlignelig med alglucosidase alfa. 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.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed er generelt sammenlignelig mellem cipagluco­sidase alfa + miglustat og alglucosidase alfa på samtlige effektmål vurderet efter 52 uger, herunder også helbredsrelateret livskvalitet. Data for cipagluco­sidase alfa med yderligere 52 ugers opfølgning tyder på en fortsat stabiliserende effekt.

Sygdommen progredierer gradvist over mange år, og det kan ikke udelukkes, om der vil være en klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne efter længere tids opfølgning, men umiddelbart er der ikke noget i data, som indikerer dette.

I datagrundlaget indgår kun voksne patienter med bevaret gangfunktion og gennemsnitlig let til moderat nedsat lungefunktion (FVC ca. 70 % af forventet), og studiet belyser således ikke effekten af cipagluco­sidase alfa hos de patienter i klinisk praksis, som er mere syge end de patienter, som indgik i det randomiserede studie.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en *cost-utility*-analyse, der sammenligner cipagluco­sidase alfa + miglustat med algluco­sidase alfa. Denne tilgang er valgt, da ansøger mener, at data fra PROPEL for FVC, % af det forventede og 6MWT kan bruges til at estimere tiden, indtil patienterne får behov for non-invasiv og invasiv respiratorisk hjælp, gangstøtte og kørestol. Ud fra flere antagelser om bl.a. grænser for, hvornår patienter får behov for kørestol og respirator, og antagelser om progressionsrate, estimerer ansøger en overlevelsesgevinst på 0,26 leveår (diskonteret) og en gevinst målt på kvalitetsjusteret leveår (QALY) på 0,79 QALY (diskonteret).

Baseret på den kliniske vurdering af effekt og sikkerhed (se afsnit 2.4 og 2.5), vurderer Medicinrådet, at data fra PROPEL ikke giver anledning til at modellere effekt- eller sikkerhedsmæssige forskelle mellem cipagluco­sidase alfa + miglustat og algluco­sidase alfa i den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinrådet præsenterer derfor en omkostningsanalyse, der sammenligner omkostningerne forbundet med de to behandlinger.

Da algluco­sidase alfa ikke tidligere er vurderet af Medicinrådet, er det ikke vurderet, om nuværende standardbehandling er omkostningseffektiv. Jf. Medicinrådets metodevejledning skal cipagluco­sidase alfa + miglustat derfor også sammenlignes med en behandling, som med rimelighed kan antages at være omkostningseffektiv, fx placebo (*ingen aktiv behandling*). Ansøger har, efter forespørgsel fra Medicinrådet, indsendt en simpel *cost-utility*-analyse, der sammenligner cipagluco­sidase alfa + miglustat med *ingen aktiv behandling*. Analysen er præsenteret i bilag 9.3.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Ansøgers analyse har livslang tidshorison, da ansøgers analyse modellerer en effektforskel på overlevelsen mellem cipagluco­sidase alfa + miglustat og algluco­sidase alfa. Ansøger diskonterer omkostninger og sundhedsgevinster jf. Metodevejledningen.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Baseret på det tilgængelige datagrundlag for cipagluco­sidase alfa + miglustat og algluco­sidase alfa, vurderer Medicinrådet, at omkostningerne forbundet med de to behandlinger vil være ens for alle år. Medicinrådet ændrer derfor tidshorisonen til 1 år i egen hovedanalyse. Derved er det ikke relevant at diskontere omkostningerne.

3.2 Model

Medicinrådets egen hovedanalyse er en simpel omkostningsmodel, der sammenligner de årlige behandlingsomkostninger forbundet med cipagluco­sidase alfa + miglustat og algluco­sidase alfa, da der ikke antages at være forskel i effekten, bivirkninger eller behandlingsvarigheden mellem de to behandlinger. Behandling med ERT er som udgangspunkt livslang.



3.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger og patientomkostninger. Alle andre omkostninger forventes at være ens mellem behandlingerne. Det er næsten udelukkende lægemiddelomkostningerne, der driver analysens resultat.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Cipaglucosidase alfa og alglucosidase alfa administreres begge med en dosis på 20 mg/kg hver anden uge som beskrevet i afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Miglustat gives i en dosis på 260 mg (4 kapsler à 65 mg hver) forud for behandlingen med cipaglucosidase alfa. Ansøger anvender gennemsnitsvægten fra PROPEL på ca. 75 kg til at estimere lægemiddelomkostningerne for begge behandlinger, og omkostninger forbundet med spild er medregnet i analysen.

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger. Medicinrådet udskifter apotekernes indkøbspris (AIP) med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 8.

Tabel 8. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (november, 2023)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Cipaglucosidase alfa	105 mg	1 hætteglas	■	Amgros
Miglustat	65 mg	4 tabletter	■	Amgros
Alglucosidase alfa	50 mg	1 hætteglas	■	Amgros

3.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger relateret til behandling på hospitalet og i hjemmet. Ansøger antager, at efter 3 infusioner på hospitalet, kan patienterne administrere behandlingen selv derhjemme. Ansøger antager, at 10 % af patienterne kan administrere behandlingen uden hjælp fra en hjemmesygeplejerske. Administrationstiden for hjemmesygeplejersken til hhv. cipaglucosidase alfa og alglucosidase alfa er baseret på vurderingen udarbejdet af *National Institute of Care and Excellence* (NICE), der sammenligner avalglucosidase alfa med alglucosidase alfa. Det antages således i ansøgers analyse, at administrationstiden for avalglucosidase alfa er overførbart til cipaglucosidase alfa. NICE estimerede, at opblanding og administrationstid var 4,7 timer og 5,2 for hhv. avalglucosidase alfa og alglucosidase alfa.



Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Der er usikkerhed om det faktiske ressourceforbrug i forbindelse med administration af cipagluco­sidase alfa + miglustat, men omkostningerne har ikke væsentlig betydning for analysens resultat.

Jf. produktresuméerne for cipagluco­sidase alfa og algluco­sidase alfa er den angivne infusionstid den samme for begge behandlinger (ca. 4 timer ved vægt på 75 kg). Patienterne tilbydes i dag hjemmebehandling med algluco­sidase alfa, og det samme forventes at gøre sig gældende for cipagluco­sidase alfa + miglustat. Seks danske patienter modtager i dag cipagluco­sidase alfa som en del af opfølg­ningsstudiet for PROPEL, og alle modtager behandlingen hjemme med hjælp fra en sygeplejerske.

Medicinrådet anslår, at ca. 50 % af patienterne uden for studiekontekst vil modtage hjemmebehandling med både cipagluco­sidase alfa + miglustat og algluco­sidase alfa. Estimatet er usikkert, men har minimal betydning for analysens resultat.

Administration på hospitalet

Ved administration af cipagluco­sidase alfa og algluco­sidase alfa på hospitalet antages samme omkostninger mellem de to behandlinger, og de inkluderes derfor ikke i analysen. Dog skal miglustat indtages en time inden infusion af cipagluco­sidase alfa. Denne omkostning medregnes under patientomkostninger.

Hjemmebehandling

Hjemmebehandling med cipagluco­sidase alfa skal, jf. produktresuméet, ske med sundhedspersonale til rådighed under infusionen i hjemmet. Det antages på den baggrund, at en sygeplejerske er til rådighed under infusionen af cipagluco­sidase alfa.

I analysen anvendes en timeløn for en sygeplejerske på 453 DKK, jf. Medicinrådets katalog for værdisætning af enhedsomkostninger. Derved estimeres en årlig meromkostning for administration udført af en sygeplejerske relateret til cipagluco­sidase alfa + miglustat til ca. 23.619 DKK.

Det er ikke angivet i produktresuméet for algluco­sidase alfa, at der skal være sundhedspersonale til rådighed under infusion i hjemmet. Der medregnes derfor ikke yderligere omkostninger til administration ved selvadministration med algluco­sidase alfa.

3.3.3 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer ikke patientomkostninger relateret til administration af behandlingerne.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet inkluderer omkostninger forbundet med ventetiden (1 time), patienten er på hospitalet efter indtagelsen af miglustat forud for infusionen med cipagluco­sidase alfa. Medicinrådet anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time.

Patienttiden forbundet med administration af cipagluco­sidase alfa + miglustat og algluco­sidase alfa forventes at være den samme.



3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Ansøger har indsendt en *cost-utility*-analyse. Medicinrådet vurderer dog, at der ikke er dokumenteret effekt- eller sikkerhedsmæssige forskelle mellem cipaglucoxidase alfa + miglustat og alglucoxidase alfa. Medicinrådet præsenterer derfor en omkostningsanalyse. I analysen indgår kun behandlingsomkostningerne for et års behandling, da alle andre behandlingsrelaterede omkostninger forventes at være tilnærmelsesvis ens.

3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

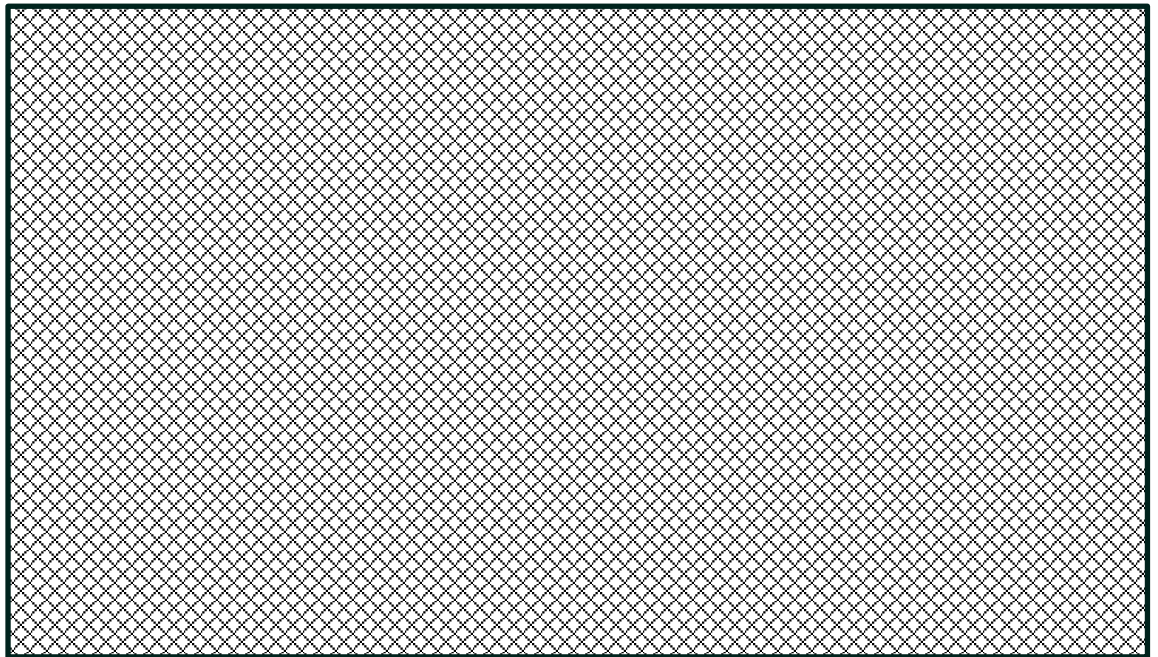
Den sundhedsøkonomiske analyse er en sammenligning af årlige behandlingsomkostninger pr. patient for cipaglucoxidase alfa + miglustat og alglucoxidase alfa.

Medicinrådet vurderer, at ibrugtagning af cipaglucoxidase alfa + miglustat vil resultere i besparelser på ca. [REDACTED] DKK pr. patient pr. år. Resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse kan ses i Tabel 9. Udføres analysen med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. [REDACTED] DKK pr. patient pr. år.

Tabel 9. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, årlige behandlingsomkostninger, DKK

	Cipaglucoxidase alfa + miglustat	Alglucoxidase alfa	Forskel
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	23.619	0	23.619
Patientomkostninger	5.292	0	5.292
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Behandlingsvarigheden er som udgangspunkt livslang, men afhænger af debutalder og prognosen, hvor der er stor variation mellem patienterne. Figur 1 viser lægemedielomkostningerne for cipaglucoxidase alfa + miglustat og alglucoxidase alfa ved forskellige behandlingsvarigheder. Det er kun voksne patienter, der kandiderer til cipaglucoxidase alfa + miglustat, og grafen tager derfor udgangspunkt i en startalder på 18 år.



Figur 1. Samlede lægemiddelomkostninger for cipagluosidase alfa + miglustat og alglucosidase alfa ved forskellige behandlingsvarigheder

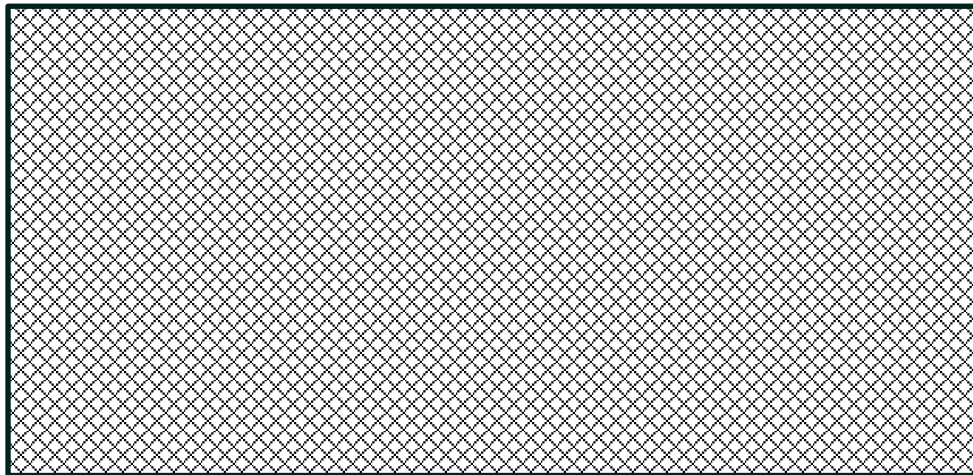
3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet præsenterer følsomhedsanalyser, der undersøger betydningen af den antagne gennemsnitsvægt for analysens resultat, og en analyse, hvor administrations- og patientomkostninger ekskluderes. Følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 10.

Tabel 10. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen			■
Gennemsnitsvægt	70 kg	Usikkerhed om gennemsnitsvægten i den danske patientpopulation	■
	80 kg		■
Administrations- og patientomkostninger	Ekskludering af omkostningsgrupperne	Usikkerhed om forskel i andel, der hjemmebehandles, tidsforbruget, og om en sygeplejerske skal være til rådighed	■



Figur 2. Inkrementelle omkostninger ved forskellige rabatprocenter for cipaglucosidase alfa og miglustat ift. AIP

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at der i dag er ca. ■ patienter, der kandiderer til behandling med cipaglucosidase alfa + miglustat, og at der inden for 4-5 år vil være ■ yderligere, der kandiderer til behandlingen. Ansøger antager et markedsoptag på ■ i år 1, stigende til ■ i år 5. Ansøgers estimat for antal patienter pr. år er præsenteret i Tabel 11.

Tabel 11. Ansøgers estimat af antal patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Cipaglucosidase alfa + miglustat	■	■	■	■	■
Alglucosidase alfa	■	■	■	■	■
Anbefales ikke					
Cipaglucosidase alfa + miglustat	■	■	■	■	■
Alglucosidase alfa	■	■	■	■	■



Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Patienterne, der i dag modtager alglucosidase alfa, kan som udgangspunkt skifte til behandling med cipagluco­sidase alfa + miglustat. Da der ikke er dokumenteret effekt- og sikkerhedsmæssige forskelle mellem behandlingerne, forventes patienterne at modtage den behandling, der er forbundet med de laveste omkostninger. Markeds­optaget afhænger derfor af prisen på cipagluco­sidase alfa + miglustat, og af den årsag præsenterer Medicinrådet ikke en budgetkonsekvensanalyse.

5. Diskussion

Medicinrådet vurderer samlet set, at effekt og sikkerhed generelt er sammenlignelig mellem cipagluco­sidase alfa + miglustat og alglucosidase alfa på samtlige effektmål vurderet efter 52 uger, herunder også helbredsrelateret livskvalitet. Data for cipagluco­sidase alfa med yderligere 52 ugers opfølgning tyder på en fortsat stabiliserende effekt.

Sygdommen progredierer gradvist over mange år, og det kan ikke helt udelukkes, om der vil være en klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne efter længere tids opfølgning, men umiddelbart er der ikke noget i data, som indikerer dette.

I datagrundlaget indgår kun voksne patienter med bevaret gangfunktion og gennemsnitlig let til moderat nedsat lungefunktion (FVC ca. 70 % af forventet), og studiet belyser således ikke effekten af cipagluco­sidase alfa hos de patienter i klinisk praksis, som er mere syge end de patienter, som indgik i det randomiserede studie.

I omkostningsminimeringsanalysen (hovedanalysen) estimeres de årlige behandlingsomkostninger for cipagluco­sidase alfa + miglustat og alglucosidase alfa at være hhv. ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK pr. patient. Usikkerheden ved dette estimat er lav, da det næsten udelukkende er drevet af forskellen i lægemiddelomkostningerne.

For diskussion af tillægsanalysen, som adresserer omkostningsniveauet for cipagluco­sidase alfa og ERT generelt, henvises til bilag C.



6. Referencer

1. Winkel LPF, Hagemans MLC, Van Doorn PA, Loonen MCB, Hop WJC, Reuser AJJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. Bd. 252, Journal of Neurology. 2005.
2. 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).
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).
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(3).
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(1).
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).
7. Schoser B, Hahn A, James E, Gupta D, Gitlin M, Prasad S. A Systematic Review of the Health Economics of Pompe Disease. Bd. 3, PharmacoEconomics - Open. 2019.
8. Winkel LPF, Hagemans MLC, Van Doorn PA, Loonen MCB, Hop WJC, Reuser AJJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. Bd. 252, Journal of Neurology. 2005.
9. GÜNGÖR D, De Vries JM, Hop WCJ, Reuser AJJ, Van Doorn PA, Van Der Ploeg AT, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. Orphanet J Rare Dis. 2011;6(1).
10. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. Bd. 264, Journal of Neurology. 2017.
11. GÜNGÖR D, Kruijshaar ME, Plug I, Rizopoulos D, Kanters TA, Wens SCA, et al. Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. J Inherit Metab Dis. 2016;39(2).



12. CHMP. Produktresumé Pombiliti, INN-cipaglucosidase alfa.
13. CHMP. Produktresumé, Opfolda, INN-miglustat.
14. 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.
15. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report cipaglucosidase [internet]. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
16. Amicus Therapeutics. Official Title: A Phase 3 Double-blind Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Intravenous ATB200 Co-administered With Oral AT2221 in Adult Subjects With Late-Onset Pompe Disease Compared With Alglucosidase Alfa/Placebo. 2020.
17. 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(1):160.
18. 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).
19. European Medicines Agency (EMA). Annex I - Summary of Product Characteristics. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230320158375/anx_158375_en.pdf. 2023.
20. Sarah B, Giovanna B, Emanuela K, Nadi N, Josè V, Alberto P. Clinical efficacy of the enzyme replacement therapy in patients with late-onset Pompe disease: a systematic review and a meta-analysis. Bd. 269, *Journal of Neurology.* 2022.
21. Dornelles AD, Junges APP, Pereira TV, Krug BC, Gonçalves CBT, Llerena JC, et al. A systematic review and meta-analysis of enzyme replacement therapy in late-onset pompe disease. *J Clin Med.* 2021;10(21).
22. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, D’Agostino RB, Hagemans MLC, Van Doorn PA, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: Results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1).
23. Hubig L, Sussex A-K, MacCulloch A, Hughes D, Graham R, Morris L, et al. Quality of Life with Late-Onset Pompe Disease: Qualitative Interviews and General Public Utility Estimation in the United Kingdom. *J Health Econ Outcomes Res.* 2023;10(1).



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende medfødte stofskiftesygdomme

Formand

Allan Bayat
Afdelingslæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Pædiatrisk Selskab

Medlemmer

Lars Bender
Overlæge

Region Nordjylland

Pernille Tørring
Overlæge

Region Syddanmark

Lone Larsen
Overlæge

Region Sjælland

Malene Landbo Børresen
Overlæge

Region Hovedstaden

Line Jarvig
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Christina Gade
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Elsebeth Østergaard
Overlæge

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Bitten Aagaard
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Immunologi

Nicolai Rasmus Preisler (næstformand)
Afdelingslæge

Inviteret af formanden

Anders Kahr-Højland
Patient/patientrepræsentant

Inviteret af formanden

Linette Søgaard Sørensen
Patient/patientrepræsentant

Inviteret af formanden

Birthe Byskov Holm
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	21. februar 2024	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Bilag A: Effekt af alglucosidase alfa

Alglucosidase alfa er undersøgt i et dobbeltblindet fase III-studie, hvor 60 patienter blev randomiseret til at modtage alglucosidase alfa og 30 patienter til placebo i 78 uger. Resultaterne fra studiet er opgjort nedenfor i Tabel 12.

Tabel 12. Resultater fra fase III-studiet, der undersøgte effekten af alglucosidase alfa mod placebo hos patienter med LOPD

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

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

Effekten af alglucosidase alfa på gangfunktion målt ved 6MWT, lungefunktion målt ved FVC og overlevelse er efterfølgende undersøgt i flere metaanalyser, som også inkluderer ukontrollerede studier med længere opfølgningstid. Disse tyder på en forbedret gangfunktion (målt med 6MWT), stabilisering af lungefunktion ift. baseline og bedre overlevelseshastighed sammenholdt med ubehandlede patienter. Resultaterne af de forskellige metaanalyser er opgjort nedenfor i Tabel 13.

Tabel 13. Oversigt over resultater fra metaanalyser vedr. effekten af alglucosidase alfa

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



Publikation (N)	Gennemsnitlig opfølgningstid	Gennemsnitlig ændring i 6MWT fra baseline (95 % CI)	Gennemsnitlig ændring i FVC fra baseline (95 % CI)	Overlevelse sammenlignet med ubehandlede patienter med LOPD
-----------------	------------------------------	---	--	---

Grünger et al. (283) [22]	Median: 6 år (1,4 år med ERT)	Ikke opgjort	Ikke opgjort	HR: 0,41 (95 % CI: 0,19; 0,97) baseret på 46 dødsfald
---------------------------	-------------------------------	--------------	--------------	---

^a N=407, FVC = forceret vitalkapacitet, 6MWT = 6 minutters gangtest, ERT = erstatningsterapi, HR = Hazard ratio.

I Schoser et al. blev det også fundet, at andelen af patienter, der havde behov for respirator, var stigende blandt ubehandlede patienter, mens den var konstant blandt patienter, der modtog behandling med alglucosidase alfa [10]. Selvom behandling med alglucosidase alfa sænker hastigheden af sygdomsprogressionen, forhindres den ikke, og de fleste patienter vil over tid stadig opleve en forværring i lungefunktionen [10].

Et studie, der undersøger langtidseffekten på livskvalitet i op til 8 år, har vist, at fysisk helbredsrelateret livskvalitet forbedres i to år efter opstart af behandling med alglucosidase alfa og forbliver stabil derefter [11]. Livskvalitet relateret til mentalt helbred var stabil i perioden før og efter behandlingsstart [11].

9.2 Bilag B: Resultater vedr. behandlingserfarne og behandlingsnaive patienter

9.2.1 6MWT

Resultater for behandlingserfarne patienter

Tabel 14. Effektestimater vedr. 6MWT for behandlingserfarne patienter

Effektmål	Cipagluco­sidase alfa (n=65)	Alglucosidase alfa (n=30)	Forskel opgjort som LSMD (95 % CI)
Gennemsnitlig ændring i 6MWT fra baseline til uge 52, m (SD)*	16,9 (40,4)	-0,02 (39,4)	16,8 (0,2; 33,3)

ANCOVA.

Ved baseline kunne ERT-erfarne patienter i cipagluco­sidase-armen tilbagelægge 346,9 m under 6MWT, mens ERT-erfarne patienter i alglucosidase alfa-armen kunne tilbagelægge 334,6 m.

Efter 52 ugers behandling kunne ERT-erfarne patienter i cipagluco­sidase-armen tilbagelægge 363,8 m under 6MWT, dvs. en forbedring fra baseline på 16,9 m (SD 40,4).

Efter 52 ugers behandling kunne ERT-erfarne patienter i alglucosidase-armen tilbagelægge 334,6 m under 6MWT, dvs. ingen ændring sammenlignet med baseline på -0,02 m (39,4).



Dette resultater i en absolut effektforskel mellem de to behandlinger på 16,8 m (95 % 0,2; 33,3).

Resultater for behandlingsnaive patienter

Tabel 15. Effektestimater vedr. 6MWT for behandlingsnaive patienter

Effekt mål	Cipagluco­sidase alfa (n=20)	Algluco­sidase alfa (n=7)	Forskel opgjort som LSMD (95 % CI)
Gennemsnitlig ændring i 6MWT fra baseline til uge 52, m (SD)*	33,4 (48,7)	38,2 (29,3)	-9,0 (-46,5; 35,0)

ANCOVA.

Ved baseline kunne ERT-naive patienter i cipagluco­sidase-armen tilbagelægge 393,6 meter under 6MWT, mens ERT-naive patienter i algluco­sidase alfa-armen kunne tilbagelægge 421,0 meter.

Efter 52 ugers behandling kunne ERT-naive patienter i cipagluco­sidase-armen tilbagelægge 427,1 meter under 6MWT, dvs. en forbedring fra baseline på 33,4 meter (48,7).

Efter 52 ugers behandling kunne ERT-naive patienter i algluco­sidase-armen tilbagelægge 459,3 meter under 6MWT, dvs. en forbedring fra baseline på 38,2 meter (29,3).

Dette resulterer i en absolut effektforskel mellem de to behandlinger på -9,0 (95 % -46,5; 35,0).

9.2.2 FVC, % af forventet

Tabel 16. Effektestimater vedr. FVC, % af forventet for behandlingserfarne patienter

Effekt mål	Cipagluco­sidase alfa (n=65)	Algluco­sidase alfa (n=30)	Forskel opgjort som LSMD (95 % CI)
Gennemsnitlig ændring i FVC, % af forventet fra baseline til uge 52, m (SD)	0,1 (5,8)	-4,0 (5,0)	3,5 (1,0; 6,0)

Tabel 17. Effektestimater vedr. FVC, % af forventet for behandlingsnaive patienter

Effekt mål	Cipagluco­sidase alfa (n=20)	Algluco­sidase alfa (n=7)	Forskel opgjort som LSMD (95 % CI)
Gennemsnitlig ændring i FVC, % af forventet fra baseline til uge 52, m (SD)	-4,1 (6,5)	-3,6 (4,7)	-2,0 (-8,9; 5,0)



9.3 Bilag C: Sundhedsøkonomisk analyse, der sammenligner cipaglucosidase alfa + miglustat vs. *ingen aktiv behandling*

Alglucosidase alfa er ikke tidligere er vurderet af Medicinrådet, og ansøger har derfor jf. Medicinrådets metodevejledning indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der sammenligner cipaglucosidase alfa + miglustat med *ingen aktiv behandling*. Analysen har til formål at give en indikation af, om cipaglucosidase alfa + miglustat er en omkostningseffektiv behandling sammenlignet med en behandling, som med rimelighed kan antages at være omkostningseffektiv; i dette tilfælde *ingen aktiv behandling*. Formålet med analysen adskiller sig derfor fra formålet med Medicinrådets hovedanalyse, hvor omkostningseffektiviteten af cipaglucosidase alfa + miglustat analyseres med udgangspunkt i den nuværende danske kliniske praksis, uagtet om nuværende praksis er omkostningseffektiv.

Analysen er en *cost-utility*-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. QALY ved behandling med cipaglucosidase alfa + miglustat sammenlignet med *ingen aktiv behandling*. Medicinrådet præsenterer ansøgers antagelser uden at lave tilpasninger til analysen. Medicinrådet præsenterer ikke følsomhedsanalyser eller en budgetkonsekvensanalyse.

9.3.1 Analyseperspektiv

Ansøgers analyse har et sundhedssektorperspektiv og en tidshorizont på 82 år, hvilket svarer til en livslang tidshorizont. Ansøger anvender en diskonteringsrente på 3,5 % for omkostninger og sundhedsgevinster, der falder efter år 1.

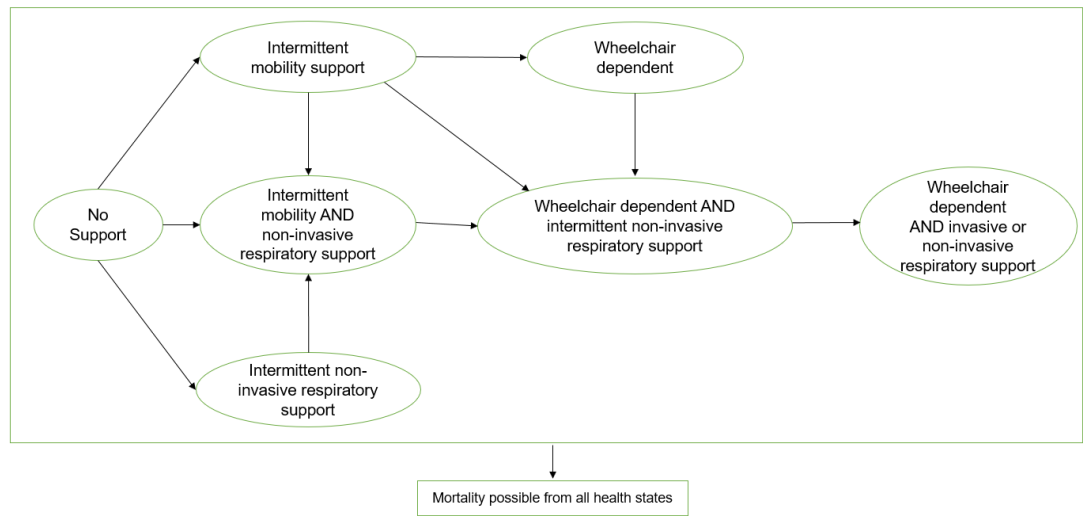
Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

9.3.2 Medicinrådet anvender ansøgers antagelser. Model

Ansøgers analyse er baseret på en *patient-level simulation model* med otte helbredsstadier:

- intet behov for støtte
- intermitterende behov for mobilitetsstøtte
- behov for kørestol
- intermitterende behov for non-invasiv respiratorisk støtte
- intermitterende behov for mobilitetsstøtte og non-invasiv respiratorisk støtte
- behov for kørestol og non-invasiv respiratorisk støtte
- behov for kørestol og invasiv respiratorisk støtte (respirator)
- død.

En illustration af modellens opbygning er præsenteret i Figur 3. Cykluslængden er på 1 år, og der anvendes *half-cycle correction*.



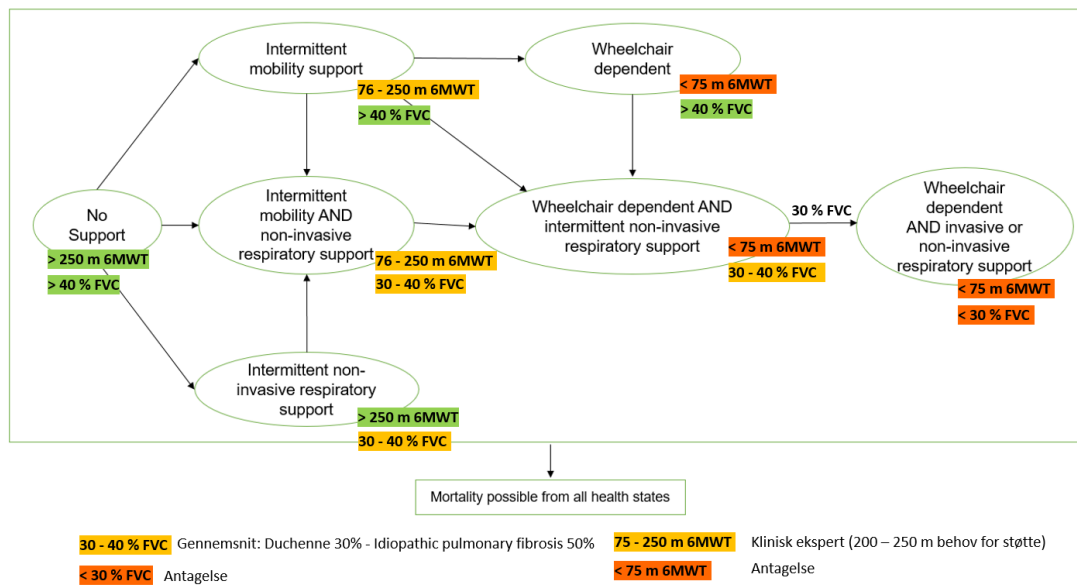
Figur 3. Illustration af ansøgers model

Ansøger vurderer, at der ikke er tilstrækkeligt data tilgængeligt for ubehandlede patienter til at kunne informere behandlingsarmen *ingen aktiv behandling* i modellen. Med en systematisk litteratursøgning har ansøger identificeret en metaanalyse af Schoer et al., der på baggrund af kohortestudier fandt, at mortalitetsraten var ca. 5 gange større for ubehandlede patienter sammenlignet med patienter, der modtog alglucosidase alfa [10]. Ansøger anvender dette til at modellere effekten af *ingen aktiv behandling* ved at øge progressionsraten for disse patienter, således at patienterne progredierer 5 gange hurtigere end patienter, der modtager cipaglusidase alfa + miglustat.

9.3.2.1 Bevægelserne i modellen

Til at estimere patienternes bevægelser i modellen (transitionssandsynligheder) er ansøger nødt til at opstille grænser for, hvornår patienternes helbredstilstande kræver støtte ift. mobilitet og/eller respiration. Disse grænser er nødvendige at antage, da opfølgningstiden i PROPEL ikke er lang nok til at estimere, hvornår patienternes behov for støtte indtræder. Der er heller ikke data for patienter med Pompes sygdom tilgængeligt fra andre kilder, der kan bruges i ansøgers modellering af effekten. Ansøger opstiller fire grænser:

- intermitterende behov for mobilitetsstøtte: 75-250 meter
- behov for kørestol: < 75 meter
- intermitterende behov for non-invasiv respiratorisk støtte: 30-40 % FVC af det forventede
- invasiv respiratorisk støtte: < 30 % FVC af det forventede.



Figur 4. Patienternes bevægelse i modellen

Antagelsen om, hvornår patienter har behov for intermitterende non-invasiv respiratorisk støtte, er baseret på grænser fra sygdomsområderne Duchenne og idiopatisk lungefibrose, hvor grænsen for støtte er hhv. 30 % og 50 %. Grænsen for, hvornår patienter har behov for invasiv respiratorisk støtte, er en antagelse lavet af ansøger.

Antagelsen om, hvornår patienter har behov for intermitterende mobilitetsstøtte, er baseret på en vurdering af en klinisk ekspert. Grænsen for, hvornår patienter har behov for kørestol, er en antagelse lavet af ansøger.

Til at estimere effekten af cipaglusidase alfa + miglustat anvender ansøger data fra PROPEL og open-label fase I/II-studiet for cipaglusidase alfa + miglustat af Byrne 2020. Det anvendte data i ansøgers analyse er præsenteret i Tabel 18.



Tabel 18. Ansøgers anvendte effektdata til modellering af effekten af cipagluco­sidase alfa + miglustat

	Gennemsnit	Standardfej­l	Kilde
6MWT (absolutte meter)			
Baseline-år 1	20,79	4,64	PROPEL
År 1-2	12,39	18,28	Byrne 2020
År 2-3	11,93	19,42	Byrne 2020
FVC, % af forventet			
Baseline-år 1	-0,9 %	0,01	PROPEL
År 1-2	3,0 %	0,03	Byrne 2020
År 2-3	0,1 %	0,02	Byrne 2020

Effekten af *ingen aktiv behandling* er baseret på antagelsen om en progressionsrate, der er 5 gange højere end cipagluco­sidase alfa, som beskrevet i forrige afsnit.

Patienterne i PROPEL var i gennemsnit ca. 47 år. Baseret på ansøgers antagelser estimerer ansøger en restlevetid på ca. 28 år og ca. 22 år for patienter, der får hhv. cipagluco­sidase alfa + miglustat og *ingen aktiv behandling*. Dette svarer til en estimeret overlevelsesgevinst på ca. 6 år. Estimat­erne er ikke diskonteret.

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet vurderer, at helbredsstadierne i ansøgers model er relevante. Dog vurderer Medicinerådet, at det ikke er muligt at validere modellens resultat ift. tid i de forskellige helbredsstadier og den samlede overlevelse. Det skyldes, at datagrundlaget, der anvendes til at estimere effekten af cipagluco­sidase alfa + miglustat og *ingen aktiv behandling*, er så sparsomt, at det er nødvendigt at opstille en række væsentlige antagelser for at kunne estimere et fuldt behandlingsforløb, hvilket skaber stor usikkerhed i analysen. Det er ikke muligt at vurdere, om antagelserne over- eller underestimerer omkostningseffektiviteten af cipagluco­sidase alfa + miglustat.

9.3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Til at estimere nytteværdier forbundet med de forskellige helbredsstadier i ansøgers model anvender ansøger et vignette-studie. Der blev indsamlet EQ-5D-5L-data i PROPEL, men opfølgningstiden var for kort til, at der er data for alle helbredsstadierne i studiet. Ansøger har derfor lavet et vignette-studie, hvor 100 personer fra den generelle befolkning i UK besvarede vignetterne [23].

Ansøger har ikke opgjørt nytteværdierne for de helbredsstadier, der blev indsamlet data på i PROPEL, og det er derfor ikke muligt at sammenligne nytteværdierne, der er baseret på data fra patienter med nytteværdierne estimeret i vignette-studiet.



Table 19. Applicant's used utility values based on vignette study

	Utility value	95 % CI
No need for support	0,720	0,690; 0,749
Intermittent need for mobility support	0,506	0,454; 0,558
Need for wheelchair	0,140	0,077; 0,202
Intermittent need for non-invasive respiratory support	0,449	0,394; 0,503
Intermittent need for mobility support and non-invasive respiratory support	0,355	0,288; 0,422
Need for wheelchair and non-invasive respiratory support	0,108	0,048; 0,168
Need for wheelchair and invasive respiratory support	-0,041	-0,105; 0,023

Medicinal Council's assessment of health-related quality of life

The Medicinal Council assesses that there is a significant uncertainty associated with the use of the vignette study for estimation of utility values in the analysis. The Medicinal Council notes that the utility value for health status, where the patient does not have any need for support, is low. The mean utility value for the Danish population is 0,90. The estimates are uncertain, but it is not possible to assess whether the assumptions over- or underestimate the cost-effectiveness of cipagliflozin + miglustat.

9.3.4 Costs

In the applicant's health economic analysis, drug costs, administrative costs, monitoring costs, costs for mobility and respiratory support, and patient costs are included.

9.3.4.1 Drug costs

The estimation of drug costs for cipagliflozin + miglustat is based on the same method as in the cost-minimization analysis. This is described in section 3.3.1.

9.3.4.2 Administrative costs

The applicant includes costs associated with administration of cipagliflozin + miglustat as an intravenous infusion in the hospital.

Medicinal Council's assessment of administrative costs

The Medicinal Council uses the applicant's assumptions and estimates for administrative costs associated with administration. There are several administrative costs included in the comparison with no active treatment.



sammenligningen med alglucosidase alfa. Det skyldes, at størstedelen af omkostningerne i sammenligningen med alglucosidase alfa var ens mellem de to behandlinger. For sammenligningen med *ingen aktiv behandling* er der forskel mellem behandlingerne, da der ikke er administrationsomkostninger ved ingen aktiv behandling, og derfor opgøres alle omkostninger forbundet med administration.

9.3.5 Omkostninger til mobilitets- og respiratorisk støtte

Til estimering af omkostninger vedr. mobilitets- og respiratorisk støtte anvender ansøger forskellige kilder. Ansøgers estimerede omkostninger ses i Tabel 20.

Tabel 20. Ansøgers estimerede omkostninger for mobilitets- og respiratorisk støtte

	Engangs- omkostning (DKK)	Årlige efterfølgende omkostninger (DKK)	Kilde
Non-invasiv respiratorisk støtte	Ikke relevant	36.150	DRG: 01MA15 – Andre specifikke sygdomme i nervesystemet, pat. Mindst 18 år
Invasiv respiratorisk støtte	1.137.431	858.427	Engangsomkostning: NICE, TA821 konverteret til DKK. Årlig omkostning: DRG: 01MA15 – Andre specifikke sygdomme i nervesystemet, pat. Mindst 18 år kombineret med langliggertakst og manuel ventilation (BGDA61) og anden myopati (DG728)
Manuel kørestol	4.995	Ikke relevant	Hjælpemiddelbasen (Social og Boligstyrelsen)
Elektrisk kørestol	34.990	Ikke relevant	Hjælpemiddelbase (Social og Boligstyrelsen)
Tilpasninger i hjemmet	263.084	Ikke relevant	NICE, TA821 konverteret til DKK.
Lifte	80.264	Ikke relevant	Hjælpemiddelbase (Social og Boligstyrelsen)

Medicinerådets vurdering af omkostninger til mobilitets- og respiratorisk støtte

Estimerterne for omkostningerne til mobilitets- og respiratorisk støtte er usikre, men har ikke væsentlig betydning for analysens resultat.



9.4 Resultater

9.4.1 Resultat af tillægsanalysen

I tillægsanalysen estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient at være [redacted], mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK pr. vundet QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 59,6 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. [redacted] DKK pr. vundet QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 21.

Medicinrådet har ikke foretaget ændringer til ansøgers analyse.

Tabel 21. Resultatet af tillægsanalysen, diskonterede tal

	Cipaglucosidase alfa + miglustat	Ingen aktiv behandling	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	0	[redacted]
Administrationsomkostninger	3.575.936	0	3.575.936
Monitoreringsomkostninger	686.813	6.813.206	-6.126.393
Omkostninger til mobilitets- og respiratorisk støtte			
Totale omkostninger	[redacted]	6.813.206	[redacted]
Totale leveår	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: [redacted]	
		Beregnet med SAIP: [redacted]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: [redacted]	
		Beregnet med SAIP: [redacted]	

9.4.2 Diskussion

Cost-utility-analysen, der sammenligner cipaglucosidase alfa + miglustat, er for både intervention og komparator baseret på meget omfattende antagelser vedr. overlevelse og patienternes sygdomsforløb. Der er derfor betydelig usikkerhed omkring den estimerede ICER ([redacted] DKK pr. vundet QALY), som både kan over- og underestimere effekten af cipaglucosidase alfa + miglustat relativt til ingen aktiv behandling, hvorfor Medicinrådet ikke med tilstrækkelig sikkerhed kan vurdere omkostningseffektiviteten af cipaglucosidase alfa + miglustat.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk