Direktoratet for medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Cipaglukosidase alfa (Pombiliti) og miglustat (Opfolda)

Til behandling av voksne med sent debuterende Pompes sykdom

ID2022_074

05.11.2026

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Forenklet oppsummering

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om DMPs arbeid med metodevurderinger *her*.

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår *her.*

Hva er Pompes sykdom? Du kan lese om Pompes sykdom her: Pompes sykdom - Frambu

Hvorfor gjør vi metodevurderinger?

Metodevurdering av legemidler er et viktig verktøy for å sikre forsvarlig og rettferdig bruk av samfunnets ressurser. Stortinget har bestemt hvilke kriterier som skal ligge til grunn for prioriteringer i helsevesenet. En metodevurdering belyser prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk ved å ta i bruk en ny behandling blant norske pasienter.

Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) har fra før vurdert at Pombiliti/Opfolda har en nytte som sannsynligvis overstiger risikoen ved bruk. I metodevurderingen er det nytte og kostnad av Pombiliti/Opfolda, sammenlignet med dagens behandling i Norge, som blir undersøkt. Nytten måles ved hvor mange «gode leveår»[1] den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter sammenlignet med dagens behandling. Kostnader inkluderer legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten knyttet til ny behandling sammenlignet med dagens behandling.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelselskapet Amicus. Det er oppnevnt to medisinske fageksperter til å bistå med metodevurderingen. Disse har hjulpet DMP med sentrale avklaringer underveis.

Hva er Pombiliti/Opfolda?

Pombiliti/Opfolda er en enzymerstatningsterapi (ERT) som brukes til behandling av voksne pasienter med sent debuterende Pompes sykdom («voksen form» for Pompes sykdom, LOPD). Pombiliti erstatter et enzym som heter syre-α-glukosidase, som pasienter med Pompes sykdom har for lite av. Enzymet er nødvendig for normal funksjon av muskler som trengs for å gå, puste og for normal funksjon av hjertet. Pombiliti gis som intravenøs infusjon (drypp i en blodåre) annenhver uke. Infusjonen kan gis på sykehus eller hjemme med hjelp av helsepersonell. Pombiliti skal tas sammen med Opfolda kapsler. Kapslene skal tas en time før infusjonen med Pombiliti startes. Behandling med Pombiliti/Opfolda kan være livslang.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Pasienter med LOPD får gradvis svakere muskler og får problemer med å gå og puste. Etter hvert kan de bli avhengig av hjelpemidler slik som stokk, rullator og rullestol og hjelp til å puste, spesielt om natten. Sykdommen kan oppleves svært psykisk belastende. DMP har fått brukerinnspill fra Foreningen for muskelsyke i denne saken, som beskriver mer om hvordan pasientene opplever sykdommen, se vedlegg 1. Pasienter med LOPD lever generelt kortere og har en dårligere livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen i Norge, men dette varierer mye fra pasient til pasient. Studier har vist at uten behandling lever pasienter med LOPD i gjennomsnitt til rundt 60 års alder.

Hvem kan få behandling med Pombiliti/Opfolda hvis legemidlet innføres i norske sykehus?

Denne metodevurderingen gjelder voksne med sent debuterende Pompes sykdom (LOPD). Dette utgjør under 10 personer i Norge. Behandlingen kan være aktuell for personer som har symptomer på Pompes sykdom. Samtidig bør sykdommen ikke ha kommet så langt at behandlingen trolig ikke vil ha nytte. Det kan også bli satt kriterier for hvem som kan starte behandlingen, og hvilke krav som må være oppfylt for å kunne fortsette.

[1] På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Hvordan er nytten av Pombiliti/Opfolda undersøkt?

Den generelle nytten av, og risikoen ved, behandling med Pombiliti/Opfolda ved Pompes sykdom er undersøkt i kliniske studier. I en studie ble pasientene tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med Pombiliti/Opfolda eller Myozyme, som er en annen enzymerstatningsbehandling. Etter 52 uker så man på om det var forskjeller i hvor mye lenger pasientene klarte å gå ved hjelp 6MWD-testen, dvs. hvor mange meter man klarer å gå i løpet av 6 minutter. Man så også på om pasientene fikk bedre lungefunksjon ved å teste FVC, dvs. hvor mye luft man klarer å puste ut etter å ha pustet inn. Pasienter i begge behandlingsgruppene gikk litt lenger enn de gjorde før de fikk medisin, men det var ikke mulig å konkludere om det var noen forskjell mellom de to gruppene. Lungefunksjonen ble litt dårligere i begge pasientgruppene selv om de fikk medisin, men pasienter som fikk Pombiliti/Opfolda tapte mindre av lungefunksjonen enn pasientene som fikk Myozyme.

Legemiddelfirmaet har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Pombiliti/Opfolda påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med Pompes sykdom. Modellen prøver å forutsi hva slags nytte behandlingen har sammenlignet med pasienter som ikke får behandlingen, og så lenge pasientene lever.

DMPs vurdering av dokumentasjonen

I dag behandles de fleste aktuelle pasienter i Norge kun med støttebehandling slik som fysioterapi og hjelpemidler som rullestol og pustehjelp. Derfor er dette sammenligningsgrunnlaget når vi skal vurdere nytten av Pombiliti/Opfolda for norske pasienter.

Siden sammenligningsgrunnlaget i hovedstudien var Myozyme, kan den ikke gi svar på effekten av Pombiliti/Opfolda sammenlignet med dagens behandling i Norge. DMP har derfor sett på effekten som ble målt i en annen studie, hvor Myozyme ble sammenlignet med ingen behandling/støttebehandling. Resultatene viste at pasienter som hadde fått Myozyme klarte å gå ca. 28 meter lenger i løpet av 6 minutter enn de som ikke hadde fått enzymerstatningsbehandling. Siden både Pombiliti og Myozyme er enzymerstatningsbehandlinger, og studier som har blitt gjort hittil ikke har vist at det er noen store forskjeller mellom ulike enzymerstatningsbehandlinger, har DMP valgt å bruke effekten fra denne studien i modellen.

DMP har vurdert den kliniske dokumentasjonen og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet har levert, og mener at resultatene av analysene er svært usikre. Effekter målt i studiene er usikre fordi det var få pasienter med i studiene, noe som er vanlig ved sjeldne sykdommer slik som Pompes sykdom. I tillegg er oppfølgingstiden i studiene kort (et og et halvt år). Derfor vet man ikke hvordan Pombiliti/Opfolda virker på lang sikt, selv om analysene beregner effekter over resten av pasientenes liv. DMP har fått hjelp fra spesialister i nevrologi i Norge til å vurdere hva som kan være sannsynlige effekter på lang sikt.

Hva koster behandling med Pombiliti/Opfolda?

Det koster om lag 450 000 kroner, inkludert merverdiavgift, for en måneds legemiddelbehandling med Pombiliti/Opfolda. Behandlingen kan være livslang. Når man beregner totalkostnader for en gjennomsnittlig pasient basert på gjennomsnittlig livslengde, koster behandlingen om lag 80 millioner kroner med full pris uten merverdiavgift (diskonterte tall). Det er vanlig at legemiddelfirma tilbyr noe rabatt. Beregningsmodellen inkluderer også kostnader knyttet til hjelpemidler som rullestol og pustehjelp, som pasientene kan trenge etter hvert i sykdomsforløpet. Behandlingen kan utsette behovet for slike hjelpemidler en stund og dermed blir det reduserte kostnader til dette når pasienten får medisin.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

For å kunne vurdere relativ nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne effekt og kostnad ved behandling med Pombiliti/Opfolda og effekt og kostnad av dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»[2] ved behandling med Pombiliti/Opfolda

[2] På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer. Det er alltid færre «gode leveår» enn antall år pasienten faktisk lever siden de som har en sykdom sjelden vil ha perfekt livskvalitet.

Sent debuterende Pompes sykdom er en alvorlig sykdom. Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Pombiliti/Opfolda får bremset sykdomsutviklingen, det vil si de kan klare seg noe lenger uten hjelpemidler og får bedre livskvalitet. Den dokumenterte effekten er likevel av begrenset størrelse, og langtidseffekten er svært usikker. Det ser ut som at behandlingen gir effekt de første årene, og at effekten deretter avtar. Kostnadene for behandlingen er svært store. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Pombiliti/Opfolda, kan være rundt 15-42 millioner kroner. Beregningene viser at Pombiliti/Opfolda kan gi mellom 1,7 og 4,0 «gode leveår» sammenlignet med dagens behandling, det vil si kun støttebehandling.

Hvem avgjør om Pombiliti/Opfolda skal tas i bruk?

DMPs rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Pombiliti (cipaglukosidase alfa) som brukes i kombinasjon med Opfolda (miglustat). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) har vurdert at cipaglukosidase alfa/miglustat har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Amicus Therapeutics. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av cipaglukosidase alfa i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata og helseøkonomisk modell til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt. Det var ikke rekruttert fageksperter fra Helse Sør-Øst, hvor de fleste pasientene behandles.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_074: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Amicus Therapeutics
Preparat	Pombiliti i kombinasjon med Opfolda
Virkestoff	Cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat
ATC-kode	A16AB23
Aktuell indikasjon	Pombiliti (cipaglukosidase alfa) er en langsiktig enzymerstatningsterapi som brukes i kombinasjon med enzymstabilisatoren miglustat for behandling av voksne med sent innsettende Pompes sykdom (syre-α-glukosidase [GAA]-mangel)
Virkningsmekanisme	Cipaglukosidase alfa er et rekombinant enzym som erstatter det endogene enzymet syre-α-glukosidase (GAA) som er fraværende eller svekket ved Pompes sykdom. GAA bryter ned glykogen, og cipaglukosidase alfa hindrer vevsskade som kan oppstå ved høye nivåer av intracellulært glykogen grunnet manglende nedbryting. Miglustat er en enzymstabilisator av cipaglukosidase alfa.
Dosering	Anbefalt dose av cipaglukosidase alfa er 20 mg/kg kroppsvekt annenhver uke. Administreres som intravenøs infusjon omtrent 1 time (høyst 3 timer) etter inntak av miglustat kapsler. Anbefalt dose av miglustat er 260 mg (4 kapsler a 65 mg) for pasienter som veier minst 50 kg, og 195 mg (3 kapsler a 65 mg) for pasienter som veier ≥ 40 kg – < 50 kg. Langtidsbehandling. Hjemmeinfusjon kan vurderes.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Kommentar	DMP vurderer at evidensgrunnlaget og den innsendte dokumentasjonen, inkludert den helseøkonomiske modellen, er forbundet med betydelig usikkerhet. Usikkerheten er større enn det DMP normalt aksepterer i en

	kostnad-nytteanalyse, og resultatene fra metodevurderingen må derfor tolkes med varsomhet. Se ytterligere begrunnelse under *Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden* i sammendraget.

Sykdom

Sent innsettende Pompes sykdom	
Om sykdommen	Pompes sykdom er en sjelden, arvelig nevromuskulær sykdom. Typiske symptomer er gradvis økende muskelsvikt, gangvansker og pusteproblemer. Sykdommen tilhører de lysosomale avleiringssykdommene og skyldes mangel på enzymet syre-α-glukosidase som bryter ned glykogen. Avleiring av glykogen i muskelceller gir muskelskade. Sykdommen varierer fra en raskt progredierende form (IOPD, infantile onset Pompe disease) til LOPD (late-onset Pompe disease) som oftest debuterer i voksen alder med mer langsom progresjon.
Pasientgrunnlag i Norge	Pompes sykdom er en sjelden sykdom. Det antas at det er i overkant av 10 pasienter i Norge med diagnosen, hvorav minst 8 er voksne med sent debuterende Pompes sykdom. DMP har vurdert hvorvidt de veiledende kriterier for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand kan være oppfylt i denne saken.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det finnes ingen kurativ behandling for Pompes sykdom. Dagens behandling består av støttende behandling (BSC, best supportive care) inkludert hjelpemidler som for eksempel fysioterapi, stokk, rullestol og pustehjelp. Enzymmangel kan erstattes med enzymerstatning (ERT, enzyme replacement therapy). ERT er ikke innført i Norge i dag, og er kun tilgjengelig for pasienter som har fått alglukosidase alfa via individuell stønad på blå resept før 2019, samt pediatriske pasienter med infantil form av Pompes sykdom (IOPD, infantil onset Pompe disease) som kan få behandling via enkeltpasientunntak.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne (>18 år) med sent debuterende Pompes sykdom (LOPD)
Intervensjon	Cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat + BSC
Komparator	BSC
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	LOTS (randomisert, placebokontrollert fase III-studie for alglukosidase alfa), PROPEL (randomisert, aktiv kontrollert fase III-studie for cipaglukosidase alfa) og virkelighetsevidens (RWE)
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Amicus og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysene DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Cipaglukosidase alfa/miglustat	Differanse vs BSC
Totale kostnader (NOK)	79 millioner kr	59-68 millioner kr
Totale QALYs	9,5	1,7-4,0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY		15-42 millioner kr/QALY

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Cipaglukosidase alfa/miglustat (Pombiliti/Opfolda) er den tredje enzymerstatningsterapien (ERT) som har fått MT for behandling av sent debuterende Pompes sykdom (LOPD). Den første ERT som fikk MT var alglukosidase alfa (Myozyme) i 2006. Frem til 2019 var finansieringsansvaret for alglukosidase alfa plassert hos folketrygden, og et fåtall pasienter fikk alglukosidase alfa via individuell stønad på blå resept. Etter at finansieringsansvaret for legemidlet ble overført til RHF-ene i 2019, har disse pasientene kunnet fortsette behandlingen med alglukosidase alfa, men ingen nye pasienter med LOPD har fått ERT. Ingen ERT ved Pompes sykdom har vært metodevurdert tidligere, og standard støttebehandling (BSC, best supportive care) er derfor relevant komparator i en metodevurdering. Bestillerforum for nye metoder bestilte en metodevurdering med en kostnad-nytteanalyse av alglukosidase alfa sammenlignet med BSC (ID2022_064), men oppdraget ble avbestilt fordi den aktuelle leverandøren ikke leverte nødvendig dokumentasjon.

Amicus har sendt inn en dokumentasjonspakke hvor cipaglukosidase alfa/miglustat sammenlignes med BSC i en kostnad-nytte-analyse. Dette gir DMP et grunnlag for å vurdere prioriteringskriteriene for behandling med ERT hos pasienter med LOPD, noe det over lang tid har vært behov for.

LOPD er en sjelden og heterogen sykdom, og det foreligger svært begrensede kliniske data for både ERT og BSC, både på kort og lang sikt. For å kunne analysere nytte og kostnader over en livstidshorisont, må det derfor gjøres store og grunnleggende antagelser. DMP vurderer at det samlede evidensgrunnlaget og den innsendte dokumentasjonen, inkludert den helseøkonomiske modellen, er forbundet med betydelig usikkerhet. Usikkerheten er større enn det DMP normalt aksepterer i en kostnad-nytteanalyse, og resultatene fra metodevurderingen må derfor tolkes med varsomhet. DMP vurderer likevel at det i dette tilfelle, til tross for usikkerheten, er hensiktsmessig å belyse kostnadseffektiviteten basert på innsendt dokumentasjon og annen tilgjengelig evidens som grunnlag for å vurdere prioriteringskriteriene for ERT hos pasienter med LOPD.

Se ytterligere begrunnelse under *DMPs vurdering av usikkerhet*.

DMPs vurdering av nytte

Effekt av cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat er dokumentert i den pivotale, randomiserte, dobbelblinde fase III-studien PROPEL, hvor 125 pasienter med sent debuterende Pompes sykdom (LOPD) ble randomisert 2:1 til behandling med cipaglukosidase alfa + miglustat eller alglukosidase alfa + placebo annenhver uke i 52 uker. Primært utfallsmål var 6-minutters gangtest (6MWD, 6-minute walk distance). Et viktig sekundært utfallsmål var lungefunksjon målt som FVC (forced vital capacity) i sittende stilling.
Etter 52 uker gikk pasienter som fikk cipaglukosidase alfa + miglustat i gjennomsnitt 20,8 meter (SE, standard error 4,6) lenger, og pasienter behandlet med alglukosidase alfa 7,2 meter (SE 6,6) lenger, enn ved baseline i 6MWD-testen, dvs. en ikke statistisk signifikant forskjell på 13,6 meter (95 % KI -2,8 - 29,9). Hos pasienter som var behandlingsnaive (ikke allerede hadde fått ERT, n=28) var effekten større; 33 meter forbedring for cipaglukosidase alfa/miglustat og 38 meter forbedring for alglukosidase alfa. Det er

behandlingsnaive pasienter som er mest relevant for metodevurderingen, da de gjenspeiler flertallet av norske pasienter.

Når det gjaldt lungekapasitet hadde pasienter i cipaglukosidase alfa/miglustat-gruppen en nedgang på 0,93 % av forventet FVC, mens pasienter i alglukosidase alfa-gruppen en nedgang på 3,95 % av forventet FVC, dvs. en statistisk signifikant forskjell på 2,66 % (95 % KI 0,37-4,95, p=0,023). Også for FVC var forskjellen større hos behandlingsnaive pasienter.

I metodevurderingen sammenlignes cipaglukosidase alfa/miglustat med BSC. Evidens på effekt av cipaglukosidase alfa/miglustat sammenlignet med BSC er begrenset. DMP har benyttet den randomiserte studien LOTS for å estimere relativ effekt. LOTS er en randomisert studie hvor alglukosidase alfa ble sammenlignet med placebo (BSC). Tilgjengelig evidens tilsier at det ikke er forskjeller av stor betydning i effekt og sikkerhet mellom de ulike ERT, som alle er rekombinante versjoner av det endogene enzymet syre-α-glukosidase. Cipaglukosidase alfa/miglustat og alglukosidase alfa er klassifisert som samme virkestoff av EMA. PROPEL-studien viste, som beskrevet over, ikke statistisk signifikant forskjell for primærendepunktet mellom disse. Pasientene i LOTS-studien var behandlingsnaive, i likhet med den norske populasjonen. Studieresultatene viste at pasienter behandlet med alglukosidase alfa oppnådde en 6MWD som var 28,1 ± 13,1 meter lenger enn pasienter i placebogruppen (p=0,03), og hadde en 3,4 ± 1,2 økning i % av forventet FVC (p= 0,006) sammenlignet med pasienter i placebogruppen etter 78 uker.

Det foreligger ikke data på effekt av cipaglukosidase alfa/miglustat på lang sikt. En observasjonsstudie fra et fransk pasientregister med opptil 13 års oppfølging av LOPD-pasienter behandlet med alglukosidase alfa, viser stor variasjon i effekt mellom pasientene (1). En samlet analyse indikerte en økning i 6MWD de første to årene, og deretter en nedgang (2). Hvor mye ERT eventuelt bremser nedgangen på sikt sammenlignet med BSC er imidlertid svært usikkert.

De rekrutterte medisinske fagekspertene anser at effekten vist i LOTS-studien er klinisk relevant, da selv relativt moderat effekt kan ha betydning på sikt i en progredierende sykdom. Bremset muskel- og lungefunksjonstap, kan bety lenger tid hvor man fungerer i hverdagen, som har stor betydning for pasienten, som beskrevet i brukerinnspill som DMP har mottatt (vedlegg 1). Det kan utsette behov for hjelpemidler som rullestol og pustehjelp og avhengighet av hjelp fra andre. Det kan også medføre redusert dødelighet, hovedsakelig som følge av lavere risiko for respirasjonssvikt som er hyppigste dødsårsak hos voksne pasienter med LOPD.

Cipaglukosidase alfa/miglustat har generelt en håndterbar bivirkningsprofil. Infusjonsrelaterte reaksjoner forekommer, men er vanligvis milde. Cipaglukosidase alfa må gis som intravenøs infusjon som tar noen timer annenhver uke på sykehus eller hjemme.

I DMPs analyser estimeres det at pasienter som behandles med cipaglukosidase alfa/miglustat i gjennomsnitt kan få mellom 1,7 og 4,0 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med BSC, avhengig av hvilke antagelser som legges til grunn. Estimatet er imidlertid svært usikkert og nytten kan være både høyere og lavere enn dette. Det kliniske evidensgrunnlaget gir kun grunnlag for å si at cipaglukosidase alfa/miglustat reduserer hastigheten på tap av muskel- og lungefunksjon i løpet av en 2-årsperiode. En langsommere utvikling i tap av muskel- og lungefunksjon kan utsette behov for hjelpemidler til gange og pust, men det er ikke mulig å kvantifisere på en troverdig måte hvor mye langsommere utviklingen vil være, eller hvordan det vil utvikle seg over tid.

Lignende QALY-gevinster er rapportert i andre land. En kostnad-nytteanalyse fra Nederland fra 2017, hvor ERT ble sammenlignet med BSC ved LOPD, estimerte en QALY-gevinst på henholdsvis 2,0 og 4,3 for to

ulike scenarier for langtidsoverlevelse (3). En analyse fra Storbritannia fra 2026 beregnet 1,6 ekstra QALY ved behandling med ERT sammenlignet med BSC hos pasienter med LOPD (4).

DMPs vurdering av ressursbruk

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med cipaglukosidase alfa/miglustat er om lag 360 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Totalkostnaden for ett års behandling er omtrent 4,3 millioner NOK (maks AUP uten mva.). I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med administrasjon av legemiddelet, samt til motoriske og respiratoriske hjelpemidler som er aktuelt jo lengre ut i sykdomsforløpet pasienter befinner seg.

Basert på beregninger gjennom pasientsimuleringsmodellen er gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med cipaglukosidase alfa/miglustat ca. 80 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er ca. 60-70 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med BSC.

I DMPs analyser estimeres det at merkostnad for cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat sammenliknet med BSC basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

15-42 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
55-130 millioner NOK per vunnet leveår (LY)

Merkostnaden per QALY og LY er avhengig av hvilke antagelser som legges til grunn. Resultatet er imidlertid svært usikkert og kan ligge utenfor det intervallet DMP har presentert. Gitt det høye prisnivået leverandøren har satt for legemiddelet, og nytten som er dokumentert i kliniske studier, er det imidlertid lite sannsynlig at resultatet ligger lavere enn det intervallet DMP har presentert.

DMPs vurdering av alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Median alder ved ERT behandlingsstart i de kliniske studiene av LOPD er omtrent 40-45 år. For denne aldersgruppen er gjenværende forventede udiskonterte QALYs i normalbefolkningen omtrent 35 QALYs. En internasjonal studie av 268 voksne med Pompes sykdom (før introduksjon av ERT-behandling) fant at median alder ved diagnose var 38 år og median overlevelse fra diagnosetidspunktet omtrent 27 år (5).

Ved beregning av alvorlighet hentes forventede udiskonterte QALYs ved dagens behandling, i dette tilfellet BSC, fra den helseøkonomiske modellen. Som påpekt innledningsvis er evidensgrunnlaget for sykdomsprogresjon, overlevelse og helserelatert livskvalitet ved BSC svært tynt. I tillegg er den helseøkonomiske modelleringen svært usikker. Dette gir usikkerhet i beregningen av APT. DMP har i en av analysene estimert at denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 23-26 QALY. Estimatet er avhengig av hvilke antagelser som legges til grunn i den helseøkonomiske analysen, og APT kan ligge både over og under dette. Gitt tall fra litteraturen om median diagnosetidspunkt og overlevelse ved LOPD er det imidlertid svært lite sannsynlig at APT vil ligger vesentlig høyere enn det DMP har presentert. Pasientgruppen er imidlertid svært heterogen både når det gjelder alder ved diagnose og alvorlighetsgrad. Forventet APT vil derfor variere fra pasient til pasient.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk cipaglukosidase alfa/miglustat ved behandling av Pompes sykdom vil være om lag 37 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at syv voksne pasienter med LOPD vil behandles med cipaglukosidase alfa/miglustat i det femte budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er svært usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet

DMP vurderer at evidensgrunnlaget og innsendt dokumentasjon, herunder den helseøkonomiske modellen innehar en større grad av usikkerhet enn hva DMP normalt aksepterer i en kostnad-nytteanalyse.

Relativ effekt på kort sikt

Samtlige ERT-behandlinger har vist effekt på 6MWD og FVC i kortvarige studieprogram, inntil 78 uker. Det finnes ikke randomisert evidens mot BSC utover denne tidsperioden. DMP sin anvendelse av effekt fra LOTS-studien (alglukosidase alfa versus placebo/BSC) som estimat for relativ effekt av cipaglukosidase alfa/miglustat sammenlignet med BSC innebærer noe usikkerhet, men vurderes likevel som en mer troverdig kilde enn den indirekte sammenlikningen innsendt av Amicus.

Relativ effekt på lang sikt

Betydelig usikkerhet tilføres på grunn av usikker effekt av ERT på lang sikt, hvor det ikke finnes randomisert evidens, og på grunn av begrensede data på hvordan sykdommen utvikler seg med BSC. I hovedanalysen utforsker DMP et spenn på 1,5 - 5 ganger raskere progresjon på 6MWD og FVC med BSC sammenlignet med cipaglukosidase alfa/miglustat. Relativ progresjon er basert på observasjonsstudier av mortalitet, som benyttes som proxy for sykdomsprogresjon. Dette er en sterk antagelse, og den viktigste kilden til usikkerhet i analysen.

Tilgjengelig evidens viser at det er stor heterogenitet i effekt hos individuelle pasienter, og fortsatt er det i stor grad ukjent hvilke faktorer som avgjør effekt. Det er kjent at effekt betinger en viss mengde gjenværende muskelfunksjon, slik at behandlingen bør igangsettes før irreversibel muskelskade har oppstått i for høy grad.

Helseøkonomisk modellering

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen i begrenset grad er egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av cipaglukosidase alfa/miglustat for pasienter med LOPD. Den innsendte mikrosimuleringsmodellen er svært lite transparent og meget komplisert oppbygd. Dette medfører at hver beregning, med nødvendig antall simuleringer, tar lang tid. Dette gjør det i praksis tilnærmet umulig for DMP å kunne validere modellen fullt ut, herunder å etterprøve alle input og parametere samt å utforske hvordan enkeltparametere påvirker modellen. Hver endring, og hver kombinasjon av ulike endringer, tar uforholdsmessig lang tid å teste. Basert på dette har DMP fokusert på de effektparameterne og inputverdiene som antas å ha størst påvirkning på resultatene, uten at dette kan fullt ut kan undersøkes. En slik modell vil ikke nødvendigvis aksepteres i andre metodevurderinger.

Oppsummert vurdering

DMP anerkjenner at LOPD er en alvorlig sykdom. Effekten av cipaglukosidase alfa/miglustat ved LOPD er imidlertid begrenset, og medfører svært høye kostnader. DMP mener at behandlingen ikke er kostnadseffektiv med dagens prisnivå, i likhet med konklusjoner fra undersøkelser i blant annet Nederland (3) og Storbritannia (4).

Ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

Prioriteringsmeldingen åpner for at det kan godtas lavere kvalitet på dokumentasjon og høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand. Alle de tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt. For cipaglukosidase alfa/miglustat til LOPD vurderer DMP at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt, at kriterium 2 om svært alvorlig sykdom trolig ikke er oppfylt og at kriterium 3 om stor forventet nytte kan være oppfylt, men at det er svært usikkert.

Behandlingskriterier

Ved evt. innføring av metoden kan det være aktuelt å definere start- og stoppkriterier for behandling med cipaglukosidase alfa/miglustat, og evt. også opprette en nasjonal faggruppe som følger opp kriteriene og sikrer likebehandling, som foreslått i faglig innspill fra Spesialisthelsetjenesten til Bestillerforum (innspill til bestillerforum). Da behandlingen har høy kostnad bør bruken begrenses til pasienter som har effekt, noe som også vil redusere usikkerheten i effekt- og kostnadseffektivitetsestimatet.

Innholdsfortegnelse

Forord **2**

Forenklet oppsummering **4**

Sammendrag **7**

Metode 7

Sykdom 8

Helseøkonomisk analyse 8

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 9

Innholdsfortegnelse **14**

Liste over tabeller **16**

Liste over figurer **17**

Logg **18**

Forkortelser **20**

1. Bakgrunn **21**

1.1 Oversikt over oppdraget 21

1.1.1 Intervensjon 21

1.1.2 Oppdragsramme 21

1.2 Sent debuterende Pompes sykdom 22

1.3 Brukerinnspill 23

1.4 Behandling av Pompes sykdom i norsk klinisk praksis 23

1.5 Forventet plassering av cipaglukosidase alfa/miglustat i behandlingsalgoritmen 24

2. Klinisk evidensgrunnlag **24**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier 24

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier 25

2.2.1 DMPs vurdering 27

3. Analysemetode og PICO **28**

3.1 Problemstilling 28

3.2 Helseøkonomisk modell 28

3.2.1 DMPs vurdering 30

3.3 Pasientpopulasjon 31

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon 31

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell 34

3.3.3 Norsk klinisk praksis 35

3.3.4 DMPs vurdering 35

3.4 Intervensjon 37

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 37

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen 38

3.4.3 DMPs vurdering 38
3.5 Komparator 39
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 39
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen 39
3.5.3 DMPs vurdering 39
3.6 Kliniske utfallsmål 40
3.6.1 Relativ effekt 40
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser 52
3.6.3 Livskvalitet 54
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell 59
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator 59
3.7.2 Administrasjonskostnader 60
3.7.3 Kostnader forbundet med helsestadier i den helseøkonomiske modellen 62
3.7.4 Øvrige kostnader 66
4. Analyseresultater 69
4.1 Kostnad-per-QALY analyse 69
4.1.1 Firmaets grunnanalyse 69
4.1.2 DMPs hovedanalyser 69
4.1.3 Resultater fra DMPs hovedanalyse 70
4.1.4 Analyser av usikkerhet 71
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap 72
4.3 Vurdering av veiledende kriterier for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand 73
4.4 DMPs vurdering av analyseresultater 74
5. Budsjettberegninger 75
5.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Pombiliti/Opfolda ved Pompes sykdom i Norge 75
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient 75
5.3 Budsjettkonsekvenser 76
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett 76
5.3.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten og helse- og omsorgstjenesten samlet 76
Referanser 78
Appendiks 1: Ytterligere innsendt dokumentasjon 81
Vedlegg 1: Brukerinnspill 82
Vedlegg 2: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget 101
Vedlegg 3: Kommentarer fra produsent 102

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder 21
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen 22
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen 25
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen 29
Tabell 5. Terskelverdier for overgang mellom helsestadiene 30
Tabell 6 Baseline pasientkarakteristika fra PROPEL-studien (kilde: innsendt dokumentasjon) 31
Tabell 7 Baseline pasientkarakteristika fra LOTS-studien (Clinical Trials.gov, NCT00158600) 32
Tabell 8 Pasientkarakteristika fra svensk LOPD pasientregister (kilde: innsendt dokumentasjon) 34
Tabell 9. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. 35
Tabell 10. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen i DMPs hovedanalyse. 36
Tabell 11. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: Preparatomtaler (16;17)) 37
Tabell 12 Endring fra baseline i 6MWD i PROPEL-studien for totalpopulasjonen (Kilde: innsendt dokumentasjon) 41
Tabell 13. Endring fra baseline i 6MWD i PROPEL-studien for ERT-naive pasienter (Kilde: innsendt dokumentasjon) 42
Tabell 14 6MWD ved baseline og studieslutt i LOTS. 43
Tabell 15. Endring fra baseline 6MWD (ERT-naive, N=27) i Amicus' grunnanalyse. (Kilde: innsendt dokumentasjon) 43
Tabell 16. Framskrivning av 6MWD i Amicus sin grunnanalyse (Kilde: innsendt dokumentasjon). 44
Tabell 17. Resultater fra LOTS brukt i DMPs hovedanalyse (kilde: van der Plough et al., 2010 (12)). 45
Tabell 18 Endring fra baseline i FVC i PROPEL-studien for totalpopulasjonen (Kilde: innsendt dokumentasjon) 47
Tabell 19 Endring fra baseline i FVC i PROPEL-studien for ERT-naive pasienter (Kilde: innsendt dokumentasjon) 47
Tabell 20 FVC ved baseline og studieslutt i LOTS. 49
Tabell 21. Endring fra baseline FVC (ERT-naive, N=27) i Amicus' grunnanalyse. Kilde: ITC 49
Tabell 22. Framskrivning av FVC i Amicus sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 50
Tabell 23. Resultater fra LOTS i DMPs hovedanalyse (kilde: van der Ploug et al., 2010 (12)). 50
Tabell 24. Hazard ratio ved de ulike helsestadiene i modellen (mortalitet sammenlignet med generell befolkning). 52
Tabell 25 Behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAE) som forekom hos minst 10 % av pasientene i PROPEL (sikkerhetspopulasjonen) (Kilde: innsendt dokumentasjon) 53
Tabell 26. EQ-5D-5L nyttevekter fra vignettstudien. Norsk tariff. 55
Tabell 27. EQ-5D nyttevekter fra PROPEL. Britisk tariff. 55
Tabell 28. Sammenligning av helsestadier og nyttevekter ved Pompes og PPMS. 56
Tabell 29. Legemiddelkostnader for intervensjon i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. 59
Tabell 30. Administrasjonskostnader og forutsetninger 60
Tabell 31: Administrasjonskostnader og tilhørende forutsetninger i DMPs hovedanalyse 62
Tabell 32: Enhetskostnader for oppfølging i Amicus' grunnanalyse. 63
Tabell 33: Utstyrskostnader, årlig kostnad og engangskostnad knyttet til hvert enkelt helsestadium i Amicus' grunnanalyse. 63
Tabell 34: Totale helsestadiekostnader i Amicus' grunnanalyse (ekskl. tids- og reisekostnader) 64
Tabell 35: Enhetskostnader for oppfølging i DMPs hovedanalyse 64
Tabell 36: Utstyrskostnader, årlig kostnad og engangskostnad knyttet til hvert enkelt helsestadium i DMPs hovedanalyse. 65

Tabell 37: Tid- og reisekostnader for pasientene I Amicus' grunnanalyse vs. DMP sin hovedanalyse 66
Tabell 38. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 69
Tabell 39. Endringer fra Amicus sin grunnanalyse til DMP sin hovedanalyse 70
Tabell 40. Totale kostnader, leveår og QALY ved behandling med cipaglukosidase alfa i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 71
Tabell 41: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. 72
Tabell 42. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. 75
Tabell 43. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Pombiliti/Opfolda og BSC. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert. 76
Tabell 44. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Pombiliti/Opfolda til behandling av LOPD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 76
Tabell 45. Forventet budsjettvirkning av Pombiliti/Opfolda til behandling av LOPD på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett og helse- og omsorgstjenesten samlet (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 77

Liste over figurer

Figur 1. Skjematisk modellstruktur i innsendt helseøkonomisk modell 29
Figur 2. Endring fra baseline i 6MWD i PROPEL-studien for ERT-naive pasienter. (Kilde: innsendt dokumentasjon) 41
Figur 3. Gjennomsnittlig endring fra baseline i %-forventet 6MWD for ERT-naive pasienter i PROPEL (inntil 52 uker) og Studie ATB200-07 (uke 52-104). (Kilde: innsendt dokumentasjon) 42
Figur 4 Endring fra baseline i FVC i PROPEL-studien for ERT-naive pasienter. Kilde: innsendt dokumentasjon. 48
Figur 5 Gjennomsnittlig endring fra baseline i %-forventet FVC for ERT-naive pasienter i PROPEL (inntil 52 uker) og Studie ATB200-07 (uke 52-104). (Kilde: innsendt dokumentasjon) 48
Figur 6. IKER ved ulike progresjonshastigheter for BSC vs. cipaglukosidase alfa/miglustat. 71
Figur 7. Absolutt prognosetap (APT) gitt relativ progresjonshastighet til BSC 73

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for legemiddelet	20-03-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	17-11-2025
Dokumentasjon akseptert av DMP	02-03-2026
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	20-03-2026
Rapport ferdigstilt	05-11-2026
Total tid hos DMP[3]	248 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	71 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[4]	**177 dager**
Herunder[5]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

[3] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[4] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[5] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Kjell Arne Arntsen	Universitetssykehuset i Nord-Norge
Kristin Nilsen Varhaug	Haukeland universitetssykehus
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Ane Funderud	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Anne Marit Morvik	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ida Kommandantvold	Saksveileder/saksutreder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Spesialrådgiver
I arbeidet med denne rapporten har DMP benyttet kunstig intelligens (KI) som et verktøy i enkelte deler av arbeidet. Vi har blant annet brukt KI til å forbedre tekst og oversettelser. Bruken av KI har bidratt til å effektivisere metodevurderingsprosessen og kvalitetssikring. Alle resultater generert av KI er kontrollert og godkjent av fagpersoner. Dette inkluderer kontroll av datakvalitet, vurdering av innholdets nøyaktighet, samt språklig og faglig kvalitetssikring. DMP mener det er helt nødvendig at fagpersoner følger opp bruken av KI. Det sikrer at resultatene er riktige, pålitelige og etterprøvbare. Dette er et grunnleggende prinsipp for alt vårt arbeid der KI benyttes.		

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BSC	Best supportive care
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ERT	Enzyme replacement therapy, enzymerstatningsbehandling
FVC	Forced vital capacity
GAA	Acid α-glukosidase, syre-α-glukosidase
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IOPD	Infantile-onset Pompe disase
LOPD	Late-onset Pompe disease, sent innsettende Pompes sykdom
6MWD	6-minute walk distance
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) har vurdert at cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Amicus Therapeutics.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Cipaglukosidase alfa (Pombiliti) i kombinasjon med miglustat (Opfolda)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Pombiliti (cipaglukosidase alfa): langsiktig enzymerstatningsterapi som brukes i kombinasjon med enzymstabilisatoren miglustat for behandling av voksne med sent innsettende Pompes sykdom (syre α-glukosidase [GAA]-mangel). Opfolda (miglustat): enzymstabilisator av cipaglukosidase alfa langsiktig enzymerstatningsterapi hos voksne med diagnosen sent innsettende Pompes sykdom (syre-α-glukosidase [GAA]-mangel).
Andre godkjente indikasjoner for Pombiliti/Opfolda	Ingen
Virkningsmekanisme	Enzymerstatningsbehandling. Cipaglukosidase alfa er et enzym som erstatter manglende eller dysfunksjonelt endogent syre-α-glukosidase (GAA), et enzym som har som oppgave å bryte ned glykogen til glukose i lysozymene. Opphopning av glykogen i cellene gir celleskade, spesielt i muskelceller. Miglustat gis i tillegg for å stabilisere cipaglukosidase alfa når det sirkulerer i blodet. Når cipaglukosidase alfa kommer inn i lysozymene brytes bindingen til miglustat.
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt dose av cipaglukosidase alfa er 20 mg/kg annenhver uke. Administreres som intravenøs infusjon omtrent 1 time (høyst 3 timer) etter inntak av miglustat kapsler. Anbefalt dose av miglustat er 260 mg (4 kapsler av 65 mg) for pasienter som veier minst 50 kg, og 195 mg (3 kapsler a 65 mg) for pasienter som veier ≥ 40 kg – < 50 kg. Miglustat må tas på tom mage (minst to timer etter mat) og svelges hele. Hjemmeinfusjon kan vurderes. Langtidsbehandling.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Pombiliti og Opfolda fikk markedsføringstillatelse henholdsvis 20. mars og 26. juni 2023. Cipaglukosidase alfa ble av EMA ikke klassifisert som et nytt virkestoff på grunn av likhet med alglukosidase alfa som fikk markedsføringstillatelse i 2006. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2022_074: Langsiktig behandling av pasienter 18 år eller eldre med bekreftet diagnose av sen Pompes sykdom. En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.	
Analysetyper	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
Intervensjon	Cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat	3.4
Komparator	BSC (standard støttebehandling)	3.5
Utfallsmål	6MWD (6-minute walk distance), sittende FVC (forced vital capacity), overlevelse, EQ-5D (QALYs), ressursbruk	3.6

Metodevurderingen baserer seg på de to studiene PROPEL (cipaglukosidase alfa/miglustat vs. alglukosidase alfa) og LOTS (alglukosidase alfa vs. placebo (BSC)). DMP baserer den helseøkonomiske modelleringen primært på LOTS-studien. LOTS er en randomisert dobbeltblindet, placebokontrollert studie hvor 90 pasienter ble randomisert 2:1 til å motta alglukosidase alfa eller placebo. 6MWD og FVC var koprimære endepunkter målt over 78 uker. DMP bruker relativ effekt mellom alglukosidase alfa og BSC fra LOTS som anslag på relativ effekt mellom cipaglukosidase alfa/miglustat og BSC.

1.2 Sent debuterende Pompes sykdom

Pompes sykdom er en autosomal-recessiv genetisk sykdom hvor mangel på enzymet syre-α-glukosidase, som bryter ned glykogen i lysosomer i cellene, medfører opphopning av glykogen som gir vevsskade, spesielt i muskelvev. En rekke ulike patogene varianter av genet resulterer i delvis funksjonelt eller fraværende syre-α-glukosidaseenzym.

Fraværende eller minimal enzymaktivitet gir alvorlig og raskt progredierende sykdom som typisk debuterer i løpet av de første månedene i livet og medfører kort forventet levetid, dvs. infantil Pompes sykdom (IOPD, infantile onset Pompe disaease). Symptomer er uttalt generell muskelsvakhet og kardiomyopati. Ved sent debuterende Pompes sykdom (LOPD, late-onset Pompe disease) finnes vanligvis noe restenzymaktivitet og hjertet er i mindre grad affektert. Man ser en gradvis svekkelse av muskulatur, typisk muskulatur i bein, hofter, skuldre og pustemuskulatur. Pasientene blir etter hvert avhengig av hjelpemidler slik som rullestol og respirasjonsstøtte, men tidsforløpet er svært varierende. Ved LOPD debuterer symptomene oftest i voksen alder (median 38 år i en studie (5)), men kan også starte i barnealder. I gjennomsnitt har pasienter med LOPD redusert levealder sammenlignet med den generelle befolkningen.

Pompes sykdom er en sjelden sykdom. Det er store variasjoner i estimerte prevalenstall. I Europa er det for eksempel rapportert fødselsprevalens på rundt 1:70 000 og 1:20 000 for LOPD i henholdsvis Frankrike og Italia (6), mens IOPD er mer sjelden. Dette tilsier 100-200 pasienter med LOPD i Norge. Det er trolig generelt lavere prevalens i nordiske land (7). Ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene kjenner man til under 10 voksne pasienter i Norge i dag som har diagnosen LOPD.

1.3 Brukerinnspill

I denne saken har DMP mottatt brukerinnspill fra Foreningen for muskelsyke, som blant annet er basert på samtaler og skriftlig kommunikasjon med pasienter med LOPD og pårørende. Se vedlegg 1.

Det beskrives at Pompes sykdom rammer både fysisk, psykisk og sosialt, og gradvis gjør livet mindre fritt og mer preget av sykdom. Pasientene merker typisk først økende falltendens, utmattelse, muskelsvakhet og tung pust. Etter hvert påvirker sykdommen hele hverdagen. Enkle gjøremål som å reise seg, kle på seg, gå i trapper, løfte armene eller delta i arbeid, skole, familieliv og sosiale sammenhenger blir gradvis vanskeligere. Mange må planlegge dagen nøye ut fra et svært begrenset energinivå.

Pasientene beskriver sorg, frustrasjon, uro og frykt for fremtiden. Det er tungt å oppleve at kroppen gradvis svikter, og mange går gjennom gjentatte sorgprosesser ved hvert nye funksjonstap. Tap av gangfunksjon, behov for hjelpemidler og frykt for pustesvikt oppleves som særlig belastende. For voksne med barn er det spesielt smertefullt å ikke kunne delta i barnas hverdag slik de ønsker.

Mange opplever at de får lite oppfølging fra helsevesenet. Noen opplever også det som svært belastende at det finnes behandling som kan bremse sykdommen, samtidig som tilgangen er begrenset. Pasienter som har mottatt behandling med Myozyme (via individuell stønad som kunne innvilges før 2019), har fortalt at de lever godt med behandlingen. De merker få eller ingen bivirkninger, men etter mange år med behandling merker de at medisinen har mindre effekt. De blir svakere, opplever mer svimmelhet og er mer engstelig for fall. Behandling har likevel gjort det mulig å stå i jobb og leve et etter forholdende aktivt sosialt liv i mange år.

1.4 Behandling av Pompes sykdom i norsk klinisk praksis

Det finnes ikke nasjonale retningslinjer for behandling av Pompes sykdom i Norge. Generelle retningslinjer for muskelsykdommer benyttes, samt europeiske retningslinjer for Pompes sykdom (8).

Dagens behandling i Norge består i hovedsak av støttende behandling (BSC, standard støttebehandling) med målsetting om å lindre symptomer, forebygge komplikasjoner og kompensere for medførende funksjonsnedsettelser. Fysioterapi kan være nyttig for å opprettholde bevegelighet. Hjelpemidler som stokk, rullator, rullestol, elektrisk rullestol og respirasjonsstøtte er aktuelt etter hvert som sykdommen progredierer. Pasientene følges generelt opp av nevrolog én gang i året, i tillegg til oppfølging hos lungelege. Relevante tester ved oppfølging er 6MWD (6-minute walk distance), FVC (forced vital capacity), 4-Stair Climb Test, 10-meters gangtest, 100-meters gangtest og evne til å komme seg opp og ned i stol/seng.

Enzymerstatningsbehandling (ERT, enzyme replacement therapy) for Pompes sykdom er rekombinant framstilt syre-α-glukosidase. Per i dag har følgende ERT MT i Europa og Norge:

- Alglukosidase alfa
- Avalglukosidase alfa
- Cipaglukosidase alfa/miglustat

ERT er ikke innført til rutinemessig bruk i Norge. Et fåtall pasienter som fikk alglukosidase alfa via individuell stønad på blå resept før finansieringsansvaret for legemidlet ble overført til RHF-ene i 2019, har fortsatt tilgang til alglukosidase alfa. Det er bestilt metodevurderinger av alglukosidase alfa (ID2022_064) og avalglukosidase alfa (ID2021_043), men de har blitt besluttet ikke innført basert på høy pris og manglende innsending av dokumentasjon fra leverandør. For alglukosidase alfa ble det nylig bestilt en ny vurdering basert på tilgjengelig dokumentasjon (ID2022_064). Metodevurdering av cipaglukosidase

alfa/miglustat ble først bestilt i 2022, men ble senere avbestilt på grunn av manglende innsendt dokumentasjon. I 2025 ble en metodevurdering bestilt på nytt.

Det finnes retningslinjer for bruk av enzymerstatningsterapi ved Pompes sykdom fra The European Pompe consortium (EPOC) fra 2024 (9).

1.5 Forventet plassering av cipaglukosidase alfa/miglustat i behandlingsalgoritmen

De ulike ERT for Pompes sykdom er alle rekombinante syre-α-glukosidaseenzymer. Sammenlignet med alglukosidase alfa og avalglukosidase alfa, er cipaglukosidase alfa designet med hensikt om å oppnå mer effektivt opptak i muskelceller. Cipaglukosidase alfa skal i tillegg tas sammen med miglustat som binder seg til og stabiliserer enzymet og dermed kan redusere nedbryting av cipaglukosidase alfa i blodet. Miglustat gis som tabletter og må tas en time før intravenøs administrering av cipaglukosidase alfa.

EMA har imidlertid konkludert med at verken avalglukosidase alfa eller cipaglukosidase alfa skal klassifiseres som nye virkestoff på grunn av likhet med alglukosidase alfa.

Siden ERT ikke er innført til rutinemessig bruk i Norge, er det BSC som utgjør dagens standardbehandling ved Pompes sykdom og som cipaglukosidase alfa/miglustat vil erstatte dersom det innføres. Ifølge medisinske fageksperter vil ERT ikke nødvendigvis være aktuelt for alle pasienter med Pompes sykdom, men forsøkes hos de pasientene hvor man kan forvente nytte, og avsluttes hos de pasientene hvor man ikke ser nytte.

Alglukosidase alfa, som er til vurdering i Nye Metoder parallelt med cipaglukosidase alfa/miglustat, vurderes til de samme pasientene som er aktuelle for cipaglukosidase alfa/miglustat. I tillegg vurderes alglukosidase alfa til behandling av barn med Pompes sykdom.

DMPs konklusjon om komparator

BSC, dvs. beste tilgjengelige støttebehandling, er mest relevant komparator i metodevurderingen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Amicus har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Et søk etter helseøkonomiske kilder ble gjennomført i juni 2022 (kostnadseffektivitetsstudier, livskvalitet og nyttevekter, kostnads- og ressursbruk). Et oppdatert søk begrenset til livskvalitet og nyttevekter ble utført i juni 2025. Et systematisk litteratursøk etter klinisk evidens ble utført i juni 2022, og et oppdatert søk i juni 2025. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

PROPEL (ATB200-03)(10)	
Studie ID	NCT03729362
Design	Fase III, randomisert, dobbelblindet, kontrollert
Studielokasjon	Global (utført i 24 land, 15 ulike europeiske land samt i USA, Argentina, Australia, Canada, Japan, Sør-Korea, New Zealand og Taiwan)
Populasjon	N = 125 (intervensjon 85, komparator 38) Inklusjonskriterier: • Dokumentert diagnose på sent innsettende Pompes sykdom • Alder minst 18 år og vekt minst 40 kg • Tidligere ikke mottatt ERT-behandling eller mottar annen ERT-behandling som ble startet for minst 24 måneder siden • Sittende FVC minst 30 % (av predikert verdi for friske voksne) • 6MWD: Av to målinger må begge være minst 75 m og maksimalt 90 % av forventet verdi for friske voksne og den laveste målingen må være innen 20 % av den høyeste Eksklusjonskriterier: • Behov for ventilasjonsstøtte mer enn 6 timer per døgn Pasientene ble randomisert 2:1 til intervensjon:komparator. Stratifiseringsfaktorer var tidligere ERT-behandling (ja/nei) og 6MWD (75-150, > 150-400, > 400)
Intervensjon	Cipaglukosidase alfa (20 mg/kg kroppsvekt i.v.) + miglustat (kapsler) annenhver uke i 52 uker
Komparator	Alglukosidase alfa (20 mg/kg kroppsvekt i.v.) + placebo (kapsler) annenhver uke i 52 uker
Primært endepunkt	6MWD (endring fra baseline til uke 52)
Viktige sekundære endepunkter	FVC (målt sittende, % av forventet verdi, endring fra baseline til uke 52) MMT (manual muscle score), GSGC (gait, stairs, gowers maneuver and chair), PROMIS, EQ-5D
Observasjonstid	52 uker
Datakutt	Studien er fullført
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotalstudie
ATB200-07 (11)	
Studie ID	NCT04138277
Design	Fase III, åpen forlengelsesstudie
Studielokasjon	Global (utført i 23 land, 15 ulike europeiske land samt i USA, Argentina, Australia, Canada, Japan, Sør-Korea, New Zealand og Taiwan)
Populasjon	N = 119 Pasienter som har fullført deltakelse i PROPEL-studien

Intervensjon	Cipaglukosidase alfa (20 mg/kg kroppsvekt i.v.) + miglustat (kapsler, 260 mg (≥ 50 kg) eller 195 mg (40- < 50 kg)) annenhver uke
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Andel pasienter med TEAE (Treatment Emergent Adverse Events)
Viktige sekundære endepunkter	6MWD, FVC, MMS, PROMIS, EQ-5D
Observasjonstid	Ca. 5 år
Datakutt	Studien er fullført
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, støttestudie
LOTS (Late-Onset Treatment Study) (12)	
Studie ID	NCT00158600
Design	Fase III, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert
Studielokasjon	Global (utført i USA, Frankrike og Nederland)
Populasjon	N = 90 (intervensjon 60, komparator 30) Inklusjonskriterier: • Dokumentert diagnose på sent debuterende Pompes sykdom • Alder minst 8 år • 6MWD minst 40 m (med hjelpemidler) • Sittende FVC 30-80 % (av normalverdi for friske voksne) • Liggende FVC minst 10 % lavere enn sittende FVC • Dokumentert muskelsvakhet i bein, definert som bilateral kneekstensjon under 80 % av forventet målt ved QMT (quantitative muscle testing) Eksklusjonskriterier: • Behov for invasiv ventilasjonsstøtte eller behov for ikke-invasiv ventilasjonsstøtte i våken og stående tilstand • Tidligere mottatt ERT Pasientene ble randomisert 2:1 til intervensjon:komparator. Stratifiseringsfaktorer var 6MWD (< eller ≥ 300 m) og sittende FVC (< eller ≥ 55 % av normalverdi)
Intervensjon	Alglukosidase alfa 20 mg/kg kroppsvekt i.v. annenhver uke i 78 uker
Komparator	Placebo i.v. annenhver uke i 78 uker
Koprimære endepunkter	6MWD og FVC (% av normalverdi)
Sekundære/tertiære endepunkter	Endring i QMT (quantitative muscle testing)-skår for bein og armer, maksimalt inspiratorisk trykk, maksimalt ekspiratorisk trykk, SF-36
Observasjonstid	78 uker (utført september 2005-september 2007)
Datakutt	Studien er fullført

Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Nei, ikke for cipaglukosidase alfa. Inkludert i vurdering av MT for alglukosidase alfa
LOTS extension (13)	
Studie ID	NCT00455195
Design	Åpen forlengelsesstudie
Studielokasjon	Global (utført i USA, Frankrike, Nederland)
Populasjon	N = 81 Inklusjonskriterier: Fullført LOTS-studien
Intervensjon	Alglukosidase alfa 20 mg/kg kroppsvekt i.v. annenhver uke
Komparator	Ingen
Koprimære endepunkter	6MWD og FVC (% av normalverdi)
Andre endepunkter	Bivirkninger, samtidig brukte legemidler og pustehjelpemidler
Observasjonstid	26 uker (fram til totalt 104 uker eksponering i LOTS+LOTS extension)
Datakutt	Studien er fullført
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Nei

2.2.1 DMPs vurdering

Studien PROPEL, som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til cipaglukosidase alfa, er en randomisert studie vurdert av EMA. Komparator i studien er alglukosidase alfa, ikke BSC som er relevant komparator i metodevurderingen.

Det foreligger ikke direkte sammenlignende studier mellom cipaglukosidase alfa/miglustat og BSC. Amicus har derfor gjennomført et systematisk litteratursøk og en evidenssyntese for å estimere relativ effekt av cipaglukosidase alfa/miglustat versus BSC. DMP vurderer at det er betydelige metodiske utfordringer med evidenssyntesen på grunn av ulikheter i studiepopulasjoner og studiedesign mellom de identifiserte relevante studiene som inngår i analysen. For eksempel inkluderer studiene ERT-naive og ERT-erfarne pasienter i ulik grad. Tidligere ERT-behandling og varigheten av slik behandling kan være en effektmodifiserende faktor i kliniske studier av sent debuterende Pompes sykdom, som vist i PROPEL-studien. Studien LOTS, den eneste identifiserte studien hvor ERT (alglukosidase alfa) er sammenlignet med BSC, inkluderte kun behandlingsnaive pasienter. I PROPEL-studien, den eneste randomiserte studien av cipaglukosidase alfa/miglustat, var kun 27 av pasientene (22 %) behandlingsnaive. Analysene fra evidenssyntesen ga svært usikre effektestimater med brede konfidensintervaller.

I metodevurderingen velger DMP derfor å bruke det relative effektestimatet fra studien LOTS (aglukosidase alfa versus BSC) som anslag på relativ effekt mellom cipaglukosidase alfa/miglustat og BSC. DMP legger dermed til grunn at det ikke er effektforskjeller av betydning mellom disse ERT-ene. DMP baserer dette først og fremst på at PROPEL-studien ikke viste statistisk signifikante forskjeller for primærendepunktet

mellom cipaglukosidase alfa/miglustat og alglukosidase alfa. Videre er konklusjonen i en evidensgjennomgang publisert av Medicinrådet i Danmark i 2025 (14) at tilgjengelig datagrunnlag ikke dokumenterer vesentlige forskjeller i effekt og sikkerhet mellom alglukosidase alfa, avalglukosidase alfa og cipaglukosidase alfa/miglustat. I tillegg har EMA konkludert med at cipaglukosidase alfa ikke er å klassifisere som et nytt virkestoff på grunn av likhet med alglukosidase alfa.

LOTS er studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av alglukosidase alfa til voksne med Pompes sykdom, og er en randomisert fase III-studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. DMP vurderer at data fra LOTS kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

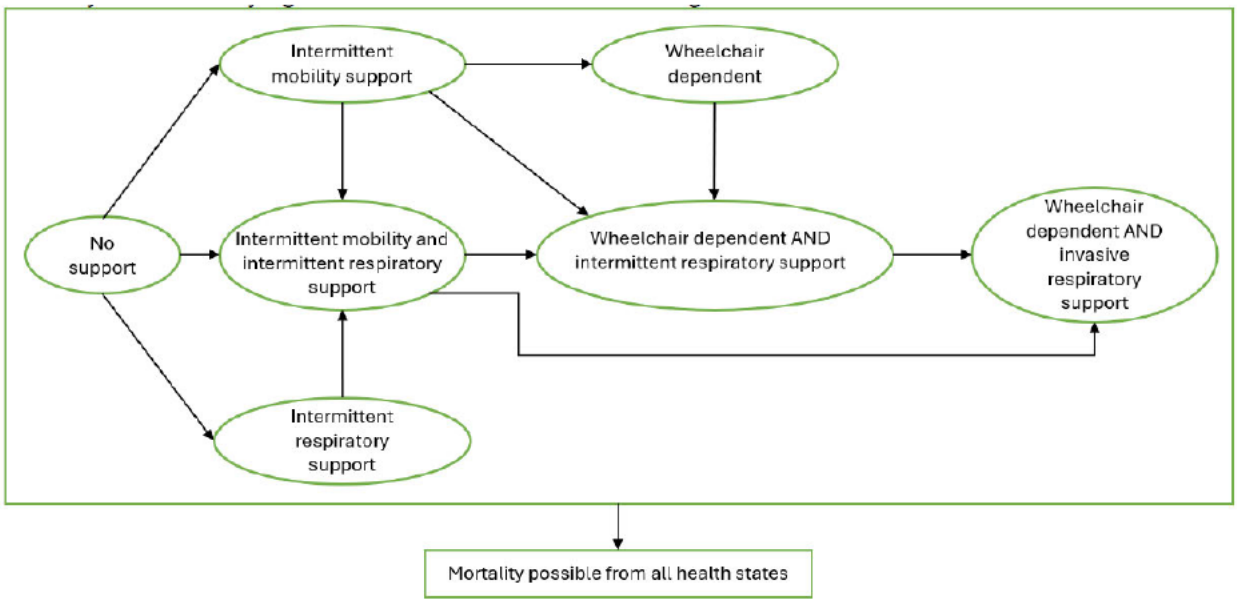
For å estimere kostnadseffektiviteten av cipaglukosidase alfa/miglustat, har Amicus levert en kostnad-per-QALY-analyse hvor cipaglukosidase alfa/miglustat sammenlignes med BSC for behandling av voksne med sent debuterende Pompes sykdom. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av sent debuterende Pompes sykdom hos voksne.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen mikrosimulering/*individual patient*-simulering. Firma begrunner valg av modelltypen med heterogenitet i pasientpopulasjonen. Modellen (se Figur 1) består av syv helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved sent debuterende Pompes sykdom:

1. **No support:** Pasienter i dette stadiet trenger hverken mobilitetsstøtte eller pustehjelp
2. **Intermittent mobility support:** I dette stadiet trenger pasientene ulike hjelpemidler for mobilitet (ekskl. motorisert rullestol).
3. **Wheelchair dependent:** I dette stadiet trenger pasientene motorisert rullestol.
4. **Intermittent (=non-invasive) respiratory support**: I dette stadiet trenger pasientene ikke-invasiv pustehjelp på nattestid og noen ganger på dagtid.
5. **Intermittent mobility support AND intermittent (=non-invasive) respiratory support**: I dette stadiet trenger pasientene ulike hjelpemidler for mobilitet (eksl. motorisert rullestol) OG ikke-invasiv pustehjelp på nattestid og noen ganger på dagtid.
6. **Wheelchair dependent AND intermittent (=non-invasive) respiratory support**: I dette stadiet trenger pasientene motorisert rullestol OG ikke-invasiv pustehjelp på nattestid og noen ganger på dagtid.
7. **Wheelchair dependent AND dependent (=invasive) respiratory support**: I dette stadiet trenger pasientene motorisert rullestol OG invasiv pustehjelp både dag og natt.

Pasientene kan starte i et hvilket som helst stadium i modellen. De får behandling med enten cipaglukosidase alfa/miglustat eller BSC i alle stadiene.



Figur 1. Skjematisk modellstruktur i innsendt helseøkonomisk modell

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Mikrosimulering/ individual patient-simulering /patient-level simulering
Antall simuleringer	30 000
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	1 år
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 år, 3 % fra 40 til 74 år
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv.
Tidshorisont	Livstid

Modellstrukturen er basert på en kombinasjon av naturlig sykdomsforløp og utfallsmålene i PROPEL-studien. Det er endepunktene 6MWD og FVC (% av forventet verdi) som brukes til å modellere forverring i mobilitet og lungefunksjon ved hver enkelt pasientsimulering gjennom modellen. Hver pasient starter med en tilfeldig trukket baseline 6MWD- og FVC-verdi, trukket fra en predefinert distribusjon, og en simulert pasient kan dermed starte i hvilket som helst av de syv helsestadiene. Videre får hver enkelt pasient tildelt en hastighet av nedgang i 6MWD og FVC, også basert på en predefinert distribusjon. I Amicus' grunnanalyse er det antatt korrelasjon mellom nedgangen i 6MWD og FVC basert på data fra PROPEL. Dette betyr at en simulert pasient ikke kan oppleve forverring kun i enten 6MWD eller FVC, og heller ikke fluktuere over tid.

Pasientene beveger seg mellom helsestadiene basert på når de når terskelverdiene oppgitt i Tabell 1**Feil! F ant ikke referansekilden.**. Pasientene kan bevege seg til et hvilket som helst dårligere helsestadium fra en syklus til den neste. En vurdering av terskelverdiene for overgangene i helsetilstander gjøres i Kap. 3.6.1.1 for den motoriske sykdomsutviklingen (6MWD) og Kap. 3.6.2.1 for den respiratoriske sykdomsutviklingen (% pred FVC)

Tabell 5. Terskelverdier for overgang mellom helsestadiene

Støtte	Terskel	Amicus' kilde
Intermittent mobility support (max m in 6MWT)	250	Clinical opinion
Wheelchair dependent (max m in 6MWT)	75	
Intermittent respiratory support (% pred FVC)	40%	(15) and assumption
Respiratory support dependent (% pred FVC)	30%	Clinical opinion

Effekt er implementert i to faser; initial årlig endring fra baseline (observert effekt), og videre årlig endring (langtidseffekt). I Amicus' grunnanalyse er initial årlig endring basert på data fra en indirekte behandlingssammenligning (1 år). Effekt utover 1 år (langtidseffekten) er basert på data fra et fransk pasientregister på Pompes sykdom (2) og andre antakelser knyttet til langtidseffekt.

3.2.1 DMPs vurdering

DMP har vurdert den innsendte modellen fra Amicus. I gjennomgangen erfarte DMP at beskrivelser i innsendt dokumentasjon ikke stemte overens med innholdet i den helseøkonomiske modellen på alle punkter. DMP har derfor, i flere skriftlige runder, bedt om avklaringer av ulike punkter, og det er også avholdt to møter med både Amicus og konsulentbyrået som har bistått i innsendelsen. Til tross for at DMP opplever at det har vært en konstruktiv dialog, har den innsendte helseøkonomiske analysen fortsatt svært stor usikkerhet. Mikrosimuleringsmodellen er svært lite transparent og meget komplisert oppbygd. Den inneholder mange inputvariabler med uklar relevans, noe som gjør modellen kompleks og beregningsintensiv. Dette medfører at hver beregning, med nødvendig antall simuleringer, kan ta lang tid. Dette gjør det vanskelig for DMP å validere modellen fullt ut, herunder å etterprøve alle input og parametere samt å utforske hvordan enkeltparametere påvirker modellen. Hver endring, og hver kombinasjon av ulike endringer, tar uforholdsmessig lang tid å teste. Basert på dette har DMP fokusert på de effektparameterne og inputverdiene som antas å ha størst påvirkning på resultatene, uten at dette fullt ut kan undersøkes.

Når det gjelder modellens generelle struktur har DMP presentert den grafiske fremstillingen for de rekrutterte fagekspertene. De vurderer at de ulike helsetilstandene, med variasjoner i grad av og kombinasjoner av henholdsvis respiratorisk og motorisk funksjon/svikt, som relevante for pasientgruppen som helhet.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen i begrenset grad er egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av cipaglukosidase alfa/miglustat for pasienter med LOPD.

Mikrosimuleringsmodellen er svært lite transparent og meget komplisert oppbygd. Det er i praksis tilnærmet umulig for DMP å validere modellen fult ut, med alle input og parametere. DMP har fokusert på de effektparameterne og inputverdiene som antas å ha størst påvirkning på resultatene, og vurderer at modellen kan benyttes til å gjøre ulike analyser for å belyse i hvilket område kostnadseffektiviteten kan forventes å ligge.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigering er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisont er rimelig. Amicus har i noen grad levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 6 og Tabell 7 under viser pasientkarakteristika fra henholdsvis PROPEL-studien (hovedstudien til cipaglukosidase alfa/miglustat) og LOTS-studien (alglukosidase alfa vs BSC, kilde til relativ effekt i metodevurderingen).

Tabell 6 Baseline pasientkarakteristika fra PROPEL-studien (kilde: innsendt dokumentasjon)

	ITT population		ERT-experienced		ERT-naïve	
Demographic	**Cipaglucosidase alfa with miglustat (n = 85)**	**Alglucosidase alfa with placebo (n = 38)**	**Cipaglucosidase alfa with miglustat (n = 65)**	**Alglucosidase alfa with placebo (n = 30)**	**Cipaglucosidase alfa with miglustat (n = 20)**	**Alglucosidase alfa with placebo (n = 8)**
Age at informed consent date (years)						
n	85	38	65	30	20	8
Mean (SD)	47.6 (13.25)	45.1 (13.30)	48.1 (12.64)	45.9 (13.49)	46.1 (15.31)	41.9 (12.91)
Median (Q1, Q3)	48.0 (38.0, 57.0)	46.0 (34.0, 55.0)	48.0 (38.0, 57.0)	46.5 (37.0, 56.0)	47.5 (30.0, 59.5)	42.5 (32.5, 50.0)
Median (min, max)	48.0 (19, 74)	46.0 (22, 66)	48.0 (21, 74)	46.5 (24, 66)	47.5 (19, 67)	42.5 (22, 63)
Age (at informed consent date), n (%)						
≥ 18 to < 35 years	17 (20.0)	10 (26.3)	11 (16.9)	7 (23.3)	6 (30.0)	3 (37.5)
≥ 35 to < 50 years	27 (31.8)	13 (34.2)	22 (33.8)	11 (36.7)	5 (25.0)	2 (25.0)
≥ 50 to < 65 years	30 (35.3)	12 (31.6)	24 (36.9)	9 (30.0)	6 (30.0)	3 (37.5)
≥ 65 years	11 (12.9)	3 (7.9)	8 (12.3)	3 (10.0)	3 (15.0)	0
Sex, n (%)						
Male	36 (42.4)	20 (52.6)	28 (43.1)	14 (46.7)	8 (40.0)	6 (75.0)
Female	49 (57.6)	18 (47.4)	37 (56.9)	16 (53.3)	12 (60.0)	2 (25.0)
Race group[a]						
Asian	3 (3.5)	1 (2.6)	3 (4.6)	1 (3.3)	0	0
Japanese	2 (2.4)	4 (10.5)	2 (3.1)	4 (13.3)	0	0
American Indian or Alaska Native	0	1 (2.6)	0	1 (3.3)	0	0
Black or African American	0	1 (2.6)	0	1 (3.3)	0	0

Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (1.2)	0	0	0	1 (5.0)	0
White	74 (87.1)	30 (78.9)	55 (84.6)	22 (73.3)	19 (95.0)	8 (100)
Other	5 (5.9)	1 (2.6)	5 (7.7)	1 (3.3)	0	0
Baseline 6MWD (m)[b]						
Mean (SD)	357.931 (111.843)	350.142 (119.776)	346.942 (110.213)	334.622 (114.023)	393.643 (112.388)	408.344 (130.628)
Median (Q1, Q3)	359.500 (298.900, 418.500)	358.450 (285.500, 420.000)	352.500 (294.500, 403.000)	343.500 (260.600, 420.00)	375.150 (329.500, 498.750)	384.250 (335.800, 501.325)
≥ 75 to < 150 m	4 (4.7)	4 (10.5)	4 (6.2)	4 (13.3)	0	0
≥ 150 to < 400 m	55 (64.7)	22 (57.9)	43 (66.2)	17 (56.7)	12 (60.0)	5 (62.5)
≥ 400 m	26 (30.6)	12 (31.6)	18 (27.7)	9 (30.0)	8 (40.0)	3 (37.5)
Baseline % predicted 6MWD[b]						
Mean (SD)	57.819 (15.797)	55.693 (17.179)	56.574 (15.845)	54.788 (17.375)	61.865 (15.330)	59.088 (17.103)
Median (Q1, Q3)	59.200 (48.200, 69.450)	55.850 (46.550, 69.350)	58.950 (48.050, 67.450)	55.850 (46.550, 69.000)	61.575 (54.400, 74.600)	59.425 (46.775, 73.950)
Baseline pulmonary function – sitting % predicted FVC[c]						
Mean (SD)	70.74 (19.573)	70.04 (21.301)	67.85 (19.052)	67.48 (20.993)	80.15 (18.689)	79.63 (20.962)
Median (Q1, Q3)	70.00 (56.00, 84.00)	71.25 (50.00, 89.00)	68.00 (54.50, 81.00)	69.00 (50.00, 81.50)	82.25 (62.00, 94.75)	88.50 (62.25, 95.50)
History of falls						
Yes	44 (51.8)	17 (44.7)	38 (58.5)	13 (43.3)	6 (30.0)	4 (50.0)

Tabell 7 Baseline pasientkarakteristika fra LOTS-studien (Clinical Trials.gov, NCT00158600)

Karakteristikk	Alglukosidase alfa (N=60)	Placebo (N=30)
Alder ved første infusjon (år)		
– Gjennomsnitt ± SD	45,3 ± 12,4	42,6 ± 11,6
– Område (min–maks)	15,9 – 70,0	10,1 – 68,4
Kjønn – antall (%)		
– Mann	34 (57 %)	11 (37 %)
– Kvinne	26 (43 %)	19 (63 %)

Etnisitet – antall (%)		
– Hvit	57 (95 %)	27 (90 %)
– Andre	3 (5 %)	3 (10 %)
Alder ved symptomdebut (år)		
– Gjennomsnitt ± SD	30,3 ± 12,3	23,9 ± 11,0
– Område (min–maks)	5,3 – 58,6	2,7 – 42,6
Sykdomsvarighet (år)		
– Gjennomsnitt ± SD	9,0 ± 6,3	10,1 ± 8,4
– Område (min–maks)	0,3 – 24,8	0,5 – 31,3
Normal GAA-aktivitet (%)		
– Gjennomsnitt ± SD	10,8 ± 8,2	10,1 ± 7,8
– Område (min–maks)	0 – 47,4	0 – 32,2
Bruk av ganghjelpemiddel – antall (%)	23 (38 %)	16 (53 %)
Bruk av pustehjelp – antall (%)	20 (33 %)	11 (37 %)
SF-36 Fysisk komponentsum (skår)	34,33 ± 8,93	34,91 ± 7,26
6-minutters gangtest (6MWT)		
Distanse gått (meter):		
– Gjennomsnitt ± SD	332,2 ± 126,7	317,9 ± 132,3
– Område (min–maks)	77,0 – 626,0	41,0 – 608,0
% av forventet verdi:		
– Gjennomsnitt ± SD	52,5 ± 19,0	50,3 ± 20,5
– Område (min–maks)	9,8 – 82,2	6,2 – 99,0
FVC (% av forventet verdi)		
– Gjennomsnitt ± SD	55,4 ± 14,4	53,0 ± 15,7
– Område (min–maks)	31,0 – 78,0	30,0 – 78,0

SD = Standardavvik, SF-36 = Spørreskjema om helserelatert livskvalitet, FVC = Forced Vital Capacity

Gjennomsnittsalder ved studiestart var 46 år i PROPEL og 44 år i LOTS. I LOTS-studien kunne barn ned til 8 år inkluderes, og 10 år var alder til yngste pasient som ble rekruttert. Omtrent like mange kvinner og menn var inkludert i begge studiene. Gjennomsnittlig 6MWD ved studiestart var 356 meter i PROPEL og 327 meter i LOTS, mens % av forventet FVC var henholdsvis 70 % og 54 %. Dette tyder på at pasientene i PROPEL hadde noe bedre gang- og lungefunksjon enn pasientene i LOTS.

Amicus har i tillegg sendt inn pasientkarakteristika for [redacted] pasienter i et svensk pasientregister med LOPD-pasienter diagnostisert i 2005 og senere. Se Tabell 8. I denne populasjonen var [redacted], og alder ved start av ERT-behandling blant de 14 behandlede pasientene var 44 år. Ved diagnosetidspunktet ([redacted] i gjennomsnitt) var [redacted] i gjennomsnitt. Amicus oppgir at dataene er samlet inn i en observasjonsstudie Amicus selv har utført, og skal publiseres.

Tabell 8 Pasientkarakteristika fra svensk LOPD pasientregister (kilde: innsendt dokumentasjon)

Patient characteristics	[redacted]
Male, %	[redacted]
Age, mean (SD)	
At symptom onset	[redacted]
At diagnosis	[redacted]
At ERT initiation[1]	[redacted]
Weight, mean (SD)	
At ERT initiation ±6m	[redacted]
6MWD, m	
At diagnosis	[redacted]
At CSTP[1]	[redacted]
Sitting FVC, %	
At diagnosis	[redacted]
At CSTP[1]	[redacted]

[redacted] *Abbreviations: SD, standard deviation, CSTP, cross-sectional timepoint*

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i PROPEL. Grunnanalysen er på ERT-naive pasienter. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 8Tabell 9. Amicus viser også til noen pasientkarakteristika for den svenske LOPD-populasjonen som er beskrevet i kapittel 3.3.1, som er forskjellige fra populasjonen i PROPEL, og har levert en sensitivitetsanalyse med alder og vekt hentet fra den svenske kohorten.

Tabell 9. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel (SD)	Kilde
Startalder (år)	46,8 (13,270)	Gjennomsnitt i klinisk studie PROPEL
Andel kvinner (%)	54,5 % (N/A)	Fordeling i klinisk studie PROPEL
Kroppsvekt (kg)	74,7 (14,696)	Gjennomsnitt i klinisk studie PROPEL
Høyde (cm)	171,45 (9,634)	Gjennomsnitt i klinisk studie PROPEL
Baseline 6MWD	Overall: 356 (113,915) **ERT naïve: 398 (115,578)** ERT experienced: 343 (110,970)	Gjennomsnitt i klinisk studie PROPEL
Baseline % pred FVC (sittende)	Overall: 70,5% (0,200) **ERT naïve: 80,2% (0,190)** ERT experienced: 67,9% (0,196)	Gjennomsnitt i klinisk studie PROPEL

6MWD, six-minute walk distance; ERT, enzyme replacement therapy; FVC, forced vital capacity; NA: not applicable. Karakteristika for ERT-naïve pasienter (fet skrift) utgjør noe av inputet i grunnanalysen til Amicus..

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Det er vanskelig å anslå gjennomsnittsverdier for karakteristika for den norske populasjonen på grunn av det lave antallet norske pasienter. De fleste av pasientene som i dag er aktuelle for behandling med cipaglukosidase alfa/miglustat er antakelig i 50-årene, og noen er yngre. De rekrutterte medisinske fagekspertene kjenner ikke til 6MWD og FVC-verdiene hos den norske pasientpopulasjon, men tenker at verdiene hos studiepasientene i PROPEL og LOTS er representative. De tenker imidlertid at FVC på 50 % som i LOTS trolig er noe lavere enn hos norske pasienter som er aktuelle for ERT-behandling. Ved 50 % vil man oftest ha behov for pustestøtte, noe som ikke vil være tilfelle for de fleste ved behandlingsstart. De antar ellers at det er grunn til å anta at pasienter med Pompes sykdom er normalvektige, slik at en gjennomsnittlig pasientvekt for norsk voksen populasjon kan legges til grunn, dvs. 75 kg. Ifølge fagekspertene er det etter det de har fått opplyst fra fagmiljøer trolig [redacted] av de norske voksne pasientene som i dag får ERT-behandling med alglukosidase alfa, dvs. at de fleste er ERT-naive.

3.3.4 DMPs vurdering

Ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene kan både studiepasientene fra LOTS og PROPEL være representative for norske pasienter, men dette er basert på få norske pasienter og dermed svært usikkert. Det var ikke rekruttert medisinske fageksperter fra Helse Sør-Øst, hvor de fleste pasientene i Norge behandles. At LOTS kun inkluderte ERT-naive pasienter, slik nesten alle de norske pasientene er, kan være et argument for at LOTS-pasientene er mest representative. LOTS-studien inkluderte imidlertid barn fra 8 år, mens kun voksne pasienter er aktuelle for behandling med cipaglukosidase alfa/miglustat. Det er ukjent hvor mange barn som var inkludert i LOTS, men lignende aldersgjennomsnitt i LOTS og PROPEL (som kun inkluderte voksne) tyder på at det ikke var mange. Flertallet av LOPD-pasienter har sykdomsdebut i voksen alder. De fleste norske pasientene i dag antas å være i 50-årene slik at startalder rundt 45 år fra studiene kan være litt for lavt. Fram i tid kan 45 år være mer representativt når evt. innført behandling gis til nye pasienter som diagnostiseres. Siden faktisk gjennomsnittsalder for norske pasienter er svært usikkert velger DMP å legge til grunn aldersgjennomsnittet i LOTS-studien, hvor effektdata hentes fra.

DMP vurderer at det ikke er grunn til å anta forskjell i andel kvinner og menn med Pompes sykdom. Kjønnsfordelingen settes derfor til 50 %, som observert i LOTS-studien.

DMP endrer også baselineverdier for 6MWD og FVC i firmaets base case som er basert på PROPEL-verdiene til verdiene fra LOTS-studien. Gjennomsnittlige verdier for disse parameterne hos norske

pasienter er ukjent. Høyere 6MWD og FVC ved baseline innebærer at pasientene har en større grad av funksjon å bevare. DMP belyser betydningen av disse verdiene i scenarioanalyser (Kapittel 4.1.3) basert på tilbakemeldinger fra fagekspertene om at norske pasienters 6MWD og % pred FVC ved behandlingsstart kan være noe høyere enn i LOTS-studien. På grunn av livstidshorisonten i modellen, og legemiddelkostnadene forbundet med behandling, endrer ikke resultatet seg vesentlig (i %) ved å øke eller senke disse verdiene.

Tabell 10. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen i DMPs hovedanalyse.

Variabel	Inputvariabel (SD)	Kilde
Startalder (år)	44,4 (12,2)	LOTS
Andel menn (%)	50 (N/A)	LOTS
Kroppsvekt (kg)	75 (18,5)	Innspill fra medisinske fageksperter
Baseline 6MWD	327,4 (128,6)	LOTS
Baseline % pred FVC (sittende)	54,6 (14,8)	LOTS

Forkortelser: 6MWD, six minute walk distance; ERT, enzyme replacement therapy; FVC, forced vital capacity; NA: not applicable

DMPs konklusjon om pasientpopulasjonen

DMP endrer startalder, kjønnsfordeling, baseline 6MWD og % pred FVC til verdier fra LOTS, ettersom den norske voksne populasjonen stort sett er ERT-naiv og for å ivareta intern validitet med hensyn til effektdata som benyttes. DMP benytter vekt basert på innspill fra medisinske fageksperter.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 11. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: Preparatomtaler (16;17))

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	20 mg/kg kroppsvekt annenhver uke	20 mg/kg kroppsvekt annenhver uke	Det antas at cipaglukosidase alfa vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 20 mg/kg kroppsvekt annenhver uke. Ukjent om økt dosering er aktuelt slik som for barn som behandles med alglukosidase alfa.
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon. Hjemmeinfusjon etter opplæring.	Intravenøs infusjon. Hjemmeinfusjon kan vurderes ved god toleranse ifølge preparatomtalen og vil være aktuelt for de fleste norske pasienter.
Behandlingsvarighet	78 uker (varighet av LOTS-studien)	Livslang	Langtidsbehandling, så lenge behandling antas å ha nytte etter individuell vurdering. Evt. innføring av start- og stoppkriterier kan ha betydning for behandlingslengde.
Samtidig behandling	Miglustat kapsler tas oralt 1 time før cipaglukosidase alfa Pasientvekt 40 - 50 kg: 195 mg (3 kapsler à 65 mg) Pasientvekt > 50 kg: 260 mg (4 kapsler à 65 mg)	Miglustat kapsler tas oralt 1 time før cipaglukosidase alfa Pasientvekt 40 - 50 kg: 195 mg (3 kapsler à 65 mg) Pasientvekt > 50 kg: 260 mg (4 kapsler à 65 mg)	Det antas at miglustat vil doseres i henhold til preparatomtalen og tas oralt 1 time før cipaglukosidase alfa. Dose avhenger av vekt: 40 - 50 kg: 195 mg (3 kapsler à 65 mg) > 50 kg: 260 mg (4 kapsler à 65 mg)

Behandlingslengde, start- og stoppkriterier

Ifølge preparatomtalen skal behandlingen «…evalueres rutinemessig basert på en omfattende evaluering av alle kliniske manifestasjoner av sykdommen. I tilfelle utilstrekkelig respons eller uakseptabel sikkerhetsrisiko, bør seponering av cipaglukosidase alfa/miglustat-behandling vurderes». Det er publisert europeiske retningslinjer for oppstart, behandlingsbytte og behandlingsstopp av ERT til pasienter med Pompes sykdom (Start, switch and stop (triple-S) criteria for enzyme replacement therapy of late-onset Pompe disease: European Pompe Consortium recommendation update 2024 (9)). Retningslinjene anbefaler oppstart kun hos pasienter som er symptomatiske, dvs. har skjelettmuskelsvakhet ved klinisk undersøkelse og påvirkning på respiratorisk muskulatur som kan påvises ved lungefunksjonstester. Påvisning av muskelsvinn ved MR kan også støtte behandlingsstart. Pasienten bør også ha tilstrekkelig gjenværende muskelfunksjon for at behandlingseffekt kan forventes. Start av ERT anbefales ikke ved mMRC (bedridden Medical Research Council grade) < 2 (alvorlig generalisert muskelsvinn, dokumentert ved klinisk undersøkelse, ultralyd eller MR-undersøkelse av muskulaturen; svært alvorlig nedsatt eller minimal gjenværende spontan lungefunksjon med vedvarende høye CO_2-nivåer, eller fullstendig avhengighet av invasiv ventilasjonsstøtte). Behandlingen anbefales avsluttet ved uakseptable bivirkninger, hvorav infusjonsrelaterte reaksjoner er vanligste årsak til seponering, eller ved autoantistoffer mot ERT. Det

anbefales også at behandlingen avsluttes ved manglende indikasjon på stabilisering eller bedring i løpet av de to første årene med behandling. Retningslinjene gir derimot ikke klare anbefalinger for evt. behandlingsstopp etter at man for eksempel har brukt behandlingen i flere år, eller ved overgang til svært alvorlig sykdom, for eksempel ved invasiv pustehjelp.

De rekrutterte medisinske fagekspertene bekrefter at det er aktuelt å se hen til europeiske retningslinjer ved behandling av norske pasienter med ERT.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Dosering og doseringsfrekvens i den helseøkonomiske modellen er basert på PROPEL, hvor cipaglukosidase alfa/miglustat ble gitt i henhold til preparatomtalen med 26,07 administrasjoner med anbefalt dosering i løpet av et år. Amicus har i sine analyser lagt til grunn at pasientene som starter med behandling fortsetter livet ut.

3.4.3 DMPs vurdering

Pasienter med uakseptable bivirkninger vil avslutte behandling, men dette vil trolig være en sjelden grunn til seponering i klinisk praksis, da kun 2 av 85 pasienter avsluttet behandlingen grunnet bivirkninger i PROPEL-studien. Det antas også at pasienter med manglende effekt, dvs. pasienter som ikke opplever stabilisering eller bedring i løpet av de første to behandlingsårene, vil avslutte behandling. Dette er i tråd med europeiske retningslinjer, og kan også være et relevant stoppkriterium nasjonalt. Hvor mange pasienter som evt. ikke lenger har nytte av behandlingen videre i forløpet, og om disse vil avslutte behandling er imidlertid svært usikkert. Man kan tenke seg at behandlingen avsluttes når sykdommen har blitt svært alvorlig og videre behandling kanskje vil ha liten ytterligere effekt, f.eks. ved overgang til invasiv ventilasjon. Et slikt behandlingsstopp kan være et vanskelig dilemma ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene. Pasienter kan leve greit med invasiv pustehjelp om de f.eks. har noe bevart gangfunksjon og god almenntilstand. Det vil trolig være vanskelig å sette tydelige kriterier for behandlingsstopp. Dette er også i liten grad beskrevet i europeiske retningslinjer. Det kan være nyttig at slike avgjørelser tas av en nasjonal faggruppe.

I et innspill fra fagmiljøet til Nye metoder ble det foreslått at det etableres start- og stoppkriterier ved en eventuell innføring av ERT, samt at det vurderes om en definert nasjonal faggruppe skal følge opp start-/stoppkriterier (innspill til Nye metoder).

Amicus har antatt vedvarende effekt og livslang behandling for alle pasientene i den helseøkonomiske modellen. Det er ikke lagt inn noen stoppregel i modellen. Det er dermed ikke mulig å utforske hvordan en stoppregel vil påvirke kostnadseffektiviteten.

DMP har lagt til grunn dosering iht. preparatomtalen i likhet med Amicus, samt livslang behandling. DMP er kjent med at hos barn som behandles med alglukosidase alfa har det vært aktuelt med økt dose ved manglende effekt (dobbel dose og halvert doseringsintervall, dvs. opptil 4 ganger så høy dose). Dette er også beskrevet i tilgjengelig litteratur (18), men er antakelig mindre aktuelt hos voksne. De rekrutterte medisinske fagekspertene er ikke kjent med om høyere dosering enn anbefalt i preparatomtalen kan være aktuelt for cipaglukosidase alfa hos voksne i enkelte tilfeller.

Mulighet til å få infusjonene hjemme ved hjelp fra helsepersonell letter byrden ved å måtte få noen timer lang infusjon annenhver uke. Infusjonene begrenser likevel bevegelsesfrihet og sosiale aktiviteter, og krever planlegging og tilpasning av utdannings- og arbeidsforhold, ferie og fritid, som beskrevet i brukerinnspillet, se Vedlegg 1.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger til grunn det samme som Amicus.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Komparator i norsk klinisk praksis er ingen aktiv behandling, dvs. kun støttebehandling slik som fysioterapi og hjelpemidler som stokk, rullator, rullestor og ventilasjonsstøtte (maske, evt. respirator), som beskrevet i kapittel 1.5. Dette samsvarer med placeboarmen i LOTS-studien hvor placebo ble gitt i tillegg til standard støttebehandling.

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Komparator i den helseøkonomiske modellen er ingen aktiv behandling (BSC). Pasientene i begge armer mottar støttebehandling slik som hjelpemidler som rullestol og pustehjelp (maske, ev. respirator), avhengig av hvilket helsestadium de befinner seg i.

3.5.3 DMPs vurdering

Placeboarmen i LOTS-studien samsvarer med relevant komparatorbehandling i metodevurderingen, dvs. standard støttebehandling. LOTS-studien ble utført i 2005-2007, dvs. for 20 år siden. Støttebehandling kan ha utviklet seg i løpet av disse årene, slik som forbedringer i hjelpemidler og fysioterapi. Ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene har det ikke skjedd endringer av vesentlig betydning. Standard støttebehandlingen var uansett lik i de to studiearmene i LOTS. Pasientene som var inkludert i LOTS-studien var forholdsvis tidlig i sykdomsutviklingen, og studieperioden var relativt kort. Det antas derfor at evt forbedringer i støttebehandling ikke vil ha stor påvirkning på det relative effektestimatet fra studien.

DMPs konklusjon om komparator

DMP legger til grunn det samme som Amicus.

3.6 Kliniske utfallsmål

De kliniske utfallsmålene som inngår i den helseøkonomiske modellen er:

- 6-minutters gangdistanse (6MWD)
- Forsert vitalkapasitet (FVC)
- Mortalitet
- Helserelatert livskvalitet (HRQoL)

I Amicus sin grunnanalyse er relativ effekt på 6MWD og FVC basert på en evidenssyntese. DMP har, som beskrevet i kapittel 2, basert relativ effekt for 6MWD og FVC på studieresultatene fra LOTS-studien (alglukosidase alfa vs. BSC, endelige resultater, 78 ukers oppfølgingsperiode).

Helserelatert livskvalitet i Amicus' grunnanalyse er basert på resultater fra en vignettstudie, mens DMP har brukt data fra PROPEL i hovedanalysen.

Modellering av mortalitet er basert på en ekstern kilde fra litteraturen.

Studiene LOTS og PROPEL er presentert i Kapittel 2. DMP presenterer resultater for de primære utfallsmålene fra både PROPEL og LOTS. Hovedfokuset i innsendt helseøkonomisk modell og DMP sin vurdering vil imidlertid være på LOTS-studien ettersom det er resultatene fra denne som inngår i den helseøkonomiske modellen i DMP sin hovedanalyse.

3.6.1 Relativ effekt

Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

3.6.1.1 6MWD (6-minute walk distance)

6MWD er antall meter man klarer å gå i løpet av 6 minutter, et utfallsmål som har vært brukt i studier av Pompes sykdom og andre nevromuskulære sykdommer, og som også brukes i pasientoppfølging av Pompes sykdom i klinisk praksis. 6MWD kan angis i antall meter, eller alternativt som % av forventet verdi for en frisk person med samme alder, høyde og vekt.

Klinisk dokumentasjon

PROPEL

Totalpopulasjonen

Gjennomsnittlig 6MWD ved baseline for ITT-populasjonen var henholdsvis 357,9 meter og 351,0 meter i behandlingsarmene cipaglukosidase alfa/miglustat og alglukosidase alfa/placebo. Ved uke 52 var tilsvarende observerte verdier 376,4 meter (SD 122,93) og 359,7 meter (SD 137,36). Cipaglukosidase alfa/miglustat viste en numerisk forbedring i 6MWD sammenlignet med alglukosidase alfa/placebo, men oppnådde ikke statistisk overlegenhet i totalpopulasjonen med både tidligere ERT-behandlede og ERT-naive pasienter. Se Tabell 12.

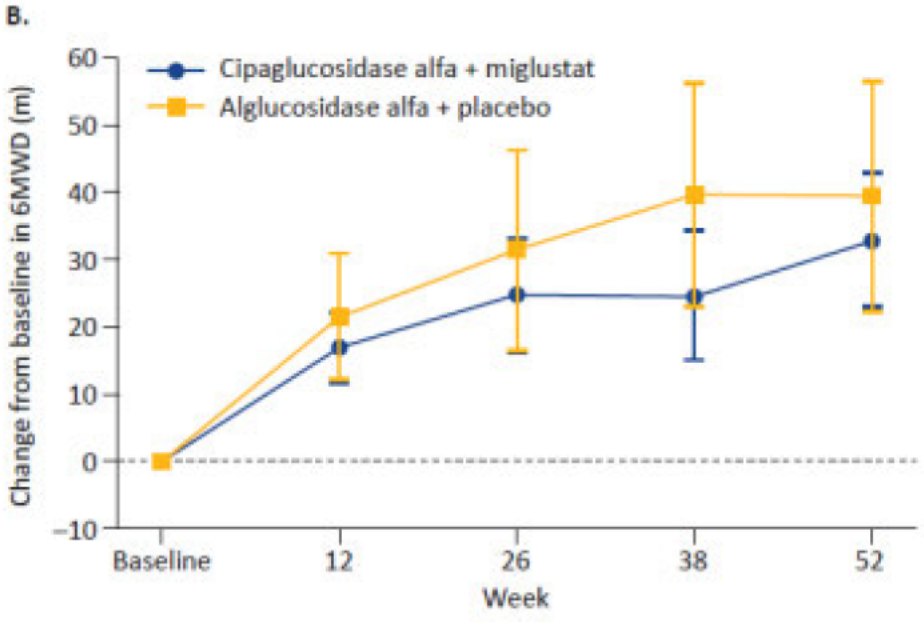
Tabell 12 Endring fra baseline i 6MWD i PROPEL-studien for totalpopulasjonen (Kilde: innsendt dokumentasjon)

Populasjon	Behandling	n	Gj.snitt baseline 6MWD (SD), m	n	Gj.snitt 6MWD ved uke 52 (SD), m	Gj.snitt endring fra baseline 6MWD til 52 uker (SD)
Total	Cipaglukosidase alfa/miglustat	85	357.93 (111.84)	81	376.41 (122.93)	20.56 (42.27)
	Alglukosidase alfa/placebo	37	350.95 (121.32)	36	359.70 (137.36)	8.02 (40.56)
	MMRM forskjell i LS gjennomsnitt (95% CI)					14.21 (−2.60, 31.02); p = 0.097

MMRM: mixed model for repeated measures

ERT-naive pasienter

I PROPEL var 27 av totalt 123 pasienter ERT-naive, og det er denne populasjonen som er mest relevant å se hen til for norske forhold. Tidligere bruk av ERT-behandling var en stratifiseringsfaktor i PROPEL og andel ERT-naive var derfor jevnt fordelt mellom behandlingsarmene, men utgjorde en liten andel av ITT-populasjonen. Av de 27 ERT-naive pasientene var 20 pasienter randomisert til cipaglukosidase alfa/miglustat og 7 pasienter til alglukosidase alfa/placebo. Figur 2 og Tabell 13 under viser endring fra baseline i 6MWD over 52 uker for ERT-naive pasienter i de to behandlingsarmene i den randomiserte kontrollerte fasen av PROPEL.



Figur 2. Endring fra baseline i 6MWD i PROPEL-studien for ERT-naive pasienter. (Kilde: innsendt dokumentasjon)

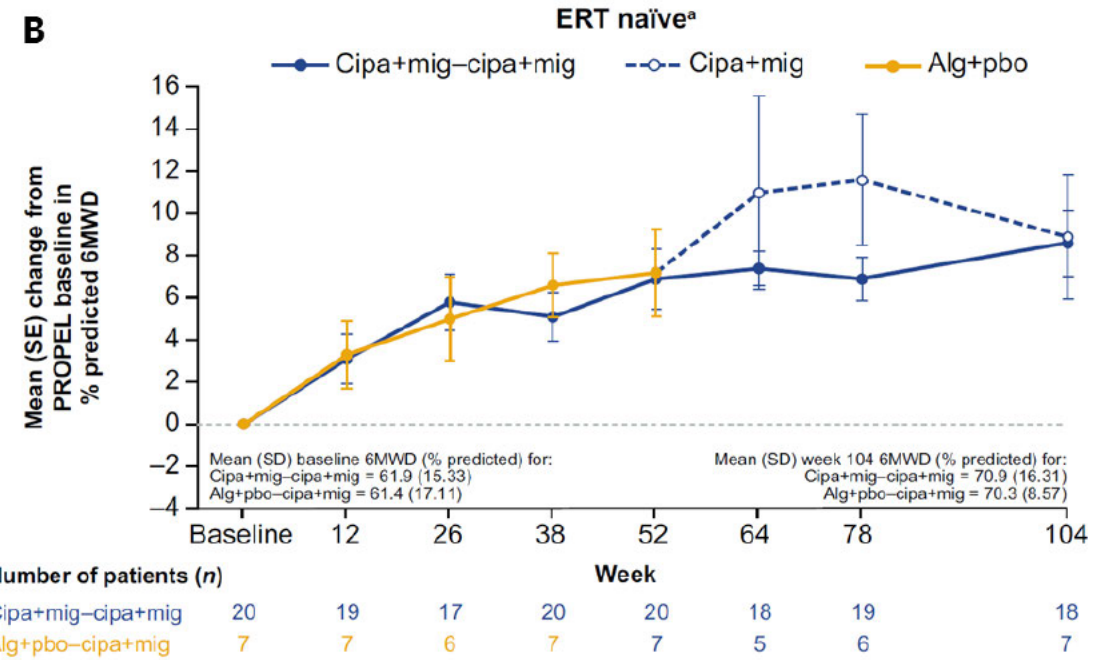
I den ERT-naive populasjonen ble det registrert en forbedring fra baseline i 6MWD ved 52 uker i begge behandlingsarmer. Gjennomsnittlig 6MWD ved baseline var henholdsvis 393,6 m (SD 112,4) og 420,9 m (SD 135,8) i armene med cipaglukosidase alfa/miglustat og alglukosidase alfa/placebo. Ved uke 52 var disse verdiene forbedret til henholdsvis 427,1 m (SD 112,5) og 459,3 m (SD 121,7). Dette tilsvarte en forbedring i 6MWD på 33,4 m i cipaglukosidase alfa/miglustat-armen og 38,3 m i alglukosidase alfa/placebo-armen (p = 0,748).

Tabell 13. Endring fra baseline i 6MWD i PROPEL-studien for ERT-naive pasienter (Kilde: innsendt dokumentasjon)

Populasjon	Behandling	n	Gj.snitt 6MWD ved baseline (SD), m	n	Gj.snitt 6MWD ved uke 52 (SD), m	Gj.snitt endring i 6MWD fra baseline ved 52 uker (SD), m
ERT-naive	Cipaglukosidase alfa/miglustat	20	393.64 (112.39)	20	427.09 (112.47)	33.44 (48.70)
	Alglukosidase alfa/placebo	7	420.94 (135.75)	7	459.28 (121.66)	38.34 (29.32)
	MMRM forskjell i LS gjennomsnitt (95% CI)					−6.55 (−48.19, 35.08); p = 0.748

MMRM: mixed model for repeated measures

Studie ATB200-07 var en åpen forlengelsesstudie av PROPEL-studien. I denne kunne pasienter som hadde mottatt alglukosidase alfa/placebo bytte over til behandling med cipaglukosidase alfa/miglustat. Blant pasienter som var ERT-naive, økte den gjennomsnittlige endringen fra baseline i prosent av forventet 6MWD numerisk i begge behandlingsgruppene frem til uke 52 (cipaglukosidase alfa/miglustat: 6,9 m [SD 8,2]; byttegruppen: 7,2 m [SD 4,5]). Disse forbedringene ble opprettholdt på tilsvarende nivåer under behandling med cipaglukosidase alfa/miglustat frem til uke 104 i den åpne forlengelsesstudien.



Figur 3. Gjennomsnittlig endring fra baseline i %-forventet 6MWD for ERT-naive pasienter i PROPEL (inntil 52 uker) og Studie ATB200-07 (uke 52-104). (Kilde: innsendt dokumentasjon)

LOTS

I LOTS-studien var alle pasientene behandlingsnaive. Mens 6MWD hos pasienter i placebogruppen var relativt stabil i løpet av studieperioden i LOTS på 78 uker, økte gjennomsnittlig 6MWD i intervensjonsgruppen. Studiepasientene som fikk alglukosidase alfa kunne i gjennomsnitt gå 25 meter lenger i løpet av 6 minutter enn ved studiestart. Økningen skjedde hovedsakelig i de første 26 ukene, og

holdt seg deretter relativt stabilt, se Figur 1 i van Plough et al., 2010 (12). Ved studieslutt var forskjellen mellom gruppene 28,1 meter, og statistisk signifikant (p = 0,03), se Tabell 14.

Tabell 14 6MWD ved baseline og studieslutt i LOTS.

6MWD (meter)	Alglukosidase alfa N = 60	Placebo N = 30	Forskjell	P-verdi
Baseline (± SD)	332,2 ± 126,7	317,9 ± 132,3		
Uke 78 (± SD)	357,9 ± 141,3	313,1 ±144,7		
Endring (95 % KI)	25,13 (10,07-40,19)	-2,99 (-24,16-18,18)	28,12 (2,07-54,17)	0,03

Langtidseffekt

Amicus skriver at tilstrekkelig data for langtidseffekt av ERT kun er tilgjengelig for alglukosidase alfa, ikke cipaglukosidase alfa/miglustat. Amicus har derfor basert langtidseffekt på resultater fra en prospektiv kohortstudie fra et fransk pasientregister hvor 158 pasienter hadde fått alglukosidase alfa i opptil 13 år (median 5,3 år) (2).

Feil! Fant ikke referansekilden. i Semplicini et al., 2020 (2) viser 6MWD over tid for alle disse pasientene. E n tilpasset statistisk modell tydet totalt sett på en forbedring i 6MDW de første 2,2 årene (+1,4 % årlig), og deretter kontinuerlig forverring (-2,3 % årlig) frem til år 13.

Implementering av 6MWD i helseøkonomisk modell

Initial effekt: Endring i 6MWD fra baseline ved uke 52

For BSC har Amicus i sin grunnanalyse lagt resultater fra evidenssyntesen til grunn for effekten det første året (52 uker). Evidenssyntesen viste at pasientene i komparatorarmen (BSC) hadde en endring i 6MWD i løpet av et år på -30,9 m i forhold til pasientene som fikk cipaglukosidase alfa/miglustat. Årlig økning for cipaglukosidase alfa/miglustat var hentet fra PROPEL-studien, dvs. en økning i 6MWD på 33,44 m i løpet av det første behandlingsåret for ERT-naive pasienter.

Tabell 15. Endring fra baseline 6MWD (ERT-naive, N=27) i Amicus' grunnanalyse. (Kilde: innsendt dokumentasjon)

Initial annual change from baseline (relative to cipaglucosidase alfa/miglustat)				
	N	**Mean**	**95% CI (p-value)**	**Source**
BSC	20	-30.9	-46.5 to -14.1 (0.0002)	Indirect treatment comparison

6MWD: 6-minute walk distance; SE: standard error.

Langtidseffekt

For cipaglukosidase alfa/miglustat benytter Amicus data fra forlengelsesstudien til PROPEL (11) for år 2 (dvs. økning på 5,4 meter for ERT-naive pasienter). Deretter benyttes data fra pasienter behandlet med alglukosidase alfa fra det franske Pomperegisteret (2). Amicus antar imidlertid at progresjonen for pasienter som behandles med cipaglukosidase alfa/miglustat er ytterligere 15 % langsommere enn for de alglukosidase alfa-behandlede pasientene som det franske Pomperegisteret er basert på. Dette er basert på innspill fra klinikere de har konferert med. Det er ikke presentert data som underbygger dette argumentet. Ettersom det franske Pomperegisteret ikke har data utover 13 år, har Amicus ekstrapolert sykdomsprogresjonen lineært (med samme stigningstall) for den resterende tidshorisonten i modellen.

For progresjon ved BSC skriver Amicus at det finnes lite data på langtids sykdomsprogresjon ved Pompes sykdom, ettersom ERT har vært en etablert behandling i flere år og det er få pasienter som ikke mottar denne type behandling. En systematisk metaanalyse Amicus viser til indikerer at mortaliteten er fem ganger høyere hos pasienter som mottar BSC sammenlignet med alglukosidase alfa (19). Amicus har derfor antatt at denne økte mortaliteten kan overføres til raskere progresjonsrate, slik at forverringen i sykdomsparameteren for 6MWD (og % FVC) er 5 ganger større i BSC-armen enn for alglukosidase alfa. For progresjon av 6MWD utgjør dette 2,3 % årlig x 5 = 11,5 % årlig.

Tabell 16 oppsummerer hvilke antakelser Amicus har gjort for framskrivning av 6MWD utover den observerte randomiserte studieperioden:

Tabell 16. Framskrivning av 6MWD i Amicus sin grunnanalyse (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Amicus sin grunnanalyse		**Kilde**
FVC og 6MWD	Antakelse om lineær nedgang.	Antakelse
Årlig endring i 6MWD for alglukosidase alfa	-2,3 % SE: 0,003	Semplicini et al. 2020 (2)
Årlig endring i %pred 6MWD for cipaglukosidase alfa/miglustat	-2,0 %, dvs.0,85 sammenlignet med alglukosidase alfa	Antakelse, innspill fra klinikere
Årlig endring hos ERT naïve: 6MWD i BSC	-11.5 % SE: 0.003	Antakelse basert på Semplicini et al. 2020 (2) + Schoser et al., 2017 (19)

Terskelverdier for overgang til mobilitetsstøtte (rullator og rullestol)

Tabellen under viser ved hvilken terskelverdi i 6MWD (fet skrift) pasienter antas å progrediere i den helseøkonomiske modellen, med hensyn til overgang til å ha behov for henholdsvis *intermittent mobility support* (stokk eller rullator) og *wheelchair dependent* (rullestol). Tersklene er satt, ifølge Amicus, etter konferering med kliniske eksperter.

Støtte	**Terskel**	**Amicus' kilde**
Intermittent mobility support (max m in 6MWT)	250	Clinical opinion
Wheelchair dependent (max m in 6MWT)	75	
Intermittent respiratory support (% pred FVC)	40 %	Rapport fra NICE (15) and assumption
Respiratory support dependent (% pred FVC)	30 %	Clinical opinion

DMPs vurdering

6MWD er et etablert utfallsmål som brukes i kliniske studier og i klinisk praksis, og er relevant for å følge sykdomsutvikling ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene. Det reflekterer imidlertid kun en liten del av sykdomsbildet ved Pompes sykdom, og kan variere betydelig, blant annet med pasientenes dagsform.

DMP har, som beskrevet i kapittel 2.2, brukt relativ effekt fra den randomiserte studien LOTS som mål på relativ effekt mellom cipaglukosidase alfa/miglustat og BSC. Verdiene DMP benytter i hovedanalysen er vist i Tabell 17. LOTS har siste datakutt etter 78 uker, mens den helseøkonomiske modellen er basert på effektresultater etter 52 uker. Endring i 6MWD i LOTS var relativt stabil fra rundt uke 26 (se Figur 1 i van Plough et al., 2010). DMP benytter derfor resultatene fra datakuttet ved 78 uker som proxy for effekt ved

52 uker i den helseøkonomiske modellen. Da hadde pasientene i intervensjons- og komparatorarmen endring i 6MWD på henholdsvis 25,1 m og -3,0 m fra baseline.

Tabell 17. Resultater fra LOTS brukt i DMPs hovedanalyse (kilde: van der Plough et al., 2010 (12)).

Utfallsmål	N	Behandlingsarm	Gjennomsnitt i meter (KI)	SE
6MWD (endring fra baseline)	60	Alglukosidase alfa	25,13 (10,07 - 40,19)	7,68
	30	Placebo	-2,99 (-24,16 - 18,18)	10,79

DMP sitt valg av evidensgrunnlag er basert på at dagens dokumentasjon tilsier at det ikke er betydelige effektforskjeller mellom de ulike ERTene, selv om mindre forskjeller ikke er utelukket. Effektestimatet fra LOTS er forbundet med betydelig usikkerhet, da LOTS i likhet med andre randomiserte studier av ERT generelt er en liten studie med kun 90 pasienter totalt, og oppfølgingstiden (78 uker) er relativt kort med tanke på at Pompes sykdom er en livslang sykdom. For en sjelden sykdom som Pompes sykdom kan imidlertid ikke studier med store populasjoner forventes. En annen svakhet ved å benytte LOTS-studien er at den ble utført for ca. 20 år siden (2005-2007), og derfor kan være mindre representativ for dagens pasientbehandling. Ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene har det ikke skjedd endringer av vesentlig betydning i behandlingspraksis siden studien ble utført. Det antas at dette har liten påvirkning på det relative effektestimatet i studien, da studiepasientene generelt var tidlig i sykdomsutviklingen og studieperioden var kort.

Som beskrevet i kapittel 3.3 er det også usikkerhet rundt hvor godt studiepasientene representerer den norske populasjonen, spesielt med tanke på 6MWD- og FVC-verdier ved baseline, noe som kan medføre at effektestimatet ikke er representativt. Det er mulig at pasienter med høyere (bedre) verdier for 6MWD og FVC kan ha bedre effekt av cipaglukosidase alfa fordi de har mer muskelvev intakt hvor funksjon kan bevares. Effektestimatet fra LOTS kan derfor være for lavt, hvis de norske pasientene har høyere verdier ved behandlingsstart, men dette er usikkert.

Kriterier for behandlingsstart og -stopp kan også påvirke effektestimatet, særlig hvis behandlingen videreføres kun hos pasienter som opplever effekt (forbedring eller stabilisering). Dette ble ikke gjort i de randomiserte studiene. Dersom det settes slike kriterier, kan effekten på gruppenivå bli noe høyere i klinisk praksis. Data på langtidseffekt, som er fra virkelighetsdata, antas imidlertid å være relativt representativ for klinisk praksis.

Det er knyttet spesielt stor usikkerhet til langtidseffekten av ERT. Det finnes ikke randomiserte langtidsstudier, og det er i tillegg identifisert lite evidens på sykdomsutvikling ved Pompes sykdom uten ERT, dvs. ved BSC. Amicus har ikke identifisert langtidsstudier med cipaglukosidase alfa/miglustat, og benytter evidens fra et fransk Pomperegister (2). Totalt 197 pasienter var inkludert i registeret fra og med 2004, hvorav 158 pasienter fikk alglukosidase alfa, og resten ikke fikk ERT. Ubehandlede pasienter i registeret ble ikke brukt som kontrollgruppe i studien da de hadde vesentlig forskjellig funksjonsstatus ved baseline sammenlignet med behandlede pasienter. Pasientgrunnlaget er relativt stort og effekten målt i relativt lang tid (opptil 13 år). Hovedkarakteristika fra studien slik som alder (gjennomsnitt 50,9 år, spenn 18-80 år) og kjønnsfordeling (48 % menn) er representativt for norske pasienter. DMP aksepterer denne kilden til langtidseffekt, men aksepterer ikke at nedgang i 6MWD og FVC ved cipaglukosidase alfa-behandling settes til 0,85 relativt til langtidsnedgang for alglukosidase alfa, grunnet mangel på evidens som støtter dette.

Antakelsen om lineær forverring er også svært usikker. Semplicini et al. antok lineær progresjon, men grunnlaget for denne antagelsen var begrenset til maksimalt 13 år med oppfølging, med en median oppfølgingstid på 5 år.

Antakelsen om at 5 ganger lavere mortalitet ved behandling med alglukosidase alfa kan oversettes til 5 ganger raskere progresjon i 6MWD og FVC ved BSC sammenlignet med cipaglukosidase alfa/miglustat er svært usikker, og ikke dokumentert. De rekrutterte medisinske fagekspertene vurderer at det er mulig at dette er en rimelig antakelse, men at dette er usikkert. En slik direkte oversettelse fra mortalitet til en relativ forverring i 6MWD og FVC av samme størrelse er en sterk antagelse, og er av stor betydning for resultatene i analysen. Det beregnede tallet på 5 ganger høyere mortalitet er hentet fra en systematisk gjennomgang og metaanalyse (19). Analysen er basert på 438 LOPD-pasienter fra 21 ulike studier. LOTS-studien var den eneste direkte sammenlignende studien som inngikk i analysen. Studiene er hovedsakelig fra europeiske land, men det er likevel usikkert om resultatet er representativt for norske pasienter og dagens behandling i Norge. Inklusjon av yngre pasienter i studien vil eksempelvis føre til høyere estimert dødelighet da tidligere debut betyr mer alvorlig sykdom, men det synes som at få barn var inkludert. Studien målte heller ikke om det eventuelt var endring i mortaliteten over tid. Tallverdien fra studien er også svært usikker. Fem ganger høyere dødelighet stammer fra en rate ratio på 0,21 med 95 % kredibilitetsintervall 0,11-0,41. DMP finner andre publikasjoner som oppgir mortalitetstall for pasienter med Pompes sykdom som mottar BSC. En internasjonal observasjonsstudie av voksne med Pompes sykdom fant til sammenligning en hazard rate på 0,41 (95 % KI: 0,19-0,87), dvs. at risiko for død var ca. 2,5 ganger lavere enn hos ubehandlede pasienter (20). Mangel på evidens for pasienter som mottar BSC, for samtlige utfallsmål, utgjør den største usikkerheten i analysene. På grunn av den store usikkerheten vurderer DMP at det også kan være hensiktsmessig å undersøke et lavere forholdstall for den relative progresjonen mellom cipaglukosidase alfa/miglustat og BSC (1,5).

DMP har presentert 6MWD terskelverdiene, som i den helseøkonomiske modellen ligger til grunn for overganger mellom helsetilstander, for de rekrutterte medisinske fagekspertene. Terskelverdiene på 250 m og 75 m innebærer overgang til behov for henholdsvis *intermittent mobility support* (stokk eller rullator) og *wheelchair dependent* (rullestol). Fagekspertene forteller at dette er vanskelig å vurdere, og at det kan variere fra pasient til pasient. De vurderer imidlertid at begge tersklene for gangfunksjon kan være litt for høye. De forteller blant annet at pasienter ikke er fullstendig avhengig av elektrisk rullestol om man kan gå 75 m, da man f.eks. fremdeles kan gå inn og ut fra legekontor. En publikasjon som undersøkte minste kliniske viktige forskjell i 6MWD hos pasienter med LOPD fant at pasienter med 6MWD <300 meter og særlig <150 meter representerer grupper med betydelig redusert gangkapasitet, men det betyr ikke automatisk at de trenger rullator (21). En terskelverdi på 250 meter i Amicus sin grunnanalyse fremstår derfor noe høyt. Basert på publisert litteratur og innspill fra fagekspertene, vurderer DMP at en terskelverdi på 200 meter for overgang til *intermittent mobility support* (stokk eller rullator) fremstår mer plausibelt. For terskelverdien for overgang til *wheelchair dependent* (rullestol) vurderer DMP at til tross for at man kan utføre noen oppgaver, altså gå korte distanser uten rullestol, vil ved en 6MWD på 75 meter trolig vil ha behov for rullestol for å kunne utføre mange av dagens normale gjøremål, f.eks. komme seg frem til offentlig transport og butikk.

DMPs konklusjon om framskrivning av 6MWD

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Amicus, men endrer følgende:

- Benytter relativ effekt fra LOTS-studien (alglucosidase alfa vs. BSC) som mål på relativ effekt mellom cipaglukosidase alfa og BSC.
- Utforsker henholdsvis et spenn på 1,5 - 5 ganger raskere progresjon på 6 MWD (og FVC) med BSC sammenlignet med cipaglukosidase alfa/miglustat. Antagelsen er basert på observasjonsstudier av mortalitet, som benyttes som en proxy for sykdomsprogresjon. Dette er en sterk antagelse, og den viktigste kilden til usikkerhet i analysen.
- Endrer 6 MWD terskelverdien for overgang til behov for *intermittent mobility support* (stokk eller rullator) fra 250 meter til 200 meter.

3.6.1.2 FVC (forsert vitalkapasitet)

FVC er hvor mye luft man klarer å puste ut etter et maksimalt dypt innpust, enten ved sittende eller stående stilling, oftest oppgitt som % av forventet verdi sammenlignet med en frisk person med samme alder, høyde og vekt.

Innsendt klinisk dokumentasjon

PROPEL

Totalpopulasjonen

Gjennomsnittlig prosent forventet FVC ved baseline var 70,7 % (SD 19,6) i cipaglukosidase alfa/miglustat-gruppen og 69,7 % (SD 21,5) i alglukosidase alfa/placebo-gruppen. Ved uke 52, basert på LOCF-analyse, var de tilsvarende verdiene 69,8 % (SD 19,9) og 65,7 % (SD 21,1). For det viktigste sekundære endepunktet, endring i sittende prosent forventet FVC fra baseline til uke 52 i totalpopulasjonen, var den estimerte gjennomsnittlige endringen −1,4 (−2,5 til 0,3) i cipaglukosidase alfa/miglustat-gruppen og −3,7 (−5,4 til −2,0) i alglukosidase alfa/placebo-gruppen. ANCOVA-estimatet for behandlingsforskjellen i LS-gjennomsnitt var 2,66 prosentpoeng (p = 0,023). Se Tabell 18.

Tabell 18 Endring fra baseline i FVC i PROPEL-studien for totalpopulasjonen (Kilde: innsendt dokumentasjon)

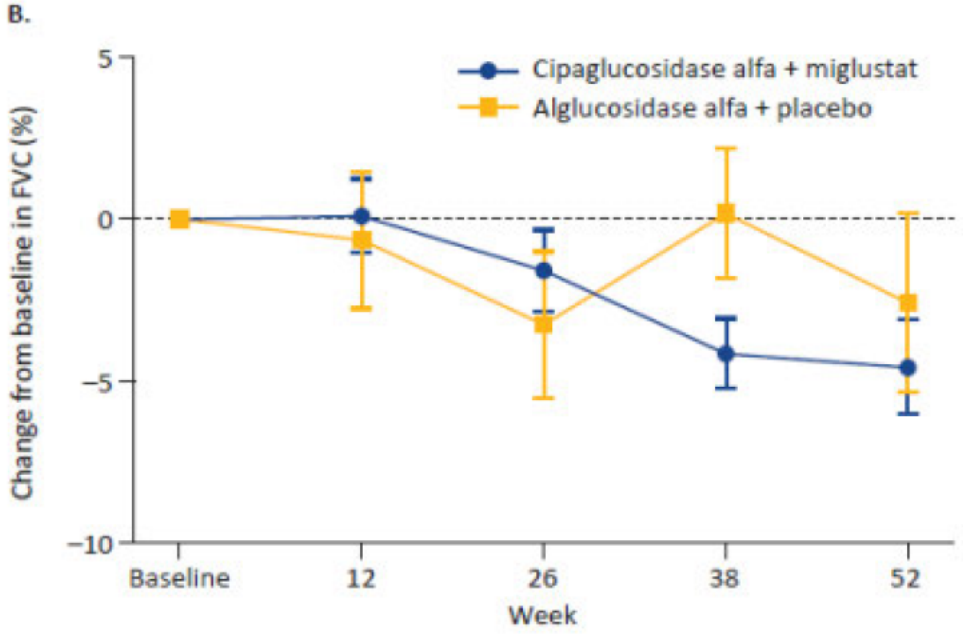
Populasjon	Behandling	n	Gj.snitt baseline % predikert FVC (SD)	n	Gj.snitt % predikert FVC ved uke 52 (SD)	Gj.snitt endring fra baseline til 52 uker (SD)
Total	Cipaglukosidase alfa/miglustat	85	70.74 (19.57)	84[a]	69.81 (19.86)	-0.93 (6.23)
	Alglucosidase alfa/placebo	37	69.68 (21.48)	37	65.73 (21.11)	−3.95 (4.89)
	ANCOVA LS gjennomsnittlig behandlingsforskjell (95% CI; CSR analysis)					2.66% (95% CI, 0.37, 4.95) p = 0.023

ERT-naive pasienter

I den ERT-naive populasjonen (27 pasienter) var gjennomsnittlig sittende prosent forventet FVC ved baseline 80,2 % (SD 18,7) i cipaglukosidase alfa/miglustat-armen og 79,1 % (SD 22,6) i alglukosidase alfa/placebo-armen. Ved uke 52 var gjennomsnittlig sittende prosent forventet FVC 76,1 % (SD 19,3) i cipaglukosidase alfa/miglustat-armen og 75,4 % (SD 22,6) i alglukosidase alfa/placebo-armen. Dette tilsvarte en endring fra baseline på henholdsvis −4,1 % (SD 6,53) og −3,6 % (SD 4,71).

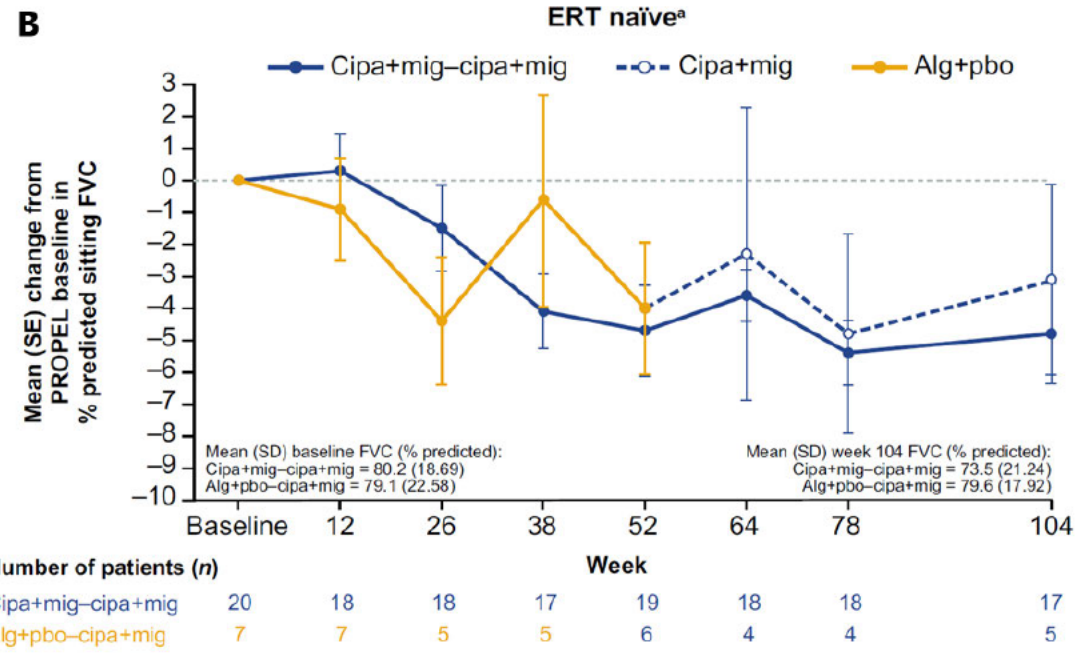
Tabell 19 Endring fra baseline i FVC i PROPEL-studien for ERT-naive pasienter (Kilde: innsendt dokumentasjon)

Populasjon	Behandling	n	Gj.snitt baseline % predikert FVC (SD)	n	Gj.snitt % predikert FVC ved uke 52 (SD)	Gj.snitt endring fra baseline til 52 uker (SD)
ERT-naive	Cipaglucosidase alfa/miglustat	20	80.15 (18.69)	20	76.05 (19.30)	−4.10 (6.53)
	Alglucosidase alfa/placebo	7	79.07 (22.58)	7	75.43 (22.60)	−3.64 (4.71)
	ANCOVA LS gjennomsnittlig behandlingsforskjell (95% CI; CSR analysis)					−1.95 (−8.93, 5.03) p = 0.56



Figur 4 Endring fra baseline i FVC i PROPEL-studien for ERT-naive pasienter. Kilde: innsendt dokumentasjon.

I den åpne forlengelsesstudien av PROPEL (Studie ATB200-07) forble sittende prosent forventet FVC stabil hos både ERT-erfarne og ERT-naive pasienter frem til uke 104 i begge behandlingsgruppene. Pasienter som var ERT-naive i begge behandlingsgruppene, hadde en nedgang i gjennomsnittlig endring fra baseline i prosent forventet sittende FVC frem til uke 52 (cipaglukosidase alfa/miglustat: −4,7 [SD 6,2]; byttegruppen: −4,0 [SD 5,1]). Den gjennomsnittlige endringen i prosent forventet sittende FVC var deretter stabil i den åpne forlengelsesstudien, uten ytterligere nedgang fra uke 52 til uke 104.



Figur 5 Gjennomsnittlig endring fra baseline i %-forventet FVC for ERT-naive pasienter i PROPEL (inntil 52 uker) og Studie ATB200-07 (uke 52-104). (Kilde: innsendt dokumentasjon)

LOTS

I LOTS-studien ble FVC målt sittende, og angitt som % av forventet verdi, dvs. verdi som forventes hos en frisk person med samme alder, kjønn, høyde og etnisitet. I løpet av studieperioden i LOTS på 78 uker, fikk pasientene i placebogruppen i gjennomsnitt litt dårligere lungefunksjon, dvs. FVC ble redusert med 2,2 %, mens lungefunksjonen hos pasienter som fikk alglukosidase alfa ble litt bedre, dvs. FVC økte i gjennomsnitt med 1,2 %. Dette er vist i Figur 1 i van der Plough et al., 2010 (12). Forskjellen mellom gruppene var dermed 3,4 %, med en statistisk signifikant p-verdi på 0,006.

Tabell 20 FVC ved baseline og studieslutt i LOTS.

FVC (% av forventet normalverdi)	Alglukosidase alfa N = 60	Placebo N = 30	Forskjell	P-verdi
Baseline	55,4 ± 14,4	53,0 ± 15,7		
Uke 78	56,7 ± 16,3	50,7 ± 14,9		
Endring (95 % KI)	1,20 (-0,16-2,57)	-2,20 (-4,12-0,28)	3,40 (1,03-5,77)	0,006

I likhet med 6MWD er langtidseffekt på FVC ved ERT-behandling basert på det franske Pomperegisteret, som er vist i Figur 3 i Semplicini et al., 2020 (2). En statistisk tilpassing viste en lineær nedgang på 0,9 % årlig over hele tidshorisonten.

Implementering av FVC i helseøkonomisk modell

Initial effekt: Endring i FVC fra baseline ved uke 52

I grunnanalysen har Amicus lagt resultater fra ITC til grunn for effekten det første året (52 uker). Der hadde pasientene i komparatorarmen (BSC) en årlig endring i FVC på -5,5 % i forhold til pasientene i intervensjonsarmen (cipaglukosidase alfa/miglustat). Pasienter som mottok cipaglukosidase alfa/miglustat hadde en nedgang på -4,1 %, som representerer den initiale effekten.

Tabell 21. Endring fra baseline FVC (ERT-naive, N=27) i Amicus' grunnanalyse. Kilde: ITC

Initial absolute annual change from baseline	N	Mean	SE	Source
% pred FVC	20	-4.1%	0.015	PROPEL (10)
Initial annual change from baseline (relative to cipaglucosidase alfa/miglustat)	**N**	**Mean**	**95% CI (p-value)**	**Source**
Best supportive care				
% pred FVC	20	-5.5%	-7.0% to -3.8% (<0.0001)	ITC

Forkortelser: FVC: forced vital capacity; ERT: enzyme replacement therapy; SE: standard error.

Langtidseffekt

Langtidseffekt på FVC er modellert basert på det franske Pomperegisteret, som for 6MWD. Pasienter som fikk alglukosidase alfa hadde baseline % pred FVC på 64,38 % (SD 26,22). Ifølge studien vil pasientene ha en gradvis forverring i % pred FVC over tid, med en årlig forverring i FVC på 0,9 %. En lineær forverring er

antatt i hele modellens tidshorisont. I likhet med nedgang i 6MWD antok Amicus en 15 % lavere nedgang i FVC for cipaglukosidase alfa/miglustat enn for alglukosidase alfa fra Semplicini et al.

For BSC antas 5 ganger raskere progresjon enn for behandlede pasienter basert på Schooser et al. (19), dvs. 0,9 % x 5 = 4,5 % årlig nedgang. Tabell 22 viser også kildene Amicus har brukt for å støtte opp om sine valg for framskrivning av FVC utover den observerte studieperioden for både cipaglukosidase alfa/miglustat og BSC.

Tabell 22. Framskrivning av FVC i Amicus sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Amicus sin grunnanalyse		**Kilde**
FVC og 6MWD	Antakelse om lineær nedgang.	Antakelse
Årlig endring i % pred FVC for alglukosidase alfa	-0,98 % (SE: 0,001)	Semplicini et al.(2)
Årlig endring i % pred FVC for cipaglukosidase alfa/miglustat	0,85 sammenlignet med alglukoasidase alfa (15 % saktere)	Antakelse, innspill fra klinikere
Årlig endring hos ERT naïve: % pred FVC i BSC	-4,5 %	Antakelse basert på Semplicini et al. 2020 (2) + Schoser et al 2017 (19)

Terskelverdier for overgang til ventilasjonsstøtte (ikke-invasiv og invasiv pustesøtte)

Tabellen under viser ved hvilken terskelverdi i % pred FVC (fet skrift) pasienter antas å progrediere i den helseøkonomiske modellen, med hensyn til overgang til å ha behov for henholdsvis *intermittent respiratory support* (pustemaske om natten eller BiPAP) og *respiratory support dependent* (trakeostomi). Tersklene er satt, ifølge Amicus, etter konferering med kliniske eksperter, samt NICE sin metodevurdering av avalglukosidase alfa (Nexviadyme).

Støtte	**Terskel**	**Amicus' kilde**
Intermittent mobility support (max m in 6MWT)	250	Clinical opinion
Wheelchair dependent (max m in 6MWT)	75	
Intermittent respiratory support (% pred FVC)	**40%**	**Rapport fra NICE (15) and assumption**
Respiratory support dependent (% pred FVC)	**30%**	**Clinical opinion**

DMPs vurdering

DMP har, som for 6MWD, lagt resultatene fra LOTS til grunn for FVC i hovedanalysen. LOTS har siste datakutt etter 78 uker, men resultatene er ganske like ved 52 som ved 78 uker. DMP har derfor vurdert at resultatene fra datakuttet ved 78 uker kan brukes i modellen som proxy for 52 uker. Da hadde pasientene i intervensjons- og komparatorarmen en endring i FVC på henholdsvis 1,2 % og -2,2 %.

Tabell 23. Resultater fra LOTS i DMPs hovedanalyse (kilde: van der Ploug et al., 2010 (12)).

Utfallsmål	**Behandlingsarm**	**Gjennomsnitt (KI)**	**SE**
% pred FVC	Alglukosidase alfa	1,20 (-0,16 - 2,57)	0,69
	Placebo	-2,20 (-4,12 - -0,28)	0,98

FVC er et etablert utfallsmål, som er relevant for sykdomsutvikling ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene. For DMPs vurdering av bruk av LOTS-data, samt Semplicini et al., se DMPs vurdering i kapittel 3.6.1.1.

Amicus har i sin grunnanalyse lagt til grunn en korrelasjon mellom 6MWD og FVC. De rekrutterte medisinske fagekspertene opplyser at det ofte er en korrelasjon mellom 6MWD og FVC, men at det også kan være affeksjon i ulik grad og at disse utfallsmålene i utgangspunktet bør modelleres separat. DMP skrur derfor av denne korrelasjonen i hovedanalysen.

DMP har presentert % pred FVC terskelverdiene, som i den helseøkonomiske modellen ligger til grunn for overgang mellom helsetilstander, for de medisinske fagekspertene rekruttert til metodevurderingen. Terskelverdiene på 40 % og 30 % innebærer overgang til behov for henholdsvis *intermittent respiratory support* (pustemaske om natten eller BiPAP) og *respiratory support dependent* (pustemaske hele dagen eller trakeostomi). Fagekspertene forteller at dette er vanskelig å vurdere, og at dette vil være opp til lungelege som er involvert i den enkelte pasients behandlingsløp. Ingen av fagekspertene rekruttert til oppdraget er lungeleger. Ved LOPD finnes det noen publiserte FVC-nivåer som kan gi støtte ved vurdering av behovet for pustestøtte, blant annet i konsensusanbefalinger. Det er imidlertid viktig å skille mellom FVC som markør for redusert respiratorisk reserve og en faktisk terskel for å starte pustestøt
te. Eldre konsensusanbefalinger for LOPD angir blant annet liggende FVC <50 % av forventet verdi som et forhold som bør føre til vurdering av BiPAP/ikke invasiv pustestøtte (22). Det finnes imidlertid ingen definert terskel for når invasiv pustehjelp skal inititeres. En publikasjon angir at svikt på den allerede initierte pustestøtten er indikasjon for overgang til invasiv pustestøtte, herunder trakeotomi (23). DMP vurderer at basert på tilgjengelig dokumentasjon på terskelverdier for behov for ulik pustestøtte, at Amicus sine antagelser fremstår rimelige og benytter disse i analysene.

DMPs konklusjon om framskrivning av FVC
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Amicus, men endrer følgende:
- Benytter relativ effekt fra LOTS-studien (alglukosidase alfa vs. BSC) som mål på relativ effekt mellom cipaglukosidase alfa/miglustat og BSC.
- Presenterer analyseresultater som et intervall mellom 1,5 og 5 (forhøyet mortalitet) som proxy for sykdomsprogresjon for FVC (og 6MWD).

3.6.1.3 Mortalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon
Død var ikke et utfallsmål i den kliniske studien av cipaglukosidase alfa/miglustat (PROPEL).

Implementering av mortalitet i helseøkonomisk modell
I modellen sammenlignes pasientenes mortalitet med mortaliteten i den generelle befolkningen på samme alder. Amicus har benyttet mortalitetsdata fra en internasjonal observasjonsstudie som undersøkte effekten av alglukosidase alfa på overlevelse hos LOPD-pasienter mellom 2002 og 2011 (20). Dette er en annen mortalitetsstudie enn den Amicus har brukt i antagelsen om mortalitet som proxy for progresjonshastighet for 6MWD og FVC ved BSC (19).

En multivariabel Cox proportional hazard regresjonsmodell basert på data fra denne studien er brukt til å beregne en hazard ratio for de ulike helsestadiene hvor mobilitets- eller pustehjelp trengs. Mortaliteten antas å være lik som for generell befolkning inntil pasientene trenger mobilitets- eller pustehjelp («no support»). Ettersom data fra studien ikke differensierte på mortalitetsraten mellom *intermittent* og *dependent* (*non-invasive og invasive*) pustehjelp, er mortaliteten antatt å være lik for disse tilstandene. Amicus skriver at mortaliteten derfor kan være høyere for stadier med *dependent (invasive)* pustehjelp.

Tabell 24. Hazard ratio ved de ulike helsestadiene i modellen (mortalitet sammenlignet med generell befolkning).

Helsestadie		Hazard ratio	95% Konfidens-intervall (CI)
1	No wheelchair use or respiratory support	1.00	N/A
2	Intermittent mobility support	2.87	0.98 til 8.36
3	Wheelchair dependent		
4	Intermittent respiratory support (non-invasive)	2.05	0.62 til 6.77
5	Intermittent mobility and intermittent respiratory support (non-invasive)	5.32	2.25 til 12.56
6	Intermittent respiratory support and wheelchair dependent (non-invasive)		
7	Wheelchair and respiratory support dependent (invasive)		

N/A: not applicable

DMPs vurdering

Den internasjonale observasjonsstudien av voksne pasienter med Pompes sykdom som Amicus viser til, fant en hasard rate på 0,41 (95 % KI: 0,19-0,87), dvs. hasard for død var ca. 2,5 ganger lavere for behandlede enn ubehandlede LOPD-pasienter i løpet av oppfølgingstiden som var median 6 år (20). Regresjonsmodellen til Amicus har brukt data fra denne studien til å fordele ratioen mellom de ulike helsetilstandene i modellen. Den helseøkonomiske modellen produserer, ved bruk av disse mortalitetstallene, en overlevelse for LOPD-pasienter som får BSC på omtrent 26,6 udiskonterte leveår fra behandlingsstart. I modellen er alderen ved behandlingsstart på 44,4 år. Dette tilsvarer at pasientene lever til de er omtrent 71 år. Dette er omtrent på samme nivå som tall rapportert i ulike publiserte kilder som er nevnt tidligere i metodevurderingen (5;19). Overlevelse varierer imidlertid betydelig mellom LOPD-pasienter. Pasienter med langsom sykdomsutvikling vil kunne ha tilnærmet normal livslengde, mens pasienter med rask sykdomsprogresjon vil kunne ha en vesentlig forkortet levetid. DMP vurderer at modellen produserer en plausibel forventet overlevelse basert på det som er av tilgjengelig dokumentasjon på området.

DMPs konklusjon om mortalitet
DMP legger til grunn det samme som Amicus.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

De hyppigste behandlingsrelaterte bivirkningene i cipaglukosidase alfa-armen i PROPEL var fall, hodepine, nasofaryngitt og myalgi, mens det i alglukosidase alfa-armen var fall, hodepine, kvalme og ryggsmerter, som vist i Tabell 25. De fleste TEAE var milde eller moderate. Overordnet sett var det ikke store forskjeller i rapporterte bivirkninger mellom cipaglukosidase alfa og alglukosidase alfa i PROPEL-studien.

Tabell 25 Behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAE) som forekom hos minst 10 % av pasientene i PROPEL (sikkerhetspopulasjonen) (Kilde: innsendt dokumentasjon)

TEAE	Number of patients, n (%)	
	Cipaglucosidase alfa/miglustat (n = 85)	Alglucosidase alfa/placebo (n = 38)
Any	81 (95.3)	37 (97.4)
Fall	25 (29.4)	15 (39.5)
Headache	20 (23.5)	9 (23.7)
Nasopharyngitis	19 (22.4)	3 (7.9)
Myalgia	14 (16.5)	5 (13.2)
Arthralgia	13 (15.3)	5 (13.2)
Nausea	10 (11.8)	8 (21.1)
Back pain	9 (10.6)	7 (18.4)
Diarrhoea	11 (12.9)	4 (10.5)
Urinary tract infection	12 (14.1)	2 (5.3)
Fatigue	8 (9.4)	5 (13.2)
Pain in extremity	11 (12.9)	2 (5.3)
Oropharyngeal pain	10 (11.8)	2 (5.3)

Følgende infusjonsrelaterte reaksjoner ble rapportert i PROPEL-studien under cipaglukosidase alfa infusjonen eller innen 2 timer etter fullføring av denne infusjonen: abdominal distensjon, frysninger, pyreksi, svimmelhet, dysgeusi, dyspné, pruritus, utslett og rødming. 0,7 % av pasientene opplevde en alvorlig bivirkning av anafylaksi (karakterisert ved generalisert kløe, dyspné og hypotensjon) i løpet av PROPEL. 1,3 % av pasientene som fikk cipaglukosidase alfa/miglustat avsluttet behandlingen på grunn av infusjonsrelatert reaksjon (anafylaksi og frysninger). De fleste infusjonsrelaterte reaksjoner var milde eller moderate i alvorlighetsgrad og forbigående av natur. Infusjonsrelaterte bivirkninger vil følges særlig opp i forbindelse med markedsføringstillatelsen for cipaglukosidase alfa, blant annet i sammenheng med at cipaglukosidase alfa gis som hjemmeinfusjon. Utvikling av antistoffer mot legemidlet er også en kjent bivirkning av ERT som følges opp.

I PROPEL-studien avsluttet tre pasienter behandling på grunn av bivirkninger (2 i cipaglukosidase alfa/miglustat-armen og 1 i alglukosidase alfa-armen).

I LOTS-studien, hvor ERT-behandling (alglukosidase alfa) ble sammenlignet med placebo var det lignende frekvenser av bivirkninger i de to armene, også av alvorlige bivirkninger. De hyppigste bivirkningene var fall, nasofaryngitt og hodepine. Infusjonsrelaterte bivirkninger ble rapportert hos litt flere pasienter i alglukosidase alfa-gruppen (28 % versus 25 %) (12).

Innsendt helseøkonomisk modell

Ifølge Amicus har de fått innspill fra klinikere i UK som sier at infusjonsreaksjoner er vanlig, men at det sjelden fører til behandlingsstopp. Videre er kostnadene for å håndtere slike reaksjoner lave (paracetamol, steroider). Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer derfor ikke nyttetap eller kostnader som følge av uønskede hendelser

DMPs vurdering

Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, er det som er mest relevant for metodevurderingen. Det er relativt få bivirkninger forbundet med behandlingen, og kostnader knyttet til disse er lave. Inklusjon av bivirkninger i modellen ville derfor trolig ha liten betydning for resultatene av de helseøkonomiske analysene. Det ville også bidratt til å gjøre en allerede krevende modell ytterligere komplisert å validere.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som Amicus.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

PROPEL

I PROPEL ble EQ-5D-5L data samlet inn ved screening, og ved uke 12, 26, 38 og 52 for 122 av de 123 pasientene ved alle 5 innsamlingstidspunktene. EQ-5D-5L nyttevektene ble mappet til EQ-5D-3L ved bruk av van Hout-algoritmen, men også EQ-5D-5L-nyttevekter ble rapportert. Britisk tariff ble brukt for å verdsette nyttevektene. Inklusjonskriteriene i PROPEL krevde at alle pasientene var mobile (ikke behov for rullestol) og trengte pustehjelp ≤ 6 timer i døgnet.

Vignettstudie

Flertallet av pasientene i PROPEL progredierte ikke til de mest alvorlige helsestadiene i modellen i løpet av oppfølgingstiden i studien. Amicus skriver også at det mangler publisert evidens for å beskrive livskvalitet i alle helsestadiene i modellen. Amicus har derfor utført en vignettstudie (24) for å beskrive alle helsestadiene i modellen og fastsette tilhørende nyttevekter.

Innsendt helseøkonomisk modell

I grunnanalysen har Amicus brukt nyttevekter fra vignettstudien. Argumentet for dette er at siden et inklusjonskriterium i PROPEL var at pasientene måtte være mobile (ikke være avhengig av rullestol), er kun helsestadiene 1-4 representert i datasettet fra PROPEL. Etter forespørsel fra DMP er nyttevekter fra PROPEL lagt inn som valgmulighet i modellen. I modellen finnes det også en mulighet for å velge nyttevekter «fra litteraturen» (vist i Appendiks 1).

Nyttevektene er aldersjustert. Nyttetap som følge av uønskede hendelser er ikke inkludert.

Vignettstudie

Vignettstudien (24) er utviklet basert på pasientrapporterte utfallsmål (PRO) fra PROPEL for de observerte helsetilstandene. Helsestadier og vignettelementer som manglet i PROPEL ble støttet av målrettet litteratursøk. Utkastene til vignetter ble vurdert gjennom intervjuer av pasienter (N=12) og helsepersonell (N=2). Med unntak av helsestadium 7 (det dårligste) ble alle vignettene gjennomgått av pasienter med erfaring fra helsestadiene. 100 personer fra den generelle befolkningen i Storbritannia verdsatte helsestadiene ved bruk av EQ-5D-5L, VAS og TTO. Nyttevektene funnet i vignettstudien er presentert i Tabell 26. Amicus har levert nyttevektene fra vignettstudien med både britisk og norsk tariff.

Tabell 26. EQ-5D-5L nyttevekter fra vignettstudien. Norsk tariff.

Helsestadium		Nyttevekt (gjennomsnitt)	SD	Source
1	No wheelchair use or respiratory support, 0 – >15 years of age	0,716	0,138	Amicus vignette study (24)
2	Intermittent mobility support	0,506	0,230	
3	Wheelchair dependent	0,174	0,246	
4	Intermittent respiratory support (non-invasive ventilation)	0,445	0,226	
5	Intermittent mobility support and intermittent respiratory support (non-invasive ventilation)	0,360	0,269	
6	Intermittent respiratory support and wheelchair dependent (non-invasive ventilation)	0,145	0,228	
7	Wheelchair and respiratory support dependent (invasive ventilation)	0,027	0,236	

Forkortelser: SD, standard deviation

PROPEL

Grunnet inklusjonskriteriene og den korte oppfølgingstiden (1 år) ble kun helsestadiene 1-4 i modellen opplevd av pasientene i PROPEL. Nyttevekter for helsestadiene 5-7 ble utledet ved bruk av antakelser og multiplikativ metode. Multilevel modelling techniques (mixed regression methods) ble brukt til å analysere EQ-5D-3L-estimatene og predikere nyttevekter for de 7 helsestadiene i modellen. Nyttevektene ble predikert i henhold til 6MWD og % pred FVC. Terskelverdiene for 6MWD og % pred FVC ble brukt til å avgjøre mobilitet og lungefunksjon.

Kjønn og 6MWD var de eneste signifikante prediktorene for HRQoL. FVC (%pred) korrelerte med 6MWD, og var ikke signifikant i multivaribale regresjoner dersom både % pred FVC og 6MWD var inkludert. 6MWD var en sterkere prediktor for HRQoL, og ble derfor brukt i base case regresjonsmodellen. En separat risikoligning basert på % pred FVC ble derfor laget. Kjønn ble ikke inkludert ettersom ulike nyttevekter basert på kjønn ikke er relevant å bruke i metodevurderingen (25).

Tabell 27. EQ-5D nyttevekter fra PROPEL. Britisk tariff.

Hesestadie		PROPEL EQ-5D-5L	SD	Kilde
1	No wheelchair use or respiratory support, >15 years of age	0,750	0,200	PROPEL
2	Intermittent mobility support	0,620	0.200	
3	Wheelchair dependent	0,550	0,200	
4	Intermittent respiratory support (non-invasive ventilation)	0,690	0,200	
5	Intermittent mobility support and intermittent respiratory support (non-invasive ventilation)	0,570	0,200	
6	Wheelchair-dependent and intermittent respiratory support (non-invasive ventilation)	0,410	0,200	

7	Wheelchair and respiratory support-dependent (invasive ventilation)	0,230	0,200	

Forkortelser: SD, standard deviation

DMPs vurdering

Ettersom det finnes lite dokumentasjon av HRQoL hos den relevante pasientgruppen, har DMP forsøkt å validere nyttevektene innsendt av Amicus (vignettstudien og studiedata/EQ-5D fra PROPEL) mot nyttevekter ved andre sykdommer som har visse likhetstrekk med Pompes sykdom. Hovedtrekkene ved LOPD er gradvis svekkelse av muskulatur, typisk muskulatur i bein, hofter, skuldre, deretter pustemuskulatur. LOPD oppstår oftest i voksen alder (median 38 år). Et sykdomsområde med mye tilgjengelig dokumentasjon, og som preges av svekkelse i muskulatur, samt oppstår ved omtrent tilsvarende alder, er primær progressiv multippel sklerose (PPMS). PPMS og LOPD er forskjellige sykdommer, men deler flere likhetstrekk i starten av sykdomsforløpet. Hovedskillet kommer lengre ut i forløpet hvor pasienter med LOPD vil oppleve respirasjonssvikt på grunn av svikt i pustemuskulatur, mens PPMS pasienter kan oppleve kognitiv svikt som skyldes gradvis og kronisk nedbryting av nervevev i sentralnervesystemet. I en tidligere metodevurdering av behandling av PPMS (ID2016_100)(26), har DMP lagt til grunn nyttevekter knyttet til mobilitetstap i den helseøkonomiske modellen. DMP har derfor sett hen til nyttevektene brukt i ID2016_100 for å validere nyttevektene i denne saken.

I MS brukes EDSS (*expandend disability status scale*) for å måle pasientens funksjonsnivå, spesielt knyttet til den muskulære svekkelsen. EDSS score 4 indikerer at pasienten kan gå 300 m uten hjelpemidler, noe som kan tilsvare stadium 1 og 4 (*No support* og *Intermittent non-invasive respiratory support*) i den innsendte helseøkonomiske modellen for Pompes sykdom. EDSS score 6 indikerer at pasienten kan bevege seg med hjelpemidler, noe som kan tilsvare stadium 2 og 5 (*Intermittent mobility support* og *Intermittent mobility support AND non-invasive respiratory support*) i den innsendte helseøkonomiske modellen. EDSS score 7 indikerer at pasienten må bruke rullestol, noe som kan tilsvare stadium 3 (*Wheelchair dependent*) i den innsendte helseøkonomiske modellen. EDSS score 8-9 indikerer at pasienten er immobil, noe som kan tilsvare stadium 6 og 7 (*Wheelchair dependent AND intermittent non-invasive respiratory support* og *Wheelchair dependent AND invasive respiratory support*).

DMP har sammenstilt nyttevektene i tabellen under ved å «matche» helsestadiene fra den innsendte helseøkonomiske modellen for Pompes sykdom og EDSS-score brukt i helseøkonomiske modellen for PPMS.

Tabell 28. Sammenligning av helsestadier og nyttevekter ved Pompes og PPMS.

Helsestadie	Helsestadie nr	Nyttevekt PROPEL (UK tariff)	Nyttevekt fra vignettstudie (norsk tariff)	Nyttevekt ID2016_100	EDSS	Beskrivelse EDSS
No support	1	0,750	0,716	0,678	4	Ambulation 300 m + without aid; FS exceed DSS 3
Intermittent (=non-invasive) respiratory support	4	0,620	0,445	0,678	4	
Intermitent mobility support	2	0,690	0,506	0,605	6	Ambulatory with aid; FS combinations with 3+ grade 3+
Intermittent mobility support AND intermittent (=non-invasive) respiratory support	5	0,570	0,360	0,605	6	

Wheelchair dependent	3	0,550	0,174	0,428	7	Wheelchair; FS combinations with 2+ grade 4+
Wheelchair dependent AND intermittent (=non-invasive) respiratory support	6	0,410	0,145	0,122	8-9	8. Bed patient; FS combinations with several grade 4+
Wheelchair dependent AND respiratory support-dependent (invasive ventilation)	7	0,230	0,027	-0,024	8-9	9. Helpless bed patient; FS combinations with most FS grade 4+

Forkortelser: EDSS; expandend disability status scale

For stadiene 1, 2, 4 og 5 samsvarer nyttevektene fra PROPEL ganske bra med nyttevektene brukt i ID2016_100. Nyttevektene fra vignettstudien samsvarer dårlig for stadiene 2, 4 og 5. For stadium 3 samsvarer nyttevekten fra PROPEL litt dårligere, men likevel mye bedre enn nyttevekten fra vignettstudien. For de dårligste helsestadiene (6 og 7) samsvarer nyttevektene fra vignettstudien bedre med nyttevektene brukt i ID2016_100, enn nyttevektene fra PROPEL. Dette er også stadiene det er knyttet størst usikkerhet til, og hvor beskrivelsen av stadiene/EDSS samsvarer dårligst. De medisinske fagekspertene fikk presentert denne sammenligningen. Generelt støttet de sammenligningene mellom helsestadiene i modellen og EDSS score ved MS med tanke på livskvalitet. De påpekte imidlertid at MS-pasientene med de laveste EDSS scorene i tabellen over, på et overordnet nivå trolig har dårligere livskvalitet enn Pompes-pasientene i de dårligste helsestadiene. Generelt mente de medisinske fagekspertene at nyttevektene fra PROPEL var mer representative enn nyttevektene fra vignettstudien, gitt nyttevektene brukt i saken om PPMS.

Pompes sykdom er en sjelden sykdom, og med få pasienter er det lite publisert litteratur om livskvalitet som kan brukes til validering av livskvalitet. Vignettstudier har lavest evidensnivå blant studietyper som benyttes for å dokumentere livskvalitet. I vignettstudien er det størst usikkerhet (størst spredning) i resultatene for de dårligste stadiene, og vignetten til det dårligste stadiet er ikke gjennomgått av pasienter som har opplevd dette stadiet (24). Hovedargumentet til Amicus for å legge vignettstudien til grunn framfor PROPEL var nettopp usikkerhet knyttet til nyttevektene i de dårligste stadiene. Ettersom det også i vignettstudien er stor usikkerhet i disse stadiene, vurderer DMP at vignettstudien ikke er bedre egnet enn den randomiserte kliniske PROPEL-studien til å dokumentere livskvalitet.

Oppsummert vurderer DMP at nyttevektene fra PROPEL er mest relevante, og legger disse til grunn i hovedanalysen.

I henhold til DMPs retningslinjer skal EQ-5D-5L nyttevekter med norsk tariff brukes. Amicus har levert EQ-5D-5L nyttevekter fra PROPEL med britisk tariff. DMP har derfor bedt Amicus om å levere nyttevekter fra PROPEL med norsk tariff, noe Amicus har valgt å ikke gjøre. Mangel på norsk tariff medfører usikkerhet. DMP har utforsket denne usikkerheten ved å kjøre modellen med både norsk og britisk tariff på nyttevektene fra vignettstudien. Effekten av norsk vs. britisk tariff forventes å være beskjeden også for nyttevekter fra PROPEL. DMP vurderer at andre elementer i analysen tilfører betydelig høyere usikkerhet enn norsk vs. britisk tariff.

DMPs konklusjon om livskvalitet
DMP godtar ikke vignettstudien som Amicus har lagt til grunn, og benytter heller EQ-5D-5L-nyttevekter fra PROPEL med britisk tariff. Da det er usikkerhet knyttet til nyttevektene, gjør DMP en scenarioanalyse hvor nyttevekter fra litteraturen levert av Amicus legges til grunn.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Amicus sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene Amicus har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat. Siden modellen er en mikrosimulering vil dose, kostnad per syklus og eventuelt årskostnad i modellen variere for hver simulering. Det er ingen legemiddelkostnader knyttet til BSC. Legemiddelkostnadene for intervensjon fra den helseøkonomiske modellen er presentert i Tabell 29.

Tabell 29. Legemiddelkostnader for intervensjon i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Administrasjoner per syklus	Fordeling i behandlingsarm	Kostnad pr. syklus (NOK)
Cipaglukosidase alfa (Pombiliti)	Hetteglass 105 mg Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	20 mg/kg	11 073,76	26,07	100 %	(Avhengig av vekt) 4 330 393,9 kr *
Miglustat (Opfolda)	Kapsel, hard 65 mg (24 kapsler pr. pk)	<50 kg: 195 mg ≥50kg: 260 mg	7 375,92	26,07	100 %	32 048,37**

*basert på 15 hetteglass per administrasjon, som brukes ved kroppsvekt 73,5 – 78,75 kg, **Beregnet for pasient ≥50 kg.

DMPs vurdering

Pasientenes vekt i den helseøkonomiske modellen varierer mellom hver simulering. Årskostnad per pasient kan derfor ikke hentes direkte fra den helseøkonomiske modellen. Tabellen under viser årskostnaden for en voksen pasient på 75 kg med full etterlevelse på både cipaglukosidase alfa og miglustat.

Behandling	Anbefalt dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Nødvendig dose pr. behandling*	Kostnad pr. behandling (NOK)**	Kostnad pr. år (NOK)
Cipaglukosidase alfa (Pombiliti)	20 mg/kg	11 074	1 500 mg (15*105 mg)	166 106	4 318 766
Miglustat (Opfolda)	≥50kg: 260 mg	7 376***	260 mg (4*65 mg)	1 229	31 963
Totalt					**4 350 729**

*For en voksen pasient på 75 kg, **Behandling hver 2. uke, ***pris pr. kapsel = NOK 307

Amicus har ikke antatt hetteglassdeling. Legemiddelkostnadene er modellert per mg, og er avrundet opp til nærmeste hele hetteglass. Amicus har ikke gjort noen antakelser rundt etterlevelse eller doseintensitet. DMP vurderer at Amicus' antakelser er rimelige.

Det finnes andre godkjente og markedsførte pakninger av miglustat, herunder generika. Det er imidlertid bare Opfolda som markedsføres i den styrken som er godkjent i kombinasjonsbehandlingen med cipaglukosidase alfa.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator
DMP legger til grunn det samme som Amicus.

3.7.2 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Cipaglukosidase alfa (og alglukosidase alfa) administreres som intravenøse infusjoner. Amicus antar at de tre første infusjonene gis på sykehus. Deretter får alle pasientene infusjonene hjemme, hvorav 90 % blir monitorert av sykepleier. De resterende 10 % av pasientene får infusjonene hjemme uten monitorering, men sykepleier må rekonstituere og klargjøre infusjonen. For BSC er det ingen administrasjonskostnader. Kilder for antakelsene er NICE's vurdering av avalglukosidase alfa (27) og kilde til kostnader er DMPs enhetskostnadsdatabase (28). Administrasjonskostnadene og forutsetningene for disse er presentert i Tabell 30.

Tabell 30. Administrasjonskostnader og forutsetninger

	Cipaglukosidase alfa/miglustat	Kilde
Antall administrasjoner på sykehus før overgang til hjemmeadministrasjon	3	Klinikerinnspill til Amicus
Kostnad for administrasjon på sykehus (per administrasjon)	3 828,69 NOK	DMPs enhetskostnadsdatabase – *Administrasjon intravenøs* - adjusted to 2025 NOK
Andel assistert hjemmeinfusjon	90 %	Avalglucosidase NICE submission*
Tid brukt av sykepleier ved assistert hjemmeinfusjon	4,7 timer	Avalglucosidase NICE submission*
Andel hjemmeinfusjon uten helsepersonell	10 %	Avalglucosidase NICE submission*
Tid brukt av sykepleier til rekonstituering ved hjemmeinfusjon uten helsepersonell	0,88 time	Avalglucosidase NICE submission*
Kostnad for sykepleier (per time) (ved hjemmeinfusjon)	690,35 NOK	DMPs enhetskostnadsdatabase – *Sykepleier* - adjusted to 2025 NOK

* https://www.nice.org.uk/guidance/ta821/documents/committee-papers

DMPs vurdering

I NICE sin vurdering av avalglukosidase alfa er det antatt at tre infusjoner gis på sykehus før hjemmeinfusjon uten videre begrunnelse. Videre beskrives det at sykepleiers tidsbruk for hjemmeinfusjon av alglukosidase alfa er 1 time for rekonstitusjon og 4 timer for infusjon.

I SPC for Pombiliti (16) står det følgende angående antall infusjoner på sykehus før eventuell hjemmeinfusjon: «*Infusjon av cipaglukosidase alfa hjemme kan vurderes for pasienter som tolererer infusjonene godt og ikke har noen historie med moderate eller alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner* ***i noen måneder****.*» Amicus' antakelse om tre administrasjoner på sykehus, tilsvarer behandling gitt i løpet av 4 uker. DMP vurderer at «noen måneder» innebærer minimum behandling over 2-3 måneder. DMP legger derfor til grunn 6 administrasjoner på sykehus (tilsvarer behandling gitt i løpet av 2,5 måneder) før eventuell hjemmeinfusjon. Medisinske fageksperter har spilt inn at hjemmeinfusjon ikke nødvendigvis er aktuelt for alle pasienter. Antakelsen om at alle pasientene får hjemmeinfusjon etter 3 (i grunnanalysen) eller 6 (i hovedanalysen) administrasjoner kan derfor være for optimistisk.

I SPC for Pombiliti står det følgende om hjemmeinfusjon og behov for tilgjengelig helsepersonell: «*Infrastruktur for hjemmeinfusjon, ressurser og prosedyrer, inkludert opplæring, må etableres og være tilgjengelig for helsepersonellet.* ***Helsepersonellet skal alltid være tilgjengelig under hjemmeinfusjonen og i en spesifisert tid etter infusjonen****, avhengig av pasientens toleranse før hjemmeinfusjonen startes*.». DMP vurderer at det ifølge preparatomtalen ikke er anledning til å ha uassistert hjemmeinfusjon. DMP endrer derfor andel pasienter som får assistert hjemmeinfusjon til 100 % i hovedanalysen. Dette støttes også av medisinske fageksperter.

I SPC for Pombiliti står det følgende om tidsbruk i forbindelse med infusjoner, rekonstituering og administrasjon av miglustat kapsler: *«Infusjon av dosen på 20 mg/kg* ***administreres normalt i løpet av 4 timer*** *hvis tolerert. Infusjonen skal administreres trinnvis. En innledende cipaglukosidase alfa-infusjonshastighet på 1 mg/kg/t anbefales. Denne infusjonshastigheten kan økes gradvis med 2 mg/kg/t ca. hvert 30. minutt hvis det ikke er tegn på infusjonsrelaterte reaksjoner inntil en maksimal infusjonshastighet på 7 mg/kg/t er nådd.»* DMP legger derfor til grunn at infusjonstiden er 4 timer. Medisinske fageksperter har spilt inn at lavere infusjonshastighet brukes i noen tilfeller, f. eks ved dårlig toleranse. Infusjonstiden på 4 timer kan derfor være underestimert.

«*Hetteglass med Pombiliti skal tas ut av kjøleskapet (2 °C til 8 °C) og oppnå romtemperatur (dvs. ca****. 30 minutter*** *ved 20 °C til 25 °C).*» «*Cipaglukosidase alfa-****infusjonen skal starte 1 time etter å ha tatt miglustat*** *65 mg harde kapsler. I tilfelle forsinkelse, skal start av infusjonen ikke overskride 3 timer etter å ha tatt miglustat.*» Cipaglukosidase alfa må rekonstitueres og fortynnes av helsepersonell (sykepleier) før administrasjon. Hetteglassene må tas ut av kjøleskap omtrent 30 min før rekonstituering for å oppnå romtemperatur. Pasienter som får cipaglukosidase alfa skal også innta miglustat minst 1 time før infusjon, og DMP antar at denne timen sammenfaller med tiden sykepleier bruker på rekonstituering og fortynning. DMP legger til grunn at vanlig infusjonstid er 4 timer. DMP vurderer at pasienten selv kan bidra med å f.eks. ta hetteglasset ut av kjøleskapet, samt selv ta miglustat (som må tas oralt 1 time før), og at sykepleieren derfor kun må være til stede 30 min utover selve administrasjonstiden, og ikke en hel time. Totalt tidsbruk for sykepleier ved hjemmeinfusjon antas derfor å være 4,5 timer.

Basert på vurderingene over har DMP gjort endringer sammenlignet med Amicus' grunnanalyse. Forutsetninger og administrasjonskostnader i DMPs hovedanalyse, samt antakelser fra Amicus er presentert i Tabell 31. DMP har i tillegg oppdatert til gjeldende enhetskostnader for 2025, herunder; sykepleier (NOK 658 per time) og administrasjon intravenøs (NOK 3 778 per administrasjon). Den årlige totale administrasjonskostnaden alene beløper seg til omtrent NOK 130 000.

Tabell 31: Administrasjonskostnader og tilhørende forutsetninger i DMPs hovedanalyse

Cipaglukosidase alfa/miglustat vs. BSC	Brukt i Amicus' basecase	Brukt i DMPs hovedanalyse	DMPs Kilde
Antall administrasjoner på sykehus før overgang til hjemmeadministrasjon	3	6	Preparatomtale Pombiliti (16)
Administrasjon på sykehus (per administrasjon)	NOK 3 829	NOK 3 778	DMPs enhetskostnadsdatabase - *Administrasjon intravenøs*
Andel hjemmeinfusjoner med overvåkning av helsepersonell	90 %	100 %	SPC Pombiliti
Tid brukt av sykepleier ved assistert hjemmeinfusjon	4,7 timer	4,5 timer	Preparatomtale Pombiliti
Andel hjemmeinfusjon uten helsepersonell	10 %	0 %	Preparatomtale Pombiliti
Tid brukt av sykepleier til rekonstituering ved hjemmeinfusjon uten helsepersonell	0,88 timer	N/A	Antakselse/ Avalglucosidase NICE submission
Sykepleier (per time) (ved hjemmeinfusjon)	NOK 690	NOK 658	DMPs enhetskostnadsdatabase – *Sykepleier*

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader
DMP godtar ikke antakelsene Amicus har lagt til grunn, og endrer følgende:

- Antall administrasjoner på sykehus før hjemmeinfusjon
- Andel som får assistanse ved hjemmeinfusjon
- Tidsbruk for sykepleier ved hjemmeinfusjon
- Oppdatert enhetskostnad administrasjon intravenøs
- Oppdatert enhetskostnad sykepleier

3.7.3 Kostnader forbundet med helsestadier i den helseøkonomiske modellen

Innsendt dokumentasjon
Enhetskostnader for oppfølging og utstyrskostnader er knyttet til helsestadiene i den helseøkonomiske modellen. Det er antatt at alle pasienter har time hos nevrolog en gang i halvåret. Pasientene som trenger pustehjelp *(intermittent eller dependent)* har i tillegg en time i året for vurdering av lungefunksjon. Pasienter som er avhengig av pustehjelp (*dependent*) har i tillegg en time for *respiratory physiology* i året. Enhetskostnadene for dette er basert på DRG for 901O (Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i nervesystemet) og 804R (Lungefunksjonsundersøkelse) og er presentert i Tabell 32.

Tabell 32: Enhetskostnader for oppfølging i Amicus' grunnanalyse.

	Antall besøk per år	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Oppfølging hos nevrolog (alle pasienter)	2	5 175	Helsedirektoratet - DRG 901O
Non-invasive ventilation support vurdering	1	4 740	Helsedirektoratet - DRG 804R
Respiratory physiology besøk	1	4 740	Helsedirektoratet - DRG 804R

Basert på mobilitet og lungefunksjon trenger pasientene forskjellig utstyr i de ulike helsestadiene.

- Helsestadier hvor pasientene trenger *intermittent/non-invasive* pustehjelp: Det er antatt en årlig kostnad som inkluderer utstyr, monitorering og kostnader til service på utstyr.
- Helsestadier hvor pasientene trenger *dependent/invasive* pustehjelp: Det er antatt både en årlig kostnad og en engangskostnad ved inngang til helsestadiet
- Helsestadiene hvor pasientene trenger *intermittent mobility support*: det er antatt en engangskostnad ved inngang til helsestadiene (for manuell rullestol), i tillegg til en årlig kostnad for vedlikehold
- Helsestadiene hvor pasientene er *mobility support dependent*: Det er antatt en engangskostnad ved inngang til helsestadiene (for en elektrisk rullestol, tilpasninger hjemme og heis), i tillegg til en årlig vedlikeholdskostnad.

Amicus skriver at ingen relevante norske enhetskostnader for dette finnes og har derfor brukt enhetskostnader fra NICE sin vurdering av avalglukosidase alfa og konvertert disse til norske kroner. For *intermittent/non-invasive* pustehjelp er primærkilden for kostnadene «The cost-effectiveness of domiciliary non-invasive ventilation in patients with end-stage chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and economic evaluation» (29). For *dependent/invasive* pustehjelp er primærkilden for kostnadene «Resource use and service costs for ventilator-dependent children and young people in the UK» (30), og inkluderer en lang rekke diverse kostnader. Enhetskostnadene for utstyr i de forskjellige helsestadiene er presentert i Tabell 33. I Tabell 34 er de samlede kostnadene per helsestadium presentert.

Tabell 33: Utstyrskostnader, årlig kostnad og engangskostnad knyttet til hvert enkelt helsestadium i Amicus' grunnanalyse.

Medisinsk utstyr	Kostnad (NOK)	Kilde
Non-invasive ventilation (årlig kostand)	25 287	Converting the cost from NICE (27) (Table 36) using DNB (31), and adjusting to 2025 NOK (32).
Invasive ventilation (engangskostnad)	1 766 143	Converting the cost from NICE (27) (Table 36) using DNB (31), and adjusting to 2025 NOK (32).
Invasive ventilation (årlig kostnad)	1 892 206	Converting the cost from NICE (Table 36) using DNB (31), and adjusting to 2025 NOK (32).
Intermittent mobility – manuell rullestol (engangskostnad)	9 000	NAV – average cost of manual wheelchair (33)
Intermittent mobility – manuell rullestol (årlig kostnad)	900	Assuming 10% of the upfront cost in annual service cost
Wheelchair dependent – elektrisk rullestol (engangskostnad)	55 000	NAV – average cost of electric wheelchair (33)

Wheelchair dependent – elektrisk rullestol (årlig kostnad)	5 500	Assuming 10% of the upfront cost in annual service cost
Wheelchair dependent – tilpasning av hjemmet (engangskostnad)	300 000	Assumption based on a selection of relevant unit costs, including stairlift (34), permanent ramps (35), indoor ramps (36), hospital bed (37) and special bathroom furniture (38).
Wheelchair dependent – heis (engangskostnad)	27 896	Average cost of person hoist (Eclipse 150 and Arnold 150) (39) and cost of universal person sling (40)

Tabell 34: Totale helsestadiekostnader i Amicus' grunnanalyse (ekskl. tids- og reisekostnader)

Helsestadie	Årlig kostnad (NOK)
No wheelchair use or respiratory support	7 835
Intermittent mobility support (new to wheelchair)	17 735
Intermittent mobility support (ongoing wheelchair)	8 735
Wheelchair dependent (new to wheelchair)	396 231
Wheelchair dependent (ongoing wheelchair)	13 335
Intermittent respiratory support required	36 604
Intermittent mobility support (ny til) *and intermittent respiratory support*	46 504
Intermittent mobility support (pågående) *and intermittent respiratory support*	37 504
Intermittent respiratory support and wheelchair dependent (ny til)	425 000
Intermittent respiratory support and wheelchair dependent (pågående)	42 104
Wheelchair (ny til) *and respiratory support dependent* (ny til)	3 427 327
Wheelchair (pågående) *and respiratory support dependent* (ny til)	3 044 431
Wheelchair (pågående) *and respiratory support dependent* (pågående)	1 909 024

DMPs vurdering

DMP oppdaterer enhetskostnadene til oppfølgning ihht. DMPs enhetskostnadsdatabase som oppgir at enhetsprisen per ISF-poeng er 54 612 kroner for 2026. Enhetskostnadene for oppfølging i DMPs hovedanalyse er presentert i Tabell 35.

Tabell 35: Enhetskostnader for oppfølging i DMPs hovedanalyse

	Beskrivelse av DRG-kode	DRG-vekt	Antall besøk per år	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Oppfølging hos nevrolog (alle pasienter)	Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i nervesystemet	0,072	2	3932	Helsedirektoratet - DRG 901O

					DMPs enhetskostnads-database
Non-invasive ventilation support vurdering	Lungefunksjonsundersøkelse	0,064	1	3495,17	Helsedirektoratet - DRG 804R DMPs enhetskostnads-database
Respiratory physiology besøk	Lungefunksjonsundersøkelse	0,064	1	3495,17	Helsedirektoratet - DRG 804R DMPs enhetskostnads-database

Kostnader til hjelpemidler som rullestol, rullator og stokk, samt tilpasninger i hjemmet dekkes av NAV eller kommunen (f.eks. helseetaten eller hjelpemiddelsentralen). Kostnader til mobilitetshjelpemidler og tilpasninger i hjemmet er derfor ikke inkludert i DMPs hovedanalyse, men inngår i budsjettkonsekvensberegningene for det utvidede helse- og omsorgsbudsjettet. Kostnader knyttet til pustehjelp er inkludert, ettersom det pustetekniske utstyret eies av helseforetaket, men er på varig utlån til bruker. Dette gjelder blant annet BiPAP og CPAP-apparat, respirator, batteri, fukter, hostemaskin, forstøverapparat, sug, bag og pulsoksymeter, eventuelt ernæringspumpe. Service, reparasjon og forsyning av forbruksmateriell til disse apparatene er sykehusets ansvar å levere uten ekstra kostnad for pasient. Forbruksmateriell kan være filtre, slanger, masker osv. Tilbudet forvaltes av en medisinsk-teknisk avdeling som vanligvis er betegnet Seksjon for behandlingshjelpemidler (41).

DMP finner ingen konkret norsk kilde for kostnaden knyttet til ikke invasiv pustestøtte, herunder BiPAP/CPAP, men ser at disse normalt har en markedspris på mellom NOK 20-50 000 i det åpne markedet. Hva helseforetakene betaler er imidlertid usikkert. DMP vurderer at Amicus sin antagelse om en årlig kostnad på omtrent NOK 25 000 fremstår rimelig.

Tabell 36: Utstyrskostnader, årlig kostnad og engangskostnad knyttet til hvert enkelt helsestadium i DMPs hovedanalyse.

	Kostnad (NOK)	Kilde
Non-invasive ventilation (årlig kostnad)	25 287	Converting the cost from NICE (27) (Table 36) using DNB (31), and adjusting to 2025 NOK (32).
Invasive ventilation (engangskostnad)	1 765 148	DRG 483: Tracheostomi ekskl for sykd i ansikt, munnhule eller hals Vekt: 31,688
Invasive ventilation (årlig kostnad)	618 390	B: sykehustjenester, community tjenester, sosiale tjenester og opplæring D: utstyr, sykehustjenester, community tjenester, primærhelsetjenester, apotek, forbruksmateriell, sosialtjenester og opplæring

		G: **NICE**: modell B

Kostnadene knyttet til avhengig/invasiv pustehjelp er svært usikre. Primærkilden for disse er en artikkel som sammenligner kostnader hjemme med kostnader i sykehus for barn som er avhengige av ventilasjonsstøtte i UK (30). Modell G i artikkelen inkluderer kostnader til utstyr, sykehustjenester, kommunehelsetjenester, primærhelsetjenester, apotek, forbruksmateriell, sosialtjenester og opplæring. Årskostnaden for dette er 46 483 pund, og virker mer relevant som anslag for denne saken enn det anslaget Amicus har lagt til grunn.

DMP vurderer at bruk av DRG-koden 483 vil gi et sikrere anslag på engangskostnaden for *dependent/invasiv pustehjelp*. Videre vil bruk av modell G i primærkilden gi et sikrere anslag for den årlige kostnaden, ettersom denne antar at pasienten bor hjemme hele året, og ikke inkluderer kostnader til sykepleier eller omsorgspersoner. Pasientene i denne analysen er også voksne, i motsetning til pasientene i artikkelen som kostnadene er hentet fra.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier
DMP godtar ikke å legge til grunn det samme som Amicus, og endrer følgende:

- Oppdaterer DRG-kostnadene
- Ekskluderer kostnader knyttet til nødvendig utstyr grunnet mobilitetstap som tilfaller kommunetjenesten.
- Endrer kostnader for pustehjelp

3.7.4 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon
Kostnader i forbindelse med reise til og fra behandling og verdien av tapt fritid er inkludert i analysen. For omsorgspersoner er kostnad kun inkludert for pasienter i helsestadier hvor pasienten er avhengig av elektrisk rullestol og/eller invasiv pustehjelp. Kostnadene i Amicus' grunnanalyse er presentert i Tabell 37.

Tabell 37: Tid- og reisekostnader for pasientene I Amicus' grunnanalyse vs. DMP sin hovedanalyse

	Verdi/enhetskostnad Amicus	Verdi/enhetskostnad DMP	Kilde
Kostnad per time (fritid)	351	334	NOMA unit cost database (28) adjusted to 2025 NOK
Kostnad per km	3,5	3,5	The Norwegian Tax Administration (42)
Tidsbruk i sykehus for oppfølging (timer)	2	0	Assumption, incl. parking, waiting time and consultation time
Tidsbruk i sykehus for behandling (timer)	5	5	Assumption, inc. parking, waiting time and treatment (approximately 4 hours of infusion)

Tidsbruk hjemme for behandling (timer)	4	5	Assumption, approximately 4 hours of infusion
Reisetid til sykehus, tur/retur (timer)	1 time	42 min	Statistics Norway (43)
Km til sykehus, tur/retur	66	36,8	Statistics Norway (43)
Gjennomsnittlig reise- og tidskostnad for oppfølging (*pasient*)	1 296	0	
Gjennomsnittlig reise- og tidskostnad for oppfølging (*omsorgsperson*)	1 065	0	
Gjennomsnittlig reise- og tidskostnad for behandling (*pasient*)	2 349	2 273	
Gjennomsnittlig reise- og tidskostnad for behandling (*omsorgsperson*)	2 118	269	
Gjennomsnittlig tidskostnad for behandling hjemme (*pasient*)	1 404	1670	
Gjennomsnittlig tidskostnad for behandling hjemme (*omsorgsperson*)	1 404	0	

DMPs vurdering

Tabellen over representerer tids- og reisekostnader forbundet med både å motta helsehjelpen/behandling, men også tids- og reisekostnader for pasientens generelle helsekontroller. DMP har som praksis at tidsbruken til pasientene kun inkluderes dersom det er forskjeller i tidsbruk knyttet til gjennomføring av selve behandlingen mellom intervensjon og komparator. Tidsbruk forbundet med generelle helsekontroller inkluderes ikke, og er derfor satt til null. Dette gjelder også for omsorgspersoner. Når det gjelder tids- og reisekostnader forbundet med gjennomføring av behandling, skal dette kun legges til grunn dersom den er ulik mellom intervensjon og komparator. Det spiller ingen rolle om pasienten gjennomfører behandlingen hjemme eller på sykehus. DMP legger derfor til grunn tids- og reisekostnader for pasienten forbundet med gjennomføringen av behandlingen, i dette tilfellet primært knyttet til administrasjonstiden for intervensjon. DMP godtar imidlertid ikke at omsorgspersoners tidsbruk forbundet med gjennomføringen av hele behandlingen (4,5 timer), men legger til grunn verdien av tapt fritid for å kjøre/hjelpe pasienten til og fra sykehus. DMP godtar ikke at omsorgspersoners tidsbruk forbundet med gjennomføringen av hele behandlingen legges til grunn når pasienten mottar behandlingen hjemme siden hjemmebehandling med cipaglukosidase alfa/ miglustat skal skje under overvåkning av helsepersonell.

DMP har også oppdatert kostnadene i henhold til enhetskostnadsdatabasen, data fra SSB og tidsbruk for hjemmeinfusjon i tråd med vurderingen av administrasjonskostnader (kapittel 3.7.2). Kostnadene og verdiene som ligger til grunn for DMPs hovedanalyse er presentert i kolonnen til høyre for Amicus sine antagelser i Tabell 37. Endringene oppsummeres kort i konklusjonsboksen under. Endringene på både tids-

og reise kostnader reduserer resultatet (IKER) noe, ettersom dagens behandling (BSC) ikke krever behandlingstid.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader
DMP godtar ikke å legge til grunn det samme som Amicus, og endrer følgende:

- Oppdaterer enhetskostnad for fritid.
- Oppdaterer median km og tidsbruk til sykehus.
- Fjerner tids- og reisekostnader forbundet med generelle helsekontroller for både pasienter og pårørende.
- Legger kun til grunn reisekostnader for pårørende med hensyn til behandling på sykehus med cipaglukosidase alfa/miglustat.
- Fjerner tidskostnader for pårørende forbundet med hjemmebehandling med cipaglukosidase alfa/ miglustat.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 38. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Cipaglukosidase alfa/ miglustat	Standard støttebehandling	Differanse
Kostnader (NOK)			
Totale	**75 414 845**	**15 342 703**	**60 072 143**
Legemiddelkostnader	*71 979 849*	*0*	*71 979 849*
Administreringskostnader	*1 986 642*	*0*	*1 986 643*
Kostnader forbundet med helsestadier	*1 448 354*	*15 342 703*	*-13 894 348*
Leveår			
Totale leveår	**16,6**	**14,9**	**1,66**
QALYs			
Totale QALYs	**7,82**	**1,92**	**5,89**
Inkrementelle resultater	**Cipaglukosidase alfa/ miglustat vs. standard støttebehandling**		
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	10 195 165		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	36 316 136		

4.1.2 DMPs hovedanalyser

DMP har gjennom metodevurderingen beskrevet usikkerheten i dokumentasjonsgrunnlaget. DMP vurderer at det totale evidensgrunnlaget og innsendt dokumentasjon/modell innehar en større grad av usikkerhet enn det DMP normalt aksepterer i en helseøkonomisk analyse. Resultater fra analysene må derfor tolkes med varsomhet. Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort egne analyser. Forutsetningene er som i Amicus sin analyse bortsett fra de momentene som vises i

Tabell 39. I tillegg til disse endringene foreligger det et sentralt usikkerhetsmoment; det naturlige sykdomforløpet for pasienter med LOPD som mottar BSC. Dette er diskutert i Kap. 3.6.1. Ettersom det ikke foreligger data for dette utover 2 år, har DMP vurdert at det er hensiktsmessig å presentere resultatene som et intervall, hvor hastigheten på sykdomsprogresjonen for pasienter som mottar BSC varieres. DMP viser også analysene grafisk i Figur 6.

Tabell 39. Endringer fra Amicus sin grunnanalyse til DMP sin hovedanalyse

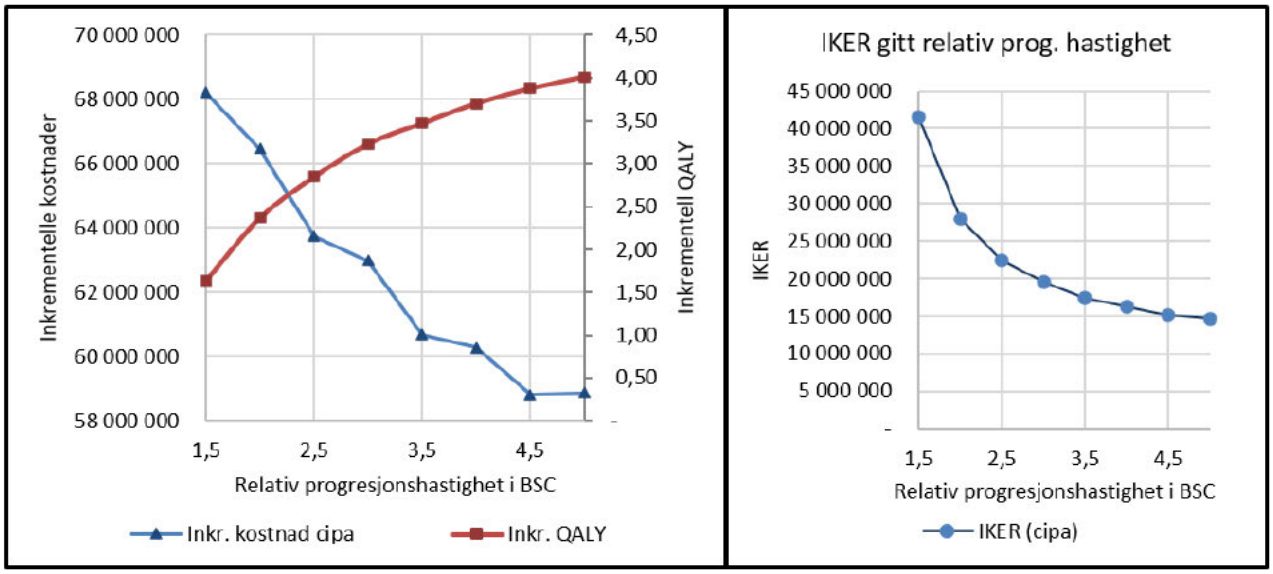
Forutsetning	Amicus sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel
Baseline karakteristikker	Basert på PROPEL	Basert på LOTS-studien (alder, andel menn, baseline 6MWD og FVC) og innspill fra de rekrutterte fagekspertene	3.3
Kilde for relativ effekt på 6MWD og FVC	ITC mellom cipaglukosidase alfa/ miglustat vs. BSC	Data fra LOTS (H2H - alglucosidase alfa vs. BSC) for 6MWD og FVC i 1 år, deretter langtidseffekt basert på Semplicini et.al. Effekten av cipaglukosidase alfa/miglustat antas å være tilsvarende effekten av alglukosidase alfa, både på kort og lang sikt.	2 og 3.6.1
Langtidseffekt	Antatt at progresjonshastigheten av cipaglukosidase alfa/ miglustat er 0,85 av alglukosidase alfa	Antatt lik progresjonshastigheten mellom cipaglukosidase alfa/ miglustat og alglukosidase alfa	3.6.3
Korrelasjon i progresjonshastighet mellom 6MWD og FVC	100 % korrelasjon i progresjonshastighet mellom 6MWD og FVC	Modellert 6MWD og FVC uavhengig av hverandre	3.6.1
Terskelverdier for 6MWD i overgang til *intermittent mobility support* (stokk eller rullator)	250 meter	200 meter	3.6.1.1
Kilde til nyttevekter	Vignettstudie	EQ-5D-5L-nyttevekter fra PROPEL	3.6.3
Kostnader for helsestadier	Se Kap. 3.7.3	Se konklusjonsboks i Kap. 3.7.3	3.7.3
Kostnader for tid og reise	Se Kap. 3.7.4	Se konklusjonsboks i Kap. 3.7.4	3.7.4

4.1.3 Resultater fra DMPs hovedanalyse

Det er betydelig usikkerhet rundt relativ effekt på lang sikt. Dette skyldes både mangel på randomisert dokumentasjon for den langsiktige effekten av ERT, og begrenset kunnskap om sykdomsutviklingen ved BSC. I den helseøkonomiske analysen utforsket DMP et intervall der progresjonen i 6MWD og FVC ble antatt å være 1,5 – 5 ganger raskere med BSC enn med ERT. Ved justeringer av relativ progresjonshastighet i BSC-armen holdes kostnader og QALY i intervensjonsarmene konstant, mens kostnader og QALY i komparatorarmen justeres avhengig av parameterverdien. DMP presenterer i Tabell 40 de totale verdiene som legges til grunn for intervensjonsarmen, mens de inkrementelle effektene og IKER må leses av grafisk fra Figur 1Figur 6. Totalverdiene for BSC kan utledes fra de inkrementelle verdiene.

Tabell 40. Totale kostnader, leveår og QALY ved behandling med cipaglukosidase alfa i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Cipaglukosidase alfa/miglustat
Totale kostnader (NOK)	79 millioner
Totale leveår	16,5
Totale QALYs	9,5



Figur 6. IKER ved ulike progresjonshastigheter for BSC vs. cipaglukosidase alfa/miglustat.

Selve legemiddelkostnaden utgjør størstedelen ([redacted]) av de totale estimerte kostnadene for pasienter behandlet med cipaglukosidase alfa/miglustat.

Den inkrementelle QALY-gevinsten estimeres til å ligge mellom 1,7 og 4, mens de inkrementelle kostnadene estimeres til å ligge et sted mellom 59 og 68 millioner kroner (AUP uten mva.), avhengig av relativ progresjonshastighet til BSC. IKER blir estimert til mellom 15 og 42 millioner kr/QALY.

4.1.4 Analyser av usikkerhet

Scenarioanalyser

DMP belyser usikkerhet knyttet til utvalgte forutsetninger i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om cipaglukosidase alfa/miglustat skal innføres eller ikke. Relativ progresjonshastighet er det klart største usikkerhetsmomentet, mens andre antagelser i modellen gir relativt små utslag til sammenligning. I tabellen under presenteres ulike scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse hvor progresjonshastigheten av BSC vs. cipaglukosidase alfa/miglustat er 2,5.

Dette er scenarioer som representerer alternative, mulige varianter for aktuelle antagelser. DMP vurderer imidlertid at progresjonshastigeten, som varieres i DMP sine hovedanalyser over i større grad representerer alternative, mulige varianter av spennet i kostnadseffektivitet. Resultatene er imidlertid svært usikkert og kan ligge utenfor det intervallet DMP har analysert.

Tabell 41: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario-analyse	Δ QALY, Δ Kostnader	IKER (NOK)
	DMPs hovedanalyse			Δ 2,86 Δ 64 575 069	22 596 601
1	Kilde nyttevekter	EQ-5D-5L fra PROPEL-studien	Fra litteraturen (verdier vist i Appendiks 1)	Δ 2,84 Δ 64 615 047	22 746 444
2	Baseline 6MWD	Baseline fra pasientene i LOTS-studien (327 m)	400 meter	Δ 3,07 Δ 65 425 112	21 340 373
3	Baseline FVC%	Baseline fra pasientene i LOTS-studien (54,6 %)	70%	Δ 2,92 Δ 68 559 928	23 495 376

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. **Kilde for nyttevekter**. DMP har i sine analyser brukt EQ-5D-5L-nyttevekter fra PROPEL med britisk tariff. Amicus har i egen analyse brukt nyttevekter innsamlet gjennom en vignettstudie. Disse er vesentlig lavere enn nyttevektene fra den kliniske studien. Amicus har imidlertid også levert en scenarioanalyse med bruk av nyttevekter de har innhentet fra ulike kilder i litteraturen. Når DMP benytter disse nyttevektene, ser vi at resultatene modellen produserer samsvarer godt med de resultatene DMP har beregnet ved brukt av nyttevekter direkte fra den kliniske studien (PROPEL).
2. og 3. **6MWD og FVC%pred ved baseline**. DMP har i egne analyser benyttet verdiene for 6MWD og FVC %pred fra LOTS-studien ettersom den norske voksne populasjonen stort sett er ERT-naiv og for å ivareta intern validitet med hensyn til effektdata som benyttes. Tilbakemeldinger fra de rekrutterte fagekspertene er at studiepasientene fra LOTS og PROPEL kan være representative for norske pasienter, men dette er basert på få norske pasienter og dermed svært usikkert. De forteller at norske pasienters 6MWD og % pred FVC ved behandlingsstart mulig kan være noe høyere. DMP har derfor valgt å belyse betydningen av å øke disse verdiene. Grunnet livstidshorisonten i modellen og legemiddelkostnadene forbundet med behandling, endrer imidlertid ikke resultatet seg vesentlig (i %) ved å øke eller senke disse verdiene.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

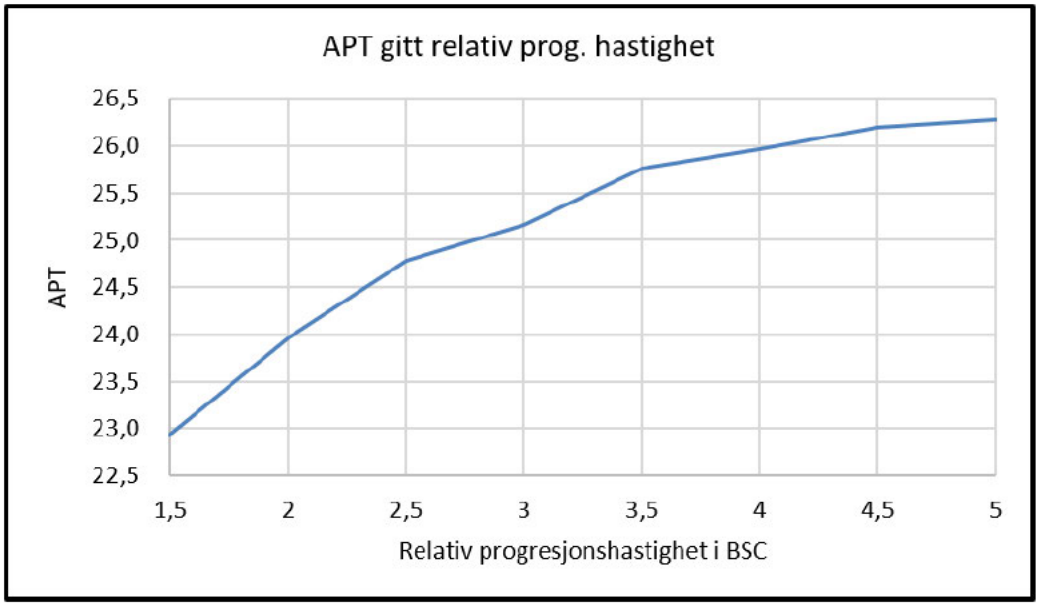
Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med dagens standard støttebehandling (BSC). DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet, målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs), som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen, sammenlignet med normalbefolkningen. DMP legger til grunn de dødelighetsdata og normtall som ligger tilgjengelig på DMP.no i beregning av alvorlighet.

Forventede gjenværende QALY for gjennomsnittspopulasjonen uten sykdommen (antatt gjennomsnittsalder på 44 år) er 34,5 år.

Ved beregning av alvorlighet hentes forventede udiskonterte QALYs ved dagens behandling, i dette tilfellet BSC, fra den helseøkonomiske modellen. Som diskutert tidligere i metodevurderingen er evidensgrunnlaget for sykdomsprogresjon, overlevelse og helserelatert livskvalitet ved BSC svært tynt. I tillegg er den helseøkonomiske modelleringen svært usikker. Dette gir usikkerhet i beregningen av APT.

Beregnet APT ved dagens behandling vil avhenge av antatt progresjonshastighet i BSC-armen. Gitt det samme spennet som ble presentert for IKER for relativ progresjonshastighet ved BSC, vil APT være mellom 23 og 26 QALY.



Figur 7. Absolutt prognosetap (APT) gitt relativ progresjonshastighet til BSC

Estimatet er avhengig av hvilke antagelser som legges til grunn i den helseøkonomiske analysen, og APT kan være både høyere og lavere enn dette. Gitt tall fra litteraturen om median diagnosetidspunkt og overlevelse ved LOPD er det imidlertid svært lite sannsynlig at APT vil ligge vesentlig høyere enn det DMP har presentert. Pasientgruppen er imidlertid svært heterogen både når det gjelder alder ved diagnose og alvorlighetsgrad. Forventet APT vil derfor variere fra pasient til pasient.

4.3 Vurdering av veiledende kriterier for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

Prioriteringsmeldingen åpner for at det for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand kan godtas lavere kvalitet på dokumentasjonen og høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak. Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om et legemiddel kan inngå i denne ordningen etter Legemiddelforskriften §14-5:

1. **Særskilt liten pasientgruppe:**
    a. Mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel
    b. Mindre enn ca. 50 pasienter i Norge per legemiddel.

2. **Svært alvorlig tilstand:** Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum cirka 30 tapte gode leveår.

3. **Stor forventet nytte av legemiddel:** Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum cirka 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.

Alle disse tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt.

Pompes sykdom er en svært sjelden sykdom. Globale prevalenstall for LOPD varierte fra ca. 1:80 000 til 1:20 000 basert på et systematisk litteratursøk (6). Dette tilsier 100-200 pasienter i Norge med diagnosen. Det er imidlertid regionale (internasjonale) forskjeller i prevalens, og trolig lavere prevalens i nordiske land (7). Basert på at medisinske fageksperter kjenner til i overkant av 10 pasienter med Pompes sykdom i Norge hvorav mulig 8 med LOPD, vurderer DMP at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt.

Ved beregning av alvorlighet hentes forventede udiskonterte QALYs ved dagens behandling, i dette tilfellet BSC, fra den helseøkonomiske modellen. Som diskutert tidligere i metodevurderingen er evidensgrunnlaget for sykdomsprogresjon, overlevelse og helserelatert livskvalitet ved BSC svært tynt. I tillegg er den helseøkonomiske modelleringen svært usikker. Dette gir usikkerhet i beregningen av APT. DMP har estimert at denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 23-26 QALY. Estimatet er avhengig av hvilke antagelser som legges til grunn i den helseøkonomiske analysen, og APT kan være både høyere og lavere enn dette. Gitt tall fra litteraturen om median diagnosetidspunkt og overlevelse ved LOPD er det imidlertid svært lite sannsynlig at APT vil ligge vesentlig høyere enn det DMP har presentert. Pasientgruppen er imidlertid svært heterogen både når det gjelder alder ved diagnose og alvorlighetsgrad. Forventet APT vil derfor variere fra pasient til pasient. DMP vurderer at kriterium 2 om svært alvorlig sykdom trolig ikke er oppfylt.

I DMPs analyser estimeres det at pasienter som behandles med cipaglukosidase alfa/miglustat i gjennomsnitt kan få mellom 1,7 og 4,0 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med BSC, avhengig av hvilke antagelser som legges til grunn. Estimatet er imidlertid svært usikkert, og nytten kan være både høyere og lavere enn dette. Det kliniske evidensgrunnlaget gir kun grunnlag for å si at cipaglukosidase alfa/miglustat reduserer hastigheten på tap av muskel- og lungefunksjon i løpet av en 2-årsperiode. En langsommere utvikling i tap av muskel- og lungefunksjon kan utsette behov for hjelpemidler til gange og pust, men det er ikke mulig å kvantifisere på en troverdig måte hvor mye langsommere utviklingen vil være, eller hvordan det vil utvikle seg over tid. DMP vurderer at det er usikkert om kriterium 3 om stor forventet nytte av legemiddelet er oppfylt.

4.4 DMPs vurdering av analyseresultater

I DMPs analyser estimeres det at merkostnad for cipaglukosidase alfa/miglustat sammenliknet med BSC basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

15-42 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
55-130 millioner NOK per vunnet leveår (LY)

Merkostnaden per QALY og LY er avhengig av hvilke antagelser som legges til grunn. DMP har utført ytterligere scenarioanalyser i et forsøk på å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Scenarioanalysene er utført basert på analysen hvor progresjonshastigheten av BSC vs. cipaglukosidase alfa/ miglustat er 2,5. DMP vurderer imidlertid at progresjonshastigeten, som varieres i DMP sine hovedanalyser i større grad representerer alternative, mulige varianter av spennet i kostnadseffektivitet. Resultatene er imidlertid svært usikre og kan ligge utenfor det intervallet DMP har analysert. Gitt prisnivået leverandøren har satt for legemiddelet og nytten som er dokumentert i kliniske studier er det imidlertid lite sannsynlig at resultatet vil ligger under det intervallet DMP har presentert.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Pombiliti/Opfolda ved Pompes sykdom i Norge

Det er store variasjoner i rapporterte prevalenstall for Pompes sykdom. For Europa er det for eksempel rapportert fødselsprevalens på rundt 1:70 000 og 1:20 000 for LOPD i henholdsvis Frankrike og Italia (6). Dette tilsier 100-200 pasienter med LOPD i Norge. Det er trolig generelt lavere prevalens i nordiske land (7). Ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene kjenner de kliniske miljøene til i overkant av 10 pasienter i Norge i dag som har fått diagnosen Pompes sykdom hvorav forslagsvis 8 er voksne, men disse tallene er usikre.

Ifølge innspill fra Spesialisthelsetjenesten til Bestillerforum vil ikke enzymerstatningsbehandling nødvendigvis være aktuelt for alle pasienter. Det er stor klinisk variasjon i alvorlighetsgrad og progresjon av tilstanden. Aktuelle pasienter vil ha progredierende sykdom med fare for funksjonstap, og i tillegg må de ha en viss restfunksjon (både respiratorisk og i generell muskulatur) å bevare for at det skal kunne forventes nytte/effekt. Behandlingen vil trolig avsluttes ved manglende effekt.

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at seks voksne pasienter vil få behandling med Pombiliti/Opfolda dersom behandlingen innføres, se Tabell 42 under, og at det tilkommer én ytterligere pasient fra år 4. På grunn av på lave og usikre insidenstall, er antall nye pasienter over tid svært usikkert.

Amicus la i sine beregninger til grunn at det er syv norske voksne pasienter med LOPD i Norge i dag og at alle vil motta behandling med Pombiliti/Opfolda dersom det innføres.

Tabell 42. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Pombiliti/Opfolda, dersom Pombiliti/Opfolda blir innført	6	6	6	7	7
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BSC, dersom Pombiliti/Opfolda blir innført	2	2	2	2	2
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BSC, dersom Pombiliti/Opfolda IKKE blir innført	8	8	8	9	9

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Tabell 43. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Pombiliti/Opfolda og BSC. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pombiliti/Opfolda	5 349 247	5 317 702	5 295 863	5 269 090	5 240 380
Standard støttebehandling (BSC)	0	0	0	0	0

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for Pombiliti/Opfolda og BSC i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten (punkt 1) og de totale budsjettkonsekvensene (punkt 1, 2 og 3 samlet) i denne saken.

For punkt 1 inngår kun legemiddelkostnader for Pombiliti/Opfolda, ettersom BSC ikke inkluderer legemiddelkostnader. For punkt 2 og 3 er det, grunnet modellens struktur/oppbygning (mikrosimulering), mer utfordrende å hente ut den årlige behandlingskostnaden for de to behandlingsarmene ettersom den gjennom 30 000 simuleringer kommer frem til ett snitt for et behandlingsforløp med enten BSC eller Pombiliti/Opfolda. Dette gjør at spesielt BSC-kostnadene, som utvikler seg over tid etter hvert som sykdommen progredierer (mer og mer hjelpemidler/pustestøtte) ikke kan hentes fra år til år, samt at man kommer frem til ulike resultater hver gang simuleringen kjøres.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabellen i Kap. 5.1, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabellen i Kap. 5.2.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 44.

Tabell 44. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Pombiliti/Opfolda til behandling av LOPD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pombiliti/Opfolda blir innført	32 095 484	32 095 484	32 095 484	37 444 732	37 444 732
Pombiliti/Opfolda blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	32 095 484	32 095 484	32 095 484	37 444 732	37 444 732

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 37 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

5.3.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten og helse- og omsorgstjenesten samlet

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 45.

Tabell 45. Forventet budsjettvirkning av Pombiliti/Opfolda til behandling av LOPD på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett og helse- og omsorgstjenesten samlet (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pombiliti/Opfolda blir innført	32 752 180	33 399 058	34 034 124	40 137 181	40 902 825
Pombiliti/Opfolda blir ikke innført	268 003	729 171	1 407 756	2 470 359	4 067 808
Budsjettvirkning av anbefaling	32 484 176	32 669 887	32 626 368	37 666 821	36 835 017

Konklusjon for spesialisthelsetjenesten og helse- og omsorgstjenesten samlet

De totale budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenesten og helse- og omsorgstjenesten er estimert til omtrent 37 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Harlaar L, Hogrel JY, Perniconi B, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Taouagh N, et al. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. Neurology 2019;93(19):e1756-e67.
2. Semplicini C, De Antonio M, Taouagh N, Béhin A, Bouhour F, Echaniz-Laguna A, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French Pompe Registry. J Inherit Metab Dis 2020;43(6):1219-31.
3. Kanters TA, van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Redekop WK, Rutten-van Mölken M, et al. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adult patients with Pompe disease. Orphanet J Rare Dis 2017;12(1):179.
4. Walton M, Deng NJ, Corbett M, Umemneku-Chikere C, Nevitt S, Fulbright H, et al. The cost-effectiveness of enzyme replacement therapies versus best supportive care for treating late onset Pompe disease in the UK NHS. Eur J Health Econ 2026;27(5):945-56.
5. Güngör D, de Vries JM, Hop WC, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. Orphanet J Rare Dis 2011;6:34.
6. Giugliani R, Solomon F, Kushlaf H, Wright E, Haselkorn T, Zanoteli E, et al. Global variations in diagnostic methods and epidemiological estimates in Pompe disease: findings from a scoping review. Orphanet J Rare Dis 2025;20(1):216.
7. Meznaric M, Fumic K, Leonardis L. Selective screening of late-onset Pompe disease (LOPD) in patients with non-diagnostic muscle biopsies. J Clin Pathol 2019;72(7):468-72.
8. Parenti G, Fecarotta S, Alagia M, Attaianese F, Verde A, Tarallo A, et al. The European reference network for metabolic diseases (MetabERN) clinical pathway recommendations for Pompe disease (acid maltase deficiency, glycogen storage disease type II). Orphanet J Rare Dis 2024;19(1):408.
9. Schoser B, van der Beek N, Broomfield A, Brusse E, Diaz-Manera J, Hahn A, et al. Start, switch and stop (triple-S) criteria for enzyme replacement therapy of late-onset Pompe disease: European Pompe Consortium recommendation update 2024. Eur J Neurol 2024;31(9):e16383.
10. 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.
11. Schoser B, Kishnani PS, Bratkovic D, Byrne BJ, Claeys KG, Díaz-Manera J, et al. 104-week efficacy and safety of cipaglucosidase alfa plus miglustat in adults with late-onset Pompe disease: a phase III open-label extension study (ATB200-07). J Neurol 2024;271(5):2810-23.
12. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med 2010;362(15):1396-406.
13. van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, Charrow J, Clemens PR, Hopkin RJ, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. Mol Genet Metab 2012;107(3):456-61.
14. Medicinrådet. Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til sent debuterende Pompes sygdom. 2025. Tilgjengelig fra: https://filer.medicinraadet.dk/media/15nbzixx/medicinradets-evidensgennemgang-vedr-laegemidler-til-pompes-sygdom-vers-1-0.pdf
15. Excellence NIfHaC. Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene. 2016. Tilgjengelig fra: https://www.nice.org.uk/guidance/hst3
16. European Medicines Agency. Preparatomtale Pombiliti. 2026. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/pombiliti-epar-product-information_no.pdf
17. European Medicines Agency. Preparatomtale Opfolda. 2026. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/opfolda-epar-product-information_no.pdf
18. Khan AA, Case LE, Herbert M, DeArmey S, Jones H, Crisp K, et al. Higher dosing of alglucosidase alfa improves outcomes in children with Pompe disease: a clinical study and review of the literature. Genet Med 2020;22(5):898-907.

19. 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. J Neurol 2017;264(4):621-30.
20. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, D'Agostino RB, Hagemans ML, 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;8:49.
21. Claeys KG, Kushlaf H, Raza S, Hummel N, Shohet S, Keyzor I, et al. Minimal clinically important differences in six-minute walking distance in late-onset Pompe disease. Orphanet J Rare Dis 2024;19(1):154.
22. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. Muscle Nerve 2012;45(3):319-33.
23. Boentert M, Prigent H, Várdi K, Jones HN, Mellies U, Simonds AK, et al. Practical Recommendations for Diagnosis and Management of Respiratory Muscle Weakness in Late-Onset Pompe Disease. Int J Mol Sci 2016;17(10).
24. Hubig L, Sussex AK, 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):41-50.
25. MacCulloch A, Griffiths A, Johnson N, Shohet S. Health-Related Quality-of-Life Utility Values in Adults With Late-Onset Pompe Disease: Analyses of EQ-5D Data From the PROPEL Clinical Trial. J Health Econ Outcomes Res 2024;11(2):80-5.
26. Direktoratet for medisinske produkter. Metodevurdering av okrelizumab til behandling av PPMS ID2016_100. 2018. Tilgjengelig fra: https://www.nyemetoder.no/49159a/siteassets/documents/rapporter/id2016_100_ocrelizumab_ocrevus_ppms--oppdatert---hurtig-metodevurdering---offentlig-versjon.pdf
27. NICE. Single Technology Appraisal. Avalglucosidase alfa for treating Pompe disease. 2022. Tilgjengelig fra: https://www.nice.org.uk/guidance/ta821/documents/committee-papers
28. Direktoratet for medisinske produkter. Enhetskostnadsdatabasen. Tilgjengelig fra: https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-medisinske-produkter/metodevurdering-av-legemidler/innsending-av-dokumentasjon/enhetskostnadsdatabase
29. Dretzke J, Blissett D, Dave C, Mukherjee R, Price M, Bayliss S, et al. The cost-effectiveness of domiciliary non-invasive ventilation in patients with end-stage chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2015;19(81):1-246.
30. Noyes J, Godfrey C, Beecham J. Resource use and service costs for ventilator-dependent children and young people in the UK. Health Soc Care Community 2006;14(6):508-22.
31. DNB. Måneds- og årssnitt 2022. Tilgjengelig fra: https://www.dnb.no/markets/valuta-og-renter/valutakurser/valutakurser-maned-og-arsnitt/valuta-maned-og-arsnitt-2022
32. Statistisk sentralbyrå. Konsumprisindeks. Tabell 05327. 2025. Tilgjengelig fra: https://www.ssb.no/statbank/table/05327
33. Haugen A. Kostnader til hjelpemidler. Fotterapeuten 2024;(3):24-5.
34. Assistep. Pris trappeheis. Hvilke alternativer finnes til trappeheis? 2018. Tilgjengelig fra: https://assistep.no/nyheter/trappeheis-pris
35. NAV. Tilskot til ombygging. 2025. Tilgjengelig fra: https://www.nav.no/tilskudd-til-ombygging/nn#kor-mykje
36. Ramper.no. Terskelbro aluminium HD. 2025. Tilgjengelig fra: https://ramper.no/collections/aluminiumsramper/products/terskelbro-aluminium-hd
37. Gymo. Senger og institusjonsmøbler. 2025. Tilgjengelig fra: https://www.gymo.no/medisinske-mobler-og-behandlingsutstyr/senger-og-institusjonsmobler
38. Megaflis. Gustavsberg care servantløfter 320mm høydejustering. 2025. Tilgjengelig fra: https://www.megaflis.no/bad/hjelpemidler/gustavsberg-care-servantlofter-320mm-hoydejustering-hvit?gad_source=1&gad_campaignid=20318350788&gclid=EAIaIQobChMIsZar55D9jAMVEwYGAB37pQfOEAQYASABEgLtkfD_BwE
39. Gymo. Personløfter. 2025. Tilgjengelig fra: https://www.gymo.no/medisinske-mobler-og-behandlingsutstyr/personlofter?srsltid=AfmBOoqG-pTTo-StdOhAH0kt2n9aIQYi_yzbbY9Z8gIUIm4P_EJzUWBT
40. Gymo. Universalslynge med hodestøtte. 2025. Tilgjengelig fra: https://www.gymo.no/annet/tilbehor-/-deler/tilbehor-personlofter/universalslynge-m/hodestotte
41. Lovisenberg diakonale sykehus. Langtids mekanisk ventilasjon (LTMV) og hjemmerespirator. Teknisk assistanse og forbruksmateriell. 2025. Tilgjengelig fra:

https://www.lovisenbergsykehus.no/behandlinger/langtids-mekanisk-ventilasjon-ltmv-og-hjemmerespirator/#teknisk-assistanse-og-forbruksmateriell
42. Skatteetaten. Kilometergodtgjørelse. 2025. Tilgjengelig fra: https://www.skatteetaten.no/satser/bilgodtgjorelse-kilometergodtgjorelse/?year=2025#rateShowYear
43. Statistisk sentralbyrå. 12764: Beregnet avstand og kjøretid langs vei til nærmeste akuttmottak, etter region, år og persentil. 2019. Tilgjengelig fra: https://www.ssb.no/statbank/table/12764
44. Kanters TA, Hagemans ML, van der Beek NA, Rutten FF, van der Ploeg AT, Hakkaart L. Burden of illness of Pompe disease in patients only receiving supportive care. J Inherit Metab Dis 2011;34(5):1045-52.
45. Landfeldt E, Alfredsson L, Straub V, Lochmüller H, Bushby K, Lindgren P. Economic Evaluation in Duchenne Muscular Dystrophy: Model Frameworks for Cost-Effectiveness Analysis. Pharmacoeconomics 2017;35(2):249-58.

Appendiks 1: Ytterligere innsendt dokumentasjon

Tabell 46. Nyttevekter i innsendt dokumentasjon fra Amicus, hentet fra litteraturen, samt Amicus sine antagelser for de meste alvorlige tilstandene.

Health state	HSUV Mean	SD	Source
No wheelchair use or respiratory support, 0–5 years of age	0,740	0,15	Kanters et al. (44)
No wheelchair use or respiratory support, 6–15 years of age	0,700	0,16	
No wheelchair use or respiratory support, >15 years of age	0,690	0,23	
Intermittent mobility support	0,670	0,21	
Wheelchair dependent	0,500	0,10	Landfeldt et al (45)
Intermittent respiratory support (non-invasive ventilation)	0,610	0,26	Kanters et al. (44)
Intermittent mobility support and intermittent respiratory support (non-invasive ventilation)	0,600	0,10	Assumption
Intermittent respiratory support and wheelchair dependent (non-invasive ventilation)	0,350	0,10	
Wheelchair and respiratory support dependent (non-invasive ventilation)	0,300	0,10	
Wheelchair and respiratory support dependent (invasive ventilation)	0,200	0,10	

Vedlegg 1: Brukerinnspill

Direktoratet for medisinske produkter

Brukerinnspill til metodevurdering i Direktoratet for medisinske produkter (DMP)

Dette skjemaet skal brukes av pasient- og brukerforeninger som vil gi innspill til metodevurderinger i DMP. Metodevurderinger er en del av grunnlaget for å vurdere om legemidler og medisinsk utstyr skal få offentlig støtte i Norge.

Vi kontakter foreninger der vi mener innspill vil være nyttige, og ber da om at svarene sendes inn via dette skjemaet. På grunn av personvern kan vi ikke ta imot innspill fra enkeltpasienter eller pårørende. Foreningen må også unngå å gi informasjon som kan identifisere enkeltpersoner.
Svar på de spørsmålene som er relevante for dere.

Om foreningen
Navn på foreningen: **Foreningen for muskelsyke**
Navn på kontaktperson: [redacted]
E-postadresse: [redacted]
Telefonnummer: [redacted] +47 41190702 (FFM kontor)
Har foreningen fått økonomisk støtte de siste to årene? Hvis ja, fra hvem? Bufdir (driftstilskudd), Stiftelsen DAM (prosjektstøtte), Funkis.

Hvilket legemiddel eller utstyr gjelder innspillet, og hvilken sykdom eller tilstand gjelder det?

Legemiddel: Pombiliti + Opfolda (cipaglucosidase alfa-atga+miglustat) for behandling av Pompes sykdom (syre-alfa-glukosidase-mangel).

Dette legemidlet er foreløpig kun søkt om vurdering for voksne over 18 år. Svarene under, symptombeskivelser og utfordringer sykdommen medfører gjelder primært gruppen med den juvenil/voksenform (selv om denne formen også favner alle som utvikler sykdommen etter 1-2 årsalder.
Symptomer og progresjon for den tidlige medfødt/spebarnsform er svært alvorlig med raskt progresjon.

Hvilke kilder bygger innspillet på?
(F.eks. erfaringer fra medlemmer, forskning, legemiddelfirma, medier. Beskriv gjerne hvordan dere har samlet informasjon.)

Innspillet bygger på samtaler med personer med Pompes og deres pårørende samt skriftlige innspill fra noen av disse. Vi har snakket med de som mottar behandling og de som ikke mottar behandling. Dette inkludert personer og pårørende som ikke er medlem i FFM for å favne flest mulige erfaringer fra de få i Norge med denne svært sjeldne sykdommen.

Kontakt med og informasjon fra fagpersoner som har kompetanse på diagnostikk og behandling av voksne og barn med Pompes.

Dokumentasjon publisert av medisinprodusentene Amicus og Sanofi. Av habilitetshensyn har vi ikke oppsøkt firmaene i forbindelse med dette svaret.

Webinarer og foredrag om forskning på nye legemidler til behandling av Pompes og anbefalte behandlingsguidelines, start og stopp kriteria fra internasjonalt anerkjente eksperter på området (bl.a. ERN Euro-NMD, prof. Benedikt Schoser, Tyskland, og prof. Tahzeen Mozaffar, USA).

Vitenskapelige artikler om Pompes, pluss dokumenter på DMPs og Nye metoders nettsider, dokumentasjon fra clinical trials på NIH, National Library of Medicine og fra EMA, European Medicines Agency.

Informasjon og erfaringer fra pasientorganisasjoner og pasienter i andre land der Pombiliti+Opfolda er tillat.

Hvordan påvirker sykdommen eller tilstanden hverdagen til pasientene/brukerne?
(F.eks. utfordringer med daglige gjøremål, fysisk og sosial deltakelse, psykisk helse, livskvalitet.)

De første merkbare tegn at noe er galt, er ofte en økende fall tendens, etter hvert med skader. Til tross for trening og et normalt aktivitetsnivå, kjenner man at man blir svakere og klarer mindre enn før. Mange sliter med utmattelse (fatigue) og kortpustethet ved anstrengelser. Man våkner ofte med hodepine fordi et vanlig symptom er redusert lungekapasitet i liggende stilling, et kjent tegn på Pompes.

Hyppige fall på grunn av svekket muskulatur og dårlig balanse, tap av energi og utmattelse som ikke går over, er det som får de fleste til å oppsøke lege. En del får også påvist hjerteproblemer relatert til sykdommen. Noen utvikler kognitive problemer og trenger hjelp til å huske ting og orientere seg.

Prof. Benedikt Schoser sier at 50% med Pompes har proximal (hofte, sete, skulder, lår) muskelsvakhet, 50% trenger hjelpemidler for å opprettholde mobilitet, 50% anvender respirasjonshjelpemidler, 13% bevegelsesproblemer inkludert grove og fine motoriske funksjoner og 20% har tidlig mortalitet. Andre studier viser at kun 40% fortsatt lever 30 år etter de første symptomene.

Evnen til å utføre vanlige, daglige gjøremål forsvinner gradvis. Svak muskulatur i hofter, sete, mage, skuldre og ben gjør det stadig vanskeligere å reise seg fra sittende til stående, løfte armene, kle på og av seg, ta av og på sko osv. Det blir gradvis umulig å bøye seg ned og løfte ting opp fra gulvet, selv i sittende stilling. Svekket pustemuskulatur gjør alle slags aktiviteter vanskelige. På grunn av progressiv svakhet i kjernemuskulaturen utvikler mange skoliose/ryggskjevhet, noe som utfordrer gang- og balanseevner og er en tilleggsbelastning for allerede svekket pustemuskulatur.

Når sykdommen oppstår i barne/ungdoms- eller tidlig voksen alder får man en ekstra belastning: I en livsfase der alle rundt seg vokser, mestrer nye oppgaver, og opplever større frihet og løsrivelse fra foreldrene, må de med Pompes takle en reversering av roller. De går fra å være uavhengige velfungerende individer til å bli stadig mer avhengig av assistanse fra sine nærmeste, og av hjelpemidler for å klare seg i hverdagen. Uten behandling vil de fleste før eller siden utvikle alvorlige respirasjonsproblemer og trenge respirasjonshjelp om natten, og også på dagtid for de mest alvorlige rammede. Enkelte unge og også noen voksne får hjerteproblemer. (Selv om dette er mest utbredt i den tidlige barneformen av Pompes, kan det forekomme hos en del med juvenil/voksen form.)

Uten behandling går de fleste fra å være normalt fungerende til å være ufør i løpet av 4-6 år på grunn av den fysiske og psykiske belastnignen. Det blir vanskeligere å reise seg fra sittende

stilling, å gå opp noen få trappetrinn uten støtte og etterhvert ikke i det hele tatt, eller bruke offentlig transport pga. overbelastning og utmattelse. Husarbeid og vanlige sysler er ikke lenger mulig. Dagen må planlegges, fordi energinivået er begrenset. På en god dag kan man, de første årene med sykdommen, kanskje gå opp til 500 skritt. Der sykdommen har utviklet seg over flere år, trenger man rullestol for avlastning. For personer som tidligere har vært helt friske, er tanken på å ta i bruk hjelpemidler og rullestol for å klare seg i hverdagen skremmende, en stor sorg og en psykisk belastning. Sykdommen innebærer en lang, gjentakende tilvenningsprosess for hvert funksjonstap man opplever. Flere forteller at de gjennomgår en ny sorgprosess hver gang dette skjer.

Sykdommen fører til svært begrenset sosial deltakelse. Betydelig utmattelse, økende gangvansker og bruk av rullestol gjør det vanskelig å delta i sosiale sammenhenger. Energien strekker ikke til, redusert mobilitet og mangel på tilgjengelighet setter klare grenser.

Den psykiske belastningen er betydelig. Hverdagen er preget av angst, uro og stor bekymring for fremtiden. Svekket pustemuskulatur gir en vedvarende frykt for å bli kvalt. Tidligere friske voksne lever med frykt for å havne i rullestol og hva det innebærer av tap av frihet, deltakelse og tilstedeværelse i familie- og sosiallivet.

For voksne med barn gjør det vondt å ikke kunne delta i barnets aktiviteter på linje med andre foreldre; man føler seg som dårlig omsorgsperson. I tillegg lever man med bekymring for om man vil leve lenge nok til å oppleve at barna blir voksne. Man bekymrer seg for hvordan familien skal klare se seg. Det gjør vondt å se at barnet også legger merke til følgene av sykdommene, og ser at andre barn har foreldre som kan delta aktivt i lek og hverdagsaktiviteter.

En pasient skriver:- Det er tungt å tenke på belastningen sykdommen påfører ektefelle og barn, både i dag og i tiden som kommer. Tanken på at barnet skal oppleve at faren gradvis blir sykere, beveger seg mindre, blir pleietrengende og til slutt dø som følge av sviktende pustemuskulatur, er nærmest uutholdelig.

Livskvaliteten og mulighetene for å leve et fullverdig liv blir satt på prøve for de fleste med en degenerativ nevromuskulær sykdom. Det er en betydelig utfordringen å finne motivasjonen til å mestre den nye hverdagen og til utforske hva man fortsatt kan gjøre. Når man får diagnosen Pompes, blir all oppmerksomhet i tillegg rettet mot at det faktisk finnes behandling som Pompes syke i de fleste land i Europa får glede av, og som kunne ha bremset sykdommen. Denne alt oppslukende sorg-og-sinne reaksjon har vi sett hos andre muskelsyke (f.eks. ved kampen om spinraza, og spesielt etter at den kun var tilgjengelig for barn under 18).

Det er svært psykisk krevende å finne mening i et liv der man blir stadig dårligere; livskvalitet blir ytterligere redusert fordi man ikke får tilgang til behandling som kan bremse sykdommens progresjon. Det oppleves som tøft å på kort tid gå fra å være 100% i arbeid og aktivitet til å

være 100% ufør. Livet blir snudd på hodet, drømmer og planer knust. Man lever i frykt for hva morgendagen vil bringe. Flere av de vi har snakket med har et vedvarende sinne over hvor tilfeldig omstendighetene er rundt det at noen får behandling og andre ikke.

Hvordan påvirker sykdommen eller tilstanden hverdagen til pårørende?
(F.eks. omsorgsbyrde og konsekvenser for pårørendes liv.)

Pompes er en psykisk belastning for familer fordi de går en usikker fremtid fremtid i møte. Diagnosen kommer som et sjokk på familien. Pårørende meddeler at det er krevende å leve med at familiemedlemmet blir dårligere all den tid det finnes en medisin som kan bremse utviklingen. De må leve med at det skjer irreversible endringer som kunne ha vært hindret eller forsinket med flere år dersom de fikk medisinsk behandling.

Pårørende er barn, søsken, ektefeller og foreldre. Det fortelles at barn blir engstelig og forstår ikke hvorfor pappa/mamma/søsken ikke blir frisk, eller hvorfor de blir sykere uten at man kan gjøre noe. De blir lei seg når forelderen ikke kan være med på aktiviteter de tidligere har gjort sammen og som betyr mye for dem. De blir triste og forstår ikke hvorfor det finnes medisin forelderen ikke kan få. Mange opplever at rollene reverseres, barna må ta ansvar, vise hensyn og passe på. Mamma/pappa kan ikke lenger være alene hjemme. Ungdom kan oppleve konflikt og dårlig samvittighet mellom egne behov for frihet og selvstendighet, og familiens behov for støtte.

Søsken som har fått påvist GAA-mutuasjon, forteller at de lever med angst for selv å utvikle symptomer. Friske søsken kan slite med dårlig samvittighet fordi de har "sluppet". De føler et ekstra ansvar fordi de er friske.

Ektefeller forteller at de lever med dyp uro og sorg over å se at personen de elsker, blir svakere, fysisk dårligere og mer preget av utmattelse for hver uke som går. For de som ikke får medisinsk behandling ligger hele omsorgsansvaret på ektefellen/partneren. Ektefellen sitter med ansvaret for alt i hverdagen: husarbeid, matlaging, innkjøp, levering på skole, fritidsaktiviteter og sosiale aktiviteter, kontakt med NAV, helsetjenesten, søknadsskjemaer, avslag, anker mm. Det er ektefellen som må hjelpe partneren med ting vedkommende ikke klarer selv, eller som er blitt for fysisk krevende, som f.eks. å følge til legetimer og

undersøkelser som ledsager når muskelsvakhet, frykt for fall, stress og kognitiv svekkelse gjør det krevende å håndtere omgivelsene og få med seg nødvendig informasjon.

Kampen for å få tilgang til ERT-behandling i Norge, preger i aller høyeste grad hverdagen til både de med Pompes og deres nærmeste. Fraværet av behandlig gjør det vanskelig å leve med sykdommens gang.

Hvilke plager er det viktigst å redusere eller håndtere?
(F.eks. problemer med påkledning, spising, skole/jobb, fysisk eller sosial aktivitet.)

Prof. Benedikt Schoser sier at de hyppigste dødsårsakene hos pasienter med Pompes er respirasjonssvikt og hjertekomplikasjoner. Det er derfor viktig at man klarer å kontrollere og redusere disse symptomer. Studier av pasienter som har vært behandlet med ERT som Myozyme eller Nexviadyme, har vist signifikant bedring av lungefunksjon over 3 år, og at dette har holdt seg stabil hos mange i flere år etter. Dokumentasjonen fra PROPEL konkluderer at Pombiliti/Opfalda viser en signifikant bedring.

Pompes syke og pårørende forteller om spesielt to ting.
Det er viktig er å bremse og om mulig reversere så mange av symptomene som mulig, men spesielt tap av muskelkraft og pust. Det å bevare fysisk styrke nok til å klare enkle daglige gjøremål som stell og toalettbesøk, påkledning, spising samt ha tilstrekkelige krefter til å fortsett i jobb eller utdanning er klare behov og mål.
Vel så viktig ved å bremse eller oppnå svakere progresjon, er å gi Pompes syke flere års kvalitetstid sammen med ektefelle og barn. Både pårørende og personer med Pompes mener det vil være en betydelig lettelse å få mulighet til å leve et liv som ikke bare handler om sykdom, kampen for behandling og for å overleve.

Pompes er en multiorgan sykdom. Enzymmangelen rammer alle kroppens celler, men det varierer fra person til person hvordan de første symptomene og progresjonen arter seg. For noen er det pust, tygge, svelg; for andre er det hjerte eller nakke-skulder-rygg. Senere kommer skoliose og, for noen, kognitive problemer. Svimmelhet og ustøhet er vanlige symptomer.

Anbefaling fra fagmiljøet er at behandling bør starte så snart symptomene viser seg for å forhindre irreversible vevsskader. Tidlig nok behandling viser seg å gi bedre puste- og lungefunskjon, og kan bremse og tio og med reversere symptomer som redusert muskelstyrke. Behandling kan hjelpe Pompes syke kan stå lenger i jobb eller ta utdanning, og leve et

tilnærmet normalt liv med familie og venner. Behandling kan utsette behov for tiltak som bruk av rullestol og døgnkontinuerlig pustehjelp med flere år.

Det er også viktig å anerkjenne at det som kan virke som lav effekt for normalt fungerende, kan være svært betydningsfullt for personer med degenerative nevromuskulære tilstander. Det å kunne stanse eller stabilisering sykdom og øke mobilitet eller utholdenhet bare med noen få prosenter, kan gjøre forskjell på hvor selvstendig man fortsatt kan være og hvor avhengig man er av assistanse til dagliglivets gjøremål. Prof. Benedikt Schoser påpeker at for en person med Pompes kan behandling som øker utholdenhet og evnen til å gå 28-30 meter lenger over tid, øker selvstendighet og gjør at man kan fungere i eget hjem.

Er det grupper som har ekstra utfordringer med sykdommen eller tilstanden?
(F.eks. barn, eldre, personer med funksjonsnedsettelser, minoriteter, personer med flere diagnoser.)

Da Pompes er en mulltiorgan sykdom, varierer det fra pasient til pasient hvordan sykdommen utvikler seg. Noen merker en raskere progresjon enn andre. Hvilke symptomer som er verst kan også variere.
De som utvikler betydelig svakhet i kjernemuskulaturen er mer utsatt for å utvikle skoliose, og vil også være raskere avhengig av rullestol som avlastning.
De som viser tidlig tegn til pustebesvær med betydelig forskjell mellom liggende og sittende respirasjonsfunksjon, vil også slite mer med utmattelse og raskere trenge pustehjelp om natten, deretter på dagtid, og med tid, døgnkontinuerlig. Dårlig oksygenmetning kan også gi ustøhet og svimmelhet.
Enkelte unge og voksne får forstørret hjerte og andre komplikasjoner. Noen får også kognitive utfordringer.

Forekomsten og utbredelsen av sykdommen varierer enormt fra land til land, men det er registrert en høyere forekomst blant personer/grupper/land med asiatisk opprinnelse. Det er imidlertid så få med Pompes i Norge at dette ikke er noe FFM har erfaring med.

Sykdommen fører til alvorlige funksjonsnedsettelser, pust-, hjerte- og maveprobleme, betydelig redusert livskvalitet og forkortet levetid for alle med diagnosen som ikke mottar behandling. Legemidlet som er under vurdering er beregnet for voksne. Pompes skiller seg ut med en akutt form som oppstår de først levemånedene (IOPD-formen). Uten behandling dør disse barna i løpet av det første leveåret. Det som betegnes som juvenil/voksen form kan oppstå når som helst fra tidlig barnealder til godt voksen (LOPD-formen). Det er imidlertid kun spedbarn med

IOPD-formen som kan få medisinsk behandling etter untaksbestemmelser, samt de få voksne som stod på Myozyme før 2019. Alle andre - barn som voksne - står nå uten behandling.

Behandlingseffekten hos unge og voksne med LOPD-formen kan variere fordi den avhenger av status på muskelstyrke/muskelsvakhet, pust osv. og når i sykdomsforløpet behandlingen iverksettes. Det kan allerede ha opppstått mindre eller større grad av irreversibel skade i skjelettmuskulaturen eller andre organer. Selv om behandlingseffekten er veldokumenteret, er tidlig behandlingsstart avgjørende for resultatet. Jo lenger voksne må vente på behandling, desto svakere blir effekten.

Situasjonen er enda verre for barn i alderen 1 - 18 år i Norge. Uansett utfallet av metodevurderingen av Pombiliti/Opfalda, vil de stå uten et livreddende behandlingstilbud. Dette er en urimelig og uetisk forskjellsbehandling av personer med Pompes basert på en avgjørelse som skyldes mer strukturelle tilfeldigheter enn kvalifisert medisinsk faglig vurdering.

Pompes sykdom kan behandles med enzymerstatningsterapi (ERT). Behandlingen er livslang. Produktet har vært på markedet i 20 år, så det er ikke et spørsmål om det er effektivt eller ei; et eller flere ERT-midler er i bruk i dag i 27 land i Europa, og i mange andre land i verden inkludert Asia og USA.

Hvordan håndterer pasientene sykdommen med dagens behandling?
(Beskriv behandlingene som brukes, hvordan de gis, og hvor tilgjengelige de er.)

Dagens behandling i Norge er to-delt: De som får Myozyme (ingen i Norge får Nexviadyme), og de som er mer eller mindre overlatt til seg selv. FFM mener at man ikke kan sammenlikne Myozyme med alternativ standard behandling i Norge som er ingenting annet en palliativ der man lar pasienten gradvis dø av hjertesvikt eller pustproblemer.

Det er ingen guidelines som følges i Norge for behandling og oppfølging av personer med Pompes etter diagnosen er stilt, bortsett fra behandling av enkelte symptomer som respirasjonshjelp, kirurgisk inngrep ved skoliose eller kontraksjoner, eller oppfølging av hjertekomplikasjoner. Personer som ikke mottar medikamentell behandling blir heller ikke

innkalt til regelmessige kontroller, men må søke henvisning via fastlegen når komplikasjoner oppstår.

De som mottar medikamentell behandling forteller at de lever godt med Myozyme. De merker få eller ingen bivirkninger, men etter mange år med behandling merker de at medisinen har mindre effekt, de blir svakere, mer svimmel og er mer engstelig for fall. Behandling har likevel gjort det mulig å stå i jobb og leve et etter forholdene aktivt sosialt liv i mange år, inntil de siste par årene der aldersom og sykdom tar sin toll. Dette stemmer godt med de erfaringer fagfolk og pasienter fra andre land rapporterer om behandling med de tre medikamenter som i dag er i bruk.

De fleste med Pompes som ikke får medikamentell behandling, får heller ingen oppfølging. De er overlatt til seg selv. Det er ingen "standard of care" som praktiseres i Norge. Pasienten selv må søke fysioterapitjenester, be om rehabillitering eller henvisning til spesialist ved forverring av symptomer. Spesialisthelsetjenestens oppdrag er avgrenset til diagnostisering, akuttbehandling og kompetansekrevende oppgaver. Når pasienten er ferdigbehandlet, overlates ansvaret for videre oppfølging og pleie til en kommunehelsetjeneste som ikke er rustet til å ivareta behovene til personer med sjeldne progressive sykdommer som Pompes.

I Norge er fysioterapitjenesten avhengig av hva den enkelte kommune kan tilby. De fleste muskelsyke må selv finne fram til fysioterapeut, som oftest en uten kunnskap om eller erfaring med nevromuskulære sykdommer.

Fysioterapi, talepedagog, ergoterapi, respirasjonsveiledning, ernæringsråd, ortopedi og andre hjelpemidler, i den grad disse finnes eller tilbys den enkelte, må betraktes som støtte- og lindrende tiltak, nødvendig tverrfaglig oppfølging. Dette kan bidra til å dempe følgetilstander og bevare noe fysisk styrke og restfunksjoner, men hindrer ikke sykdommens gang. Dette er tiltak som bør inngå i et helhetlig rehabiliteringsforløp.

FFM mener at helhetlig rehabilitering fra diagnosetidspunkt og gjennom hele livet, er det fremste virkemiddelet for å hindre for raskt funksjonsfall. Dette gjelder også de som får medikamentell behandling. Rehabilitering med alle støttefunksjoner er ikke et alternativ til medikamentell behandling, men komplementær.

FFM mener at manglende tilgang til diagnosetilpasset rehabilitering for personer med sjeldne diagnoser må vurderes opp mot forpliktelsene etter CRPD og pasient- og brukerrettighetsloven. Uten målrettede tiltak vil konsekvensene være økt funksjonsfall, redusert arbeidsevne og økte samfunnskostnader.

Rehabilitering i senfase eller avansert fase av sykdomsutviklingen er også fraværende. Det er en skrikende mangel på palliativ og livslang behandling av Pompes og andre sjeldne

nevromuskulære sykdommer. Både rehabilitering og palliative tiltak er en livslang prosess basert på individuell vurdering og behov.

Hvilke bivirkninger har dagens behandling, ifølge pasientene?
(Hvordan påvirker bivirkningene livskvaliteten?

Dette er i stor grad dekket i forrige svar: Myozyme gir få eller ingen bivirkninger for norske pasienter. (Det er rapportert fra andre land at en del får reaksjoner på injeksjonsstedet som fører til at de bytter til annen tilgjengelig behandling. Selv om behandlingene og bivirkningene er like, kan reaksjoner variere fra pasient til pasient.)

Fysioterapi og rehabilitering er nødvendig for å opprettholde funksjoner, bidra til mestring og motvirke en rekke følgetilstander. Uten medikamentell behandling bidrar ikke disse til å hindre progresjon og gradvis forverring av tilstanden.

Fravær av behandling fører til betydelig frustrasjon, angst, psykiske plager og raskere symptomsforverring enn det man ser hos de som mottar behandling.

Hvilke ulemper har dagens behandling?
(F.eks. kostnader, reiser, tid, utfordringer med bruk.)

Generelle ulemper ved ERT-medisiner er milde: irritasjon ved injeksjonsstedet, milde til moderate bivirkninger relatert til selve infusjonen, ofte som elveblest, utslett, ansiktsrødme, feber, hjertebank (tachykardi) og oppkast. Alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk ble rapportert hos 1,4 % av pasientene.

Hos de få norske pasienter som har stått lenge på ERT-medikament Myozyme, er det meldt få bivirkninger. Mild reaksjon på injeksjonsstedet, noe hodepine og litt kvalme eller tap av matlyst kort etter infusjon er nevnt.

Det er en ulempe at behandling må tas hele livet og kun har bremsende effekt, ikke helbredende. Den må også tas via injeksjon. Selv om det er en betydelig bedring å kunne administrere dosene hjemme, må man ha behandling hver 14. dag. Dette begrenser bevegelsesfriheten og sosiale aktiviteter, og krever planlegging og tilpasning av utdannings- og arbeidsforhold, ferie og fritid mm.

For å oppnå optimale resultater kreves det tidlig intervensjon mens symptomer ennå er reversible.
Noen få personer med Pompes har en mutasjon som fører til at de ikke produserer enzymet syre-alfaglukosidase i det hele tatt. ERT-behandling har ingen effekt hos disse.
ERT passerer ikke blodbanen og til hjernen, ytterligere et argument for å starte tidlig behandling hos de med juvenil/voksen form før tegn på kognitiv svikt utvikler seg.

Tilgjengelige studier tyder på at virkningen avtar etter noen år. Hos mange stabiliserer sykdommen seg og progresjon skjer saktere, men en tredjedel opplever nedgang i lungekapasitet og motoriske evner. Tross i dette viser studier at det er effekt på gruppenivå i løpet av årene fra ERT-behandling først ble tatt i bruk.

FFM oppfatter ikke at fysioterapi alene er akseptabel som «standard behandling», da det er ikke tilbys noen form for kompetansebasert fysioterapi for Pompes. Fysioterapi og rehabilitering kan heller ikke gjenopprette tapt funksjon hos de med progredierende tilstander, men heller motvirker funksjonsfall over tid, forutsatt at det bygger på kompetanse og er tilpasset den enkelte pasienten.

Ulempen med trening er at den kan føre til økt fatigue, muskelsmerter og lang rekonvalesenstid hos mange muskelsyke, også de med Pompes. Treningen anbefales å gjøres lett til moderat. For hard eller for hyppig belastning kan svekke eller skade muskulaturen ytterligere ved Pompes sykdom. Pustebesvær setter klar grenser for hvor mye man kan yte og hvilken nytte man har av trening alene.

Samhandlingsreformen forutsetter at kommunene tar ansvar for rehabilitering og fysioterapitjenester. Kommunene mangler nødvendig kompetanse til å ivareta de spesifikke helsebehovene til de med sjeldne diagnoser. Bare innenfor allmenne rehabiliteringstjenester mangler 85 prosent av kommunene én eller flere av de lovpålagte yrkesgruppene som er nødvendige - lege, sykepleier, psykolog, fysioterapeut og ergoterapeut (Riksrevisjonen 2024).

Hva forventer dere av den nye behandlingen?
(Hvilke forbedringer bør den gi – for sykdommen, funksjonsevne, livskvalitet og for pårørende?)

Tilgang til medisinsk behandling med Pombiliti/ Opfolda kan bremse sykdomsutviklingen. Dersom den gis ved de første tidlige symptomer, kan den reversere og bremse sykdomstegn i flere år. Forventningen er først og fremst at behandlingen kan bevare muskelstyrke og pustefunksjon atskillig lenger, redusere fatigue og gjøre det mulig å fungere tilfredsstillende i mange år framover og med få bivirkninger.

Man forventer at medisinen kan hjelpe Pompes syke til å være mer selvstendig, mer sosialt aktiv og mer til stede i familiens hverdagsliv. Tilgang til effektiv medisinske behandling vil gjøre det muligh å leve med mindre frykt, mindre sorg og større grad av trygghet for fremtiden. Den viktigste forventningen for pasienten er en lengre periode med mer kvalitetstid sammen med ektefelle og familie, fremfor et liv som for det meste handler om sykdom og kamp for behandling og for å overleve.

PROPEL-studien viser at det er små forskjeller mellom Pombiliti/Opfolda, som det nå søkes godkjenning for, og Myozyme/Nexviadyme. Alle tre virker, men hverken Myozyme, Nexviadyme eller Pombiliti helbreder tilstanden. Alle innebærer livslang behandling med enzymerstatning for å hindre sykdommen i å utvikle seg. Pasient-rapporterte erfaringer med Pombiliti (muntlig meddelelse fra utlandet) kan imidlertid gi grunn til å tro at medisinen kan ha en noe raskere og mer varig effekt mellom dosene. Alle 3 innebærer injeksjoner hver 14. dagen, men mens Myozyme og Nexviadyme avtar i effekt mellom behandlinger, har Pombiliti en noe lengre virkning – i hvert fall hos yngre pasienter og der hvor sykdommen er på et tidlig stadium.

Forventet levealder forlenges med behandling. Hvor lenge er avhengig av hvor raskt man kommer i gang med ERT-behandling etter symptomdebut og hvor langt sykdommen har utviklet seg før man får tilgang til behandling.

En oversiktsartikkel fra 2016 studerte data fra 438 pasienter og konkluderte at pasienter som ble behandlet med aglucosidase alfa, hadde en 5-ganger lavere dødelighet sammenliknet med de som ikke fikk behandling (Schoser, B., Stewart, A., Kanters, S. et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. J Neurol 264, 621–630 (2017). https://doi.org/10.1007/s00415-016-8219-8)

FFM venter en likeverdig behandling av alle med Pompes, dvs. rask tilgang til en medisin som bremser sykdommens progresjon og som bidrar til at man kan være en aktiv og fullverdig samfunnsdeltaker lenger enn man ellers ville gjort.

Har foreningen kontakt med brukere som har erfaring med den nye behandlingen, f.eks. fra studier?

FFM bygger sin kunnskap på informasjon/erfaring fra personer og organisasjoner i andre land og har ikke direkte kontakt med pasienter eller pårørende i andre land som mottar behandling. Enkelte av våre medlemmer og kontaktpersoner har kontakt med familier som er under behandling og som informerer om hva dette betyr for dem.

Hvilken nytte har den nye behandlingen sammenlignet med dagens behandling?
(Påvirkning på sykdom, funksjon i hverdagen, behov for annen behandling.)

Som nevnt over melder noen pasienter at behandligen varer lenger mellom hver dose og at pasienter har mer overskudd og mindre fatigue mot slutten av perioden

Prof. Benedikt Schoser viser til at resultatene fra PROPEL studien viser en statisktisk signifikant bedring ved bruk at Pombiliti sammenliknet med Myozyme, selv om forskjellen ikke er like stor som forventet mål. PROPEL pluss dokumenterer også at både Pombiliti og Myozyme er mer effektiv enn placebo-pasienter som ikke har mottatt noen form for behandling.

Hvilke bivirkninger har den nye behandlingen, ifølge pasientene?

Bivirkningene er ganske like bivirkningene man ser på bruk av Myozyme og Nexviadyme. En del mildere bivirkninger reduseres ved bruk av Pombiliti, men reaksjoner rundt infusjonsstedet, som er det som oftest rapporteres som et problem, er fortsatt en utfordring. Dog, ifølge fagkompetanse og pasienter i land der flere medisiner er tilgjengelige, kan reaksjoner variere eller opphøre ved bytte av medisin (noe som skjer etter faglig vurdering og en rekke kriterier). Det er rapportert at noen få pasienter får en kraftig immunrespons.

Hvilke praktiske fordeler har den nye behandlingen?
(F.eks. enklere bruk, kortere reisevei, lavere kostnader, bedre mulighet for arbeid.)

Det er ingen praktiske forskjell mellom fordeler og ulemper med den nye behandlingen. Prosedyren er fortsatt den samme. Samtidig viser studier noe bedre effekt av Pombiliti i form av økt mobilitet og bedre pustefunksjon, og pasienter melder om lengre varighet av medikamentets virkning mellom injeksjoner og mer overskudd.

Hvilke praktiske ulemper har den nye behandlingen?
*(*F.eks. kostnader, reise, tid, smerte, vanskeligheter med bruk.)

Det er ingen vesentlig forskjell mellom administrasjonen av Pombiliti/Opfolda og de øvrige ERT-behandlinger. Behandling må fortsatt skje ved injeksjon hver 14. dag, enten på sykehus, legesenter eller hjemme hos pasieter der hjemmesykepleien har mottatt nødvendig opplæring. I tilleg må man ta en tablett noen timer før behandling.

Da Pombiliti er foreløpgi kun tenkt pasienter over 18 år, stiller dette behandlingsapparatet i Norge overfor et alvorlig dilemma. Nyfødte med den infantile formen vil fortsatt kunne få

Myozyme på dispensasjon, men man får et betydelig etisk utfordning når det kommer til barn og ungdom fra 1-18 års alder som begynner å vise tegn på Pompes. Hva gjør man med disse? De står i dag uten tilbud i Norge, mens det internasjonale fagmiljøet mener det er uakseptabelt å ikke starte behandling så fort symptomer på sykdom viser seg (etter spesifikke kriterier) Å vente med behandling fører til irreversibel muskelskade og pustebesvær.

Er det noen pasientgrupper som spesielt vil ha nytte av den nye behandlingen?

Da Pombiliti/Opfolda er foreløpig kun godkjent for voksne over 18 år, vil de som er relativt nydiagnostisert og som mottar tett oppfølging ha størst fordel. Det anbefales at behandling startes så raskt som mulig etter symptomdebut for å oppnå de største fordelene. Symptomer kan da reveres og muskestyrke bygges opp igjen.

Har dere annen informasjon om sykdommen eller behandlingen som DMP bør vite om?

FFM mener at medisinsk behandling er kostnadseffektiv sammenliknet med kostnadene den enkelte pasienten påfører samfunnet uten denne behandling. Pompes pasienter som ikke får medisin vil på et tidspunkt bli fullt ut pleiepasienter. FFM mener at kostnader som pleiepasient i rullestol og kostnader ved respirator og intensiv behandling bør tas inn i den helseøkonomiske vurderingen.

Pompes pasienter vil etter hvert ha så redusert muskelkraft at de trenger elektrisk rullestol, puste- og andre hjelpemidler, BPA mm. For en høykostnadsbruker, dvs. en pleiepasient i rullestol, koster pleie ca. 2,2 mill. kr per år ifølge en studie fra 2023 (Magma: vol. 26, nr. 5, 2023, s. 93-102)

Legemidler blir vurdert etter for snevre prioriteringskriterier. Spørsmålet om kostnaden står i rimelig forhold til helsegevinsten og sykdommens alvorlighet hviler på en betalingsgrense (terskelverdi) fastsatt av Stortinget i 2016, som bygger på en antatt alternativkostnad i spesialisthelsetjenesten. Terskelverdien er uendret til tross for betydelig kostnadsøkning i sektoren. Når vurderingen i tillegg ikke inkluderer de økte samfunnsmessige kostnader, pårørendes ressursbruk og belastningen på kommunenes helse- og sosiale ressurser, er det umulig å sette en verdi på hvilke kostnader og ressursbruk behandling påløper sammenliknet med prisen på legemidlet som vurderes.

Pompes vil kunne medføre store svekkelser i pustemuskulatur, behov for respirator og til slutt tidlig død. Anslag fra Legemiddelforeningen og fra beregninger som også er benyttet i norske helseøkonomiske analyser i forbindelse med metodevurderinger, har en pris per liggedøgn med respirator på intensivavdeling på kr 50.000 eller mer, og respirator behandling på norske sykehus er på kr 18.250.000 eller mer. (https://www.lmi.no/tall-og-fakta-2021-kapittel-3/).

Dagens system har en begrenset evne til å ta hensyn til så små pasientgrupper. Pompes er en sjelden sykdom, men det er svært varierende tall som går igjen i litteraturen. Prioriteringsmeldingen stiller krav til særskilt liten pasientgruppe, definert som mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel, og mindre enn cirka 50 pasienter i Norge per legemiddel. Dette er mye strengere krav enn i våre naboland.
FFM minner om at det er per i dag ikke mer enn 10 pasienter med Pompes i Norge.

Tall for den globale forekomsten er høyst varierende og rangerer fra 1/40 000 til 1/18 000 – 1/283 000. Sterk varierende tall fra ulike studier gir grunn til å tro at forekomsten varierer i ulike etniske populasjoner. Det er for eksempel en høyere forekomst av Pompes i populasjoner med asiatisk og afrikansk herkomst.

Skal man imidlertid forholde seg til forekomsten i Norge med i underkant av 10 kjente pasienter, er resultatet mindre enn 1 per 500 000. – noe som ligger godt innenfor Prioriteringsmeldingens unntaksbestemmelse for sjeldne sykdommer.

FFM påpeker at pasientgrunnlaget her er svært lite; vi mener dagens dokumentasjonskrav derfor er metodisk uegnet og umulig å fremskaffe for sjeldne diagnoser. Vi mener DMP må være åpen for hurtigere og enklere dokumentasjon. Vi viser til FDAs (Food and Drug Administration, USA) nye regulering av medisiner og behandling for sjeldne som ble lagt frem i februar i år. I utkastet - Draft Guidelines – er det foreslått en ny prosess for godkjenning av eksperimentell/utprøvende behandling -Plausible Mechanism Framework. (https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-launches-framework-accelerating-development-individualized-therapies-ultra-rare-diseases)

Ressurser, nytte og alvorlighet
Ressurser. Det hevdes stadig at sjeldne medisiner er for dyre, og det er uenighet om pris som ofte er årsaken til at nye medisiner for sjeldne får avslag. FFM viser til Menon-rapporten fra 2022 som viste at

- **behandling av sjeldne sykdommer koster 175 milliarder kr årlig**
- **kreftbehandling koster 225 milliarder**

Det viser at kostnadene forbundet med sjeldne diagnoser er langt fra avskrekkende sammenlikmet med hva man bruker på annen behandling. Det er snakk om alvorlige, livstruende sykdommer.
Til slutt: Den mest etterlyste ressurs i Norge i dag og fremover er arbeidskraft, ikke penger. Medisiner svarer på ikke med enn 6% av helsebudsjettet. Det er med andre ord svært ressurskrevende å avvise medisiner med dokumentert effekt for pasienter som ikke har annen likeverdig behandling. De blir raskt eller gradvis sykere, svært pleietrengende og resurskrevende for samfunnet. Dette kommer i tillegg til de etiske aspektene med å påføre smerte, angst og lidelse og tidlig død for en sykdom det finnes behandling for.

ERT–behandling for Pompes er ikke fullkommen, men den virker. Det er stort behov for en medisin som varer mer enn 14 dager. Forskning på bedre og mer effektive alternativer er allerede i gang. Man har kommet langt med forskning innen terapi for å redusere produksjon av glykogen som alternativ til ERT; her er lovende fase 2 studier allerede underveis. Det satses også sterkt på genterapi. I påvente av nye og mer effektive terapier, er det viktig å holde Pompes pasienter så friske og i så god form som mulig ved å ta i bruk de behandlingsformer vi har tilgjengelig i dag.

Har andre enn pasienter, pårørende eller medlemmer vært med på å lage innspillet?
(I så fall – hvem og hvordan?)

Nei.

Vedlegg 2: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Fagekspertene har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 3: Kommentarer fra produsent

BioMarin’s comments on NOMA’s assessment of Pombiliti/Opfolda (ID2022_074)

BioMarin has read NOMA's assessment of Pombiliti/Opfolda and acknowledge the uncertainties associated with assessing the cost effectiveness of treatment for late-onset Pompe disease (LOPD). However, we believe the following aspects are important to consider when interpreting the results and determining the way forward:

1) LOPD is a rare, progressive and severe disease for which most Norwegian patients currently have no access to disease-modifying treatment.
2) The high uncertainty identified by NOMA is largely inherent to the evidence base in a very rare disease and to the lack of untreated patients internationally, rather than something that can realistically be resolved through additional evidence generation.
3) NOMA's approach does not fully reflect the available evidence for Pombiliti/Opfolda and may therefore underestimate its clinical benefit.
4) A pragmatic solution is urgently needed to provide Norwegian patients with access to treatment, and BioMarin remains committed to working with the Norwegian authorities to achieve this.

LOPD is a rare and severe disease with a substantial unmet need in Norway

LOPD is a rare, progressive disease with a significant impact on patient motor function, respiratory function, and quality of life. There are currently no products reimbursed in Norway. Without treatment, patients progress faster to requiring mobility and ventilatory support, and face significant risk of mortality from respiratory failure (1).

NOMA's own analyses demonstrate both the severity of LOPD and the potential magnitude of benefit from treatment. NOMA estimates an absolute QALY shortfall of approximately 25 QALYs and a treatment benefit of between 1.7 and 4.0 QALYs. While NOMA concludes that it is uncertain whether all guiding criteria for the special consideration of very small patient populations with severe disease are met, both estimates are themselves highly uncertain and lie close to or across the relevant guiding thresholds. BioMarin therefore considers that the rarity, severity and potential treatment benefit should be given substantial weight in the further decision-making process.

The uncertainty must be considered in the context of a rare disease and the challenges of generating evidence against no treatment

In the NOMA assessment, Pombiliti/Opfolda is compared to supportive management of Pompe disease without enzyme replacement therapy, including supportive interventions required as the disease progresses (referred to as “best supportive care” or BSC”). NOMA identifies the lack of long-term evidence and evidence for patients receiving BSC as the largest source of uncertainty in the analyses. BioMarin recognises the substantial uncertainty associated with this. However, much of this uncertainty is structural and unavoidable.

Since alglucosidase alfa was approved in Europe in 2006, ERT has been the standard of care and there are very few patients who are currently receiving BSC that can be examined in long-term trials or real-world studies. Pombiliti / Opfolda was compared to alglucosidase alfa in accordance with the principle of the Declaration of Helsinki that new interventions should be compared with the best proven intervention. BSC, where patients do not receive ERT, was therefore considered inappropriate to treat patients and was not captured in the clinical trial. While BioMarin understands the rationale why NOMA decided that BSC was the appropriate comparator, this decision introduces significant uncertainty, and this should be accounted for in the decision about whether patients get access to the treatment or not.

In addition, new long-term evidence has recently become available that was not fully reflected in NOMA's assessment and reduces some of the uncertainty regarding the durability of treatment effect. New long-term data from the PROPEL open-label extension, ATB200-07, provide follow-up for up to five years from PROPEL baseline (3). The results indicate sustained stability or maintained improvement in motor and respiratory outcomes, including 6-minute walk distance (6MWD) and forced vital capacity (FVC), with no new safety signals identified. While the uncontrolled study design precludes conclusions on comparative effectiveness, the observed long-term trajectory should be considered alongside the historical alglucosidase alfa data used by NOMA, where initial improvement in 6MWD was followed by decline after approximately two years.

BioMarin has made extensive efforts to address this evidence gap, including systematic literature searches, evidence synthesis, clinical follow-up evidence and health-economic modelling. The remaining uncertainty should therefore be viewed in the context of the rarity of LOPD and the fundamental limitations of the available evidence base. It is important that Norwegian patients are not denied access because evidence that cannot realistically be generated is unavailable.

NOMA's analysis underestimates the benefit of Pombiliti/Opfolda

NOMA’s approach to exclude the Pombiliti/Opfolda clinical trial data, and instead use data from the 20-year old Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase to make it’s assessment, does not fully reflect the benefits of Pombiliti/Opfolda. In PROPEL, Pombiliti/Opfolda showed a numerical improvement in motor function (measured as 6MWD) compared with alglucosidase alfa in the overall population and a nominally statistically significant benefit in respiratory function (measured as FVC). The European Medicines Agency’s (EMA) also recognize the clinically relevant differences favouring Pombiliti/Opfolda over alglucosidase alfa (2). Nevertheless, NOMA assumes equivalent efficacy between Pombiliti/Opfolda and alglucosidase alfa in its analyses and derives the relative effect versus BSC from the approximately 20-year-old LOTS study of alglucosidase alfa. This approach excludes potential meaningful incremental benefits associated with Pombiliti/Opfolda.

The priority now should be finding a workable access solution

Given the progressive and irreversible nature of LOPD, further delay has important consequences for Norwegian patients. As also stated by NOMA, treatment effect depends on sufficient remaining muscle function, and treatment should therefore be initiated before irreversible muscle damage has progressed too far. This makes timely access particularly important.

BioMarin remains dedicated to finding a sustainable solution that enables timely access to Pombiliti/Opfolda for eligible Norwegian patients. Pombiliti/Opfolda has been selected as a preferred treatment option in the Netherlands, Denmark and Sweden, and is available in several European countries following positive HTA assessments. While healthcare systems and assessment frameworks differ between countries, these decisions demonstrate BioMarin’s commitment to working with authorities to find pathways to provide access despite the uncertainties inherent in the evidence base for LOPD.

(1) Schoser B, Stewart A, Kanters S, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2017;264(4):621–630. doi:10.1007/s00415-016-8219-8
(2) European Medicines Agency (EMA). Pombiliti (cipaglucosidase alfa): EPAR - Public Assessment Report. EMA/18716/2023. 2023.
(3) Roberts M, Toscano A, Andersen H, et al. Long-term (5-year) efficacy and safety of cipaglucosidase alfa plus miglustat in adults with late-onset Pompe disease treated from PROPEL baseline. Presented at the 31st Annual Congress of the World Muscle Society (WMS); Hiroshima, Japan; 29 September–3 October 2026.