Direktoratet for medisinske produkter

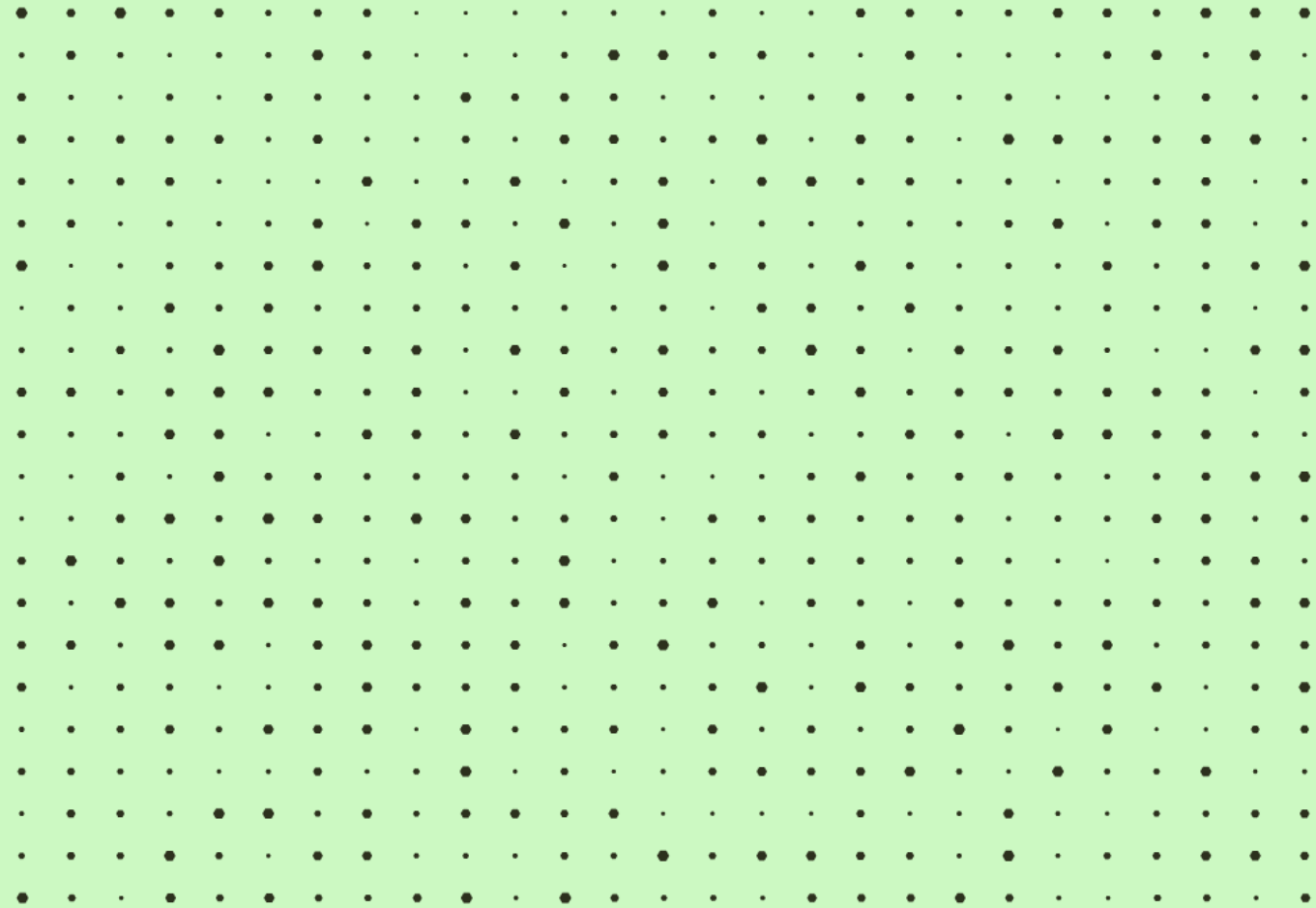
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Alglukosidase alfa (Myozyme)

Til behandling av voksne og pediatriske pasienter med Pompes sykdom

ID2022_064
ID2024_067 (IOPD)

13.11.2026



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

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 Myozyme har en nytte som sannsynligvis overstiger risikoen ved bruk. I metodevurderingen er det nytte og kostnad av Myozyme, 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 legemiddelkostnader og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten knyttet til ny behandling sammenlignet med dagens behandling.

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

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin metodevurdering tar utgangspunkt i tilgjengelig litteratur. To oppnevnte medisinske fageksperter har hjulpet DMP med sentrale avklaringer underveis i metodevurderingen.

Hva er Pompes sykdom?
Myozyme er en enzymerstatningsterapi (ERT) som brukes til behandling av pasienter i alle aldre med Pompes sykdom, både til sent debuterende Pompes sykdom («voksen form» for Pompes sykdom, LOPD) og spebarnsformen (IOPD). Myozyme 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. Myozyme gis som intravenøs infusjon (i en blodåre) annenhver uke. Infusjonen kan gis på sykehus eller hjemme ved hjelp av helsepersonell. Behandling med Myozyme kan være livslang.

Hvor alvorlig er sykdommen?
IOPD, dvs. Pompes sykdom som starter i spebarnsalder, er en svært alvorlig sykdom. Uten behandling med enzymerstatningsterapi dør de fleste med IOPD før de er to år gamle.

Hos pasienter med LOPD utvikles sykdommen over lengre tid, og gjennomsnittlig alder for debut av symptomer er rundt 40 år. Pasientene får gradvis svakere muskler og kan få 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. Pasienter med LOPD lever generelt kortere og har en dårligere livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen i Norge. Studier har vist at uten behandling lever pasienter med LOPD i gjennomsnitt til rundt 60 års alder, men dette varierer mye fra pasient til pasient.

[1] På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Hvem kan få behandling med Myozyme hvis legemidlet innføres i norske sykehus?

Denne metodevurderingen gjelder pasienter med Pompes sykdom i alle aldre. Dette utgjør i overkant av 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 effekt. Det kan også bli satt kriterier for hvem som kan starte behandlingen, og når behandlingen evt. bør avsluttes. Noen barn med alvorlig Pompes sykdom (IOPD) får i dag behandling med Myozyme via en unntaksordning.

Hvordan er nytten av Myozyme undersøkt?

Den generelle nytten av, og risikoen ved, behandling med Myozyme ved Pompes sykdom er undersøkt i kliniske studier. I en studie av pasienter med LOPD ble pasientene tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med Myozyme eller med placebo. Etter 52 uker så man på om det var forskjeller i hvor mange meter pasientene klarte 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. Resultatene viste at pasienter som hadde fått Myozyme klarte å gå ca. 28 meter lenger i løpet av 6 minutter enn de som hadde fått placebo. De fikk også litt bedre lungefunksjon, mens pasienter i placebogruppen fikk litt dårligere lungefunksjon.

Det er også gjort studier av Myozyme gitt til barn med alvorlig Pompes sykdom (IOPD). Disse studiene har sett på pasientenes hjertefunksjon, hvor lenge pasientene overlevde og hvor lenge de kunne klare seg uten pustehjelp. Pasientene levde lenger og klarte seg lenger uten pustehjelp når man sammenlignet med pasienter som ikke var med i studien og ikke fikk behandling.

DMPs vurdering av dokumentasjonen

I dag får de fleste aktuelle voksne pasienter med LOPD i Norge kun støttebehandling slik som fysioterapi og hjelpemidler som rullestol og pustehjelp. Derfor er dette sammenligningsgrunnlaget når vi skal vurdere nytten av Myozyme ved LOPD.

DMP har ikke mottatt dokumentasjon fra legemiddelfirmaet i denne saken. Vurderingen er basert på dokumentasjon fra medisinsk litteratur. For å beregne nytte og kostnader av behandlingen over pasientenes levetid har DMP brukt en beregningsmodell fra en annen metodevurdering ved Pompes sykdom (ID2022_074 Pombiliti i kombinasjon med Opfolda).

Dokumentasjonen viser at Myozyme bremser sykdomsutviklingen ved LOPD. Beregningene som DMP presenterer for hvor mye nytte og kostnader behandlingen medfører er svært usikre. Effekter målt i studiene er usikre fordi det var få studiepasienter, noe som er vanlig ved sjeldne sykdommer som Pompes sykdom. I tillegg var oppfølgingstiden i studiene kort (1,5 år). Derfor vet man ikke hvordan Myozyme 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.

Dokumentasjon fra litteraturen viser også at Myozyme har god effekt ved alvorlig IOPD hos barn, og forsinker sykdommen slik at noen lever betydelig lenger. Effekten varierer fra pasient til pasient, de fleste vil fortsatt ha stort behov for hjelp i hverdagen og en del dør tidlig selv om de får Myozyme. Det er ikke gjort egne beregninger av nytte og kostnader ved IOPD, men det er grunn til å tro at Myozyme i mange tilfeller vil gi større nytte og lavere kostnader ved IOPD enn ved LOPD.

Hva koster behandling med Myozyme?

Det koster om lag 370 000 kroner, inkludert merverdiavgift, for en måneds legemiddelbehandling med Myozyme for en voksen pasient. Behandlingen kan være livslang. Når man beregner totalkostnader for en gjennomsnittlig pasient basert på gjennomsnittlig livslengde, koster behandlingen om lag 69 millioner kroner med full pris (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.

For et barn som er 1 år koster behandlingen om lag 49 000 kroner per måned, og for et barn som er 10 år koster behandlingen om lag 148 000 kroner per måned. Kostnaden varierer fordi dosen må tilpasses hvor mye barnet veier. Noen barn får dobbel eller fire ganger så høy dose, og da blir kostnadene høyere.

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 Myozyme 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 Myozyme 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 i tid som pasienten faktisk lever siden de som har en sykdom sjelden vil ha perfekt livskvalitet.

Pompes sykdom er en alvorlig sykdom. Dokumentasjonen tyder på at voksne pasienter med LOPD som behandles med Myozyme 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 par 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 Myozyme ved LOPD, kan være rundt 12-35 millioner kroner. Beregningene viser at Myozyme kan gi mellom 1,7 og 4,0 «gode leveår» sammenlignet med dagens behandling, det vil si kun støttebehandling.

Hos barn er Pompes sykdom svært alvorlig. Myozyme vil sannsynligvis gi mer nytte, dvs. flere gode leveår ved IOPD enn ved LOPD. Dette fordi uten behandling er symptomene ved IOPD mer alvorlige og livslengden mer forkortet enn ved LOPD.

Hvem avgjør om Myozyme 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.

[2] På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Myozyme (alglukosidase alfa). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av alglukosidase alfa ved Pompes sykdom, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) har vurdert at alglukosidase alfa 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.

Metodevurdering av alglukosidase alfa til både voksne og pediatriske pasienter med Pompes sykdom ble første gang bestilt av Bestillerforum for nye metoder i 2022, men ble avbestilt i 2024 på grunn av manglende innsendt dokumentasjon fra leverandør. Denne metodevurderingen gjøres etter en ny bestilling fra Bestillerforum om en metodevurdering gjennomført av DMP basert på tilgjengelig dokumentasjon istedenfor dokumentasjon fra leverandør. Metodevurderingen dekker ID2022_64 og ID2024_067.

To medisinske fageksperter oppnevnt av de regionale helseforetakene har bidratt med innspill til metodevurderingen. De har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av alglukosidase alfa i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon. Det var ikke rekruttert fageksperter fra Helse Sør-Øst, hvor de fleste pasientene behandles.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_064: En metodevurdering basert på tilgjengelig dokumentasjon gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF. Metodevurderingen dekker også ID2024_067 som gjelder pasienter med den infantile formen av Pompes sykdom.
Legemiddelfirma	Sanofi
Preparat	Myozyme
Virkestoff	Alglukosidase alfa
ATC-kode	A16AB07
Aktuell indikasjon	Alglukosidase alfa er indisert til langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) hos pasienter med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom (syre-a-glukosidasemangel). Alglukosidase alfa er indikert hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre.
Virkningsmekanisme	Alglukosidase alfa er et rekombinant enzym som erstatter det endogene enzymet syre-alfa-glukosidase (GAA) som er fraværende eller svekket ved Pompes sykdom. GAA bryter ned glykogen, og alglukosidase alfa hindrer vevsskade som kan oppstå ved høye nivåer av intracellulært glykogen grunnet manglende nedbryting.
Dosering	Anbefalt dose av alglukosidase er 20 mg/kg kroppsvekt annenhver uke. Administreres som intravenøs infusjon. Hjemmeinfusjon kan vurderes. Langtidsbehandling.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒

Kommentar	Helseøkonomiske beregninger i metodevurderingen baseres på beregninger gjort i en annen metodevurdering: ID2022_074 Cipaglukosidase alfa (Pombiliti) og miglustat (Opfolda) til langsiktig behandling av pasienter 18 år eller eldre med en bekreftet diagnose av sen Pompes sykdom. Cipaglukosidase alfa er også en enzymerstatningsterapi til Pompes sykdom, og den helseøkonomiske analysen var basert på data fra en studie av alglukosidase alfa.

Sykdom

Pompes sykdom	
Om sykdommen	Pompes sykdom er en sjelden arvelig nevromuskulær sykdom. Typiske symptomer er gradvis økende muskelsvikt, gangvansker og pusteproblemer. Sykdommen 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 som debuterer i spebarnsalder (IOPD, infantile onset Pompe disease) til LOPD (late-onset Pompe disease) som oftest debuterer i voksen alder og har en 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 åtte er voksne med sent debuterende Pompes sykdom, og [redacted]er barn. 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) som kan få behandling via enkeltpasientunntak.

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

DMPs vurdering av nytte

Hovedstudiene som lå til grunn for markedsføringsstillatelsen (MT) til alglukosidase alfa i 2006 var to åpne studier uten randomisert kontrollgruppe hos barn med IOPD (infantile-onset Pompe disease) som startet behandling henholdsvis før og etter 6 måneders alder. Effekt og sikkerhet ved LOPD (late-onset Pompe disease) ble undersøkt i den randomiserte placebokontrollerte studien LOTS.

IOPD

I studien hos pasienter som startet behandling før de var 6 måneder gamle deltok 18 pasienter med klassisk IOPD. Etter 52 uker med behandling (20 eller 40 mg alglukosidase alfa/kg annenhver uke) var alle pasientene fortsatt i live. Til sammenligning var kun 1 av 42 pasienter i en ubehandlet historisk kohort i live ved 18 måneders alder. Det ble målt bedring i hjerte- og muskelfunksjon sammenlignet med baseline og normalisering av vekst. I studien hos pasienter som startet behandling mellom 6 måneder og 3,5 år (med ikke-typisk, litt mindre aggressiv form for IOPD) var 16 av 21 pasienter i live etter 52 uker. I en ubehandlet historisk kohort var 5 av 47 pasienter i live ved 2,5 års alder.

Studier identifisert fra litteraturen, inkludert publiserte systematiske litteraturgjennomganger bekrefter at alglukosidase alfa reduserer tid til start med pustehjelp og gir betydelig økt overlevelse sammenlignet med historiske kohorter (1). For effekter på andre utfall slik som psykomotorisk

funksjon, svelgefunksjon og livskvalitet er resultatene mer varierende. Det finnes også dokumentasjon på at tidlig behandlingsstart gir bedre effekt, spesielt ved IOPD hvor sykdomsutvikling og irreversibel muskelskade skjer raskt.

DMP har ikke tilgjengelig noen helseøkonomisk modell for IOPD, og har ikke gjort kvantitative beregninger av nyttegevinst. En uavhengig kostnad-nytteanalyse fra Nederland fra 2014 estimerte at barn med IOPD i gjennomsnitt døde før et halvt års alder uten behandling, mens barn behandlet med alglukosidase alfa i gjennomsnitt levde til 14 års alder (2). Det ble beregnet en nyttegevinst på 6,8 QALY.

LOPD
I LOTS-studien ble 90 pasienter med LOPD randomisert til behandling med 20 mg alglukosidase alfa/kg (n=60) eller placebo (n=30) annenhver uke i 78 uker. Pasientene var i alderen 10 til 70 år (median 44 år), og ingen hadde tidligere fått behandling med ERT, i likhet med de fleste norske pasientene. Koprimære endepunkter i studien var 6MWD (6-minutters gangtest) og FVC (forsert vitalkapasitet). Etter 78 uker økte 6MWD med i gjennomsnitt 25,13 meter (95 % KI: 10,07 til 40,19) hos pasienter som fikk alglukosidase alfa, og ble redusert med i gjennomsnitt -2,99 meter (95 % KI: −24,16 til 18,18) hos pasienter som fikk placebo, noe som tilsvarer en statistisk signifikant forskjell på 28 meter (p = 0,03). FVC (% av predikert verdi for frisk person) økte med 1,20 % (95 % KI: −0,16 til 2,57) hos pasienter som fikk alglukosidase alfa og falt med 2,2 % (95 % KI: −4,12 til −0,28) hos pasienter i placebogruppen (statistisk signifikant forskjell med p=0,006).

I metodevurderingen av cipaglukosidase alfa/miglustat hos voksne med LOPD (ID2022_074), som DMP nylig har fullført, ble relativ effekt fra LOTS benyttet som proxy for effekt mellom cipaglukosidase alfa/miglustat og BSC i den helseøkonomiske analysen. Resultatene anses derfor å være overførbare til vurdering av voksne pasienter med LOPD i denne metodevurderingen. I DMPs analyser ble det estimert at LOPD pasienter som behandles med ERT i gjennomsnitt kan få mellom 1,7 og 4,0 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med BSC. Resultatene er svært usikre.

En uavhengig 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).

Oppsummering
IOPD er en svært alvorlig sykdom som uten behandling medfører tidlig død. Alglukosidase alfa bremser sykdomsutviklingen, og gir betydelig økt overlevelse de første leveårene. Med ERT-behandling lever enkelte pasienter nå opp til 20-års alder, og muligens lenger, mens forventet levetid ved ubehandlet IOPD oftest er under to år. Klassisk IOPD er imidlertid fortsatt forbundet med betydelig mortalitet og morbiditet, også med ERT-behandling, og det er stor individuell variasjon i sykdomsforløp og livslengde. ERT-behandling har medført et helt nytt klinisk bilde av sykdommen, med behov for oppfølging og behandling av nye kliniske følgetilstander.

Ved LOPD er den dokumenterte effekten derimot moderat. Alglukosidase alfa gjør at sykdomsutviklingen går saktere, men det er stor variasjon i effekt mellom individuelle pasienter, og varigheten av effekten er svært usikker. De rekrutterte medisinske fagekspertene anser at effekten ved LOPD vist i LOTS-studien er klinisk relevant, da selv relativt moderat effekt kan ha betydning på sikt i en progredierende sykdom. Langsommere muskel- og lungefunksjonstap har stor betydning for pasienten og kan utsette behov for hjelpemidler som rullestol og pustehjelp og avhengighet av hjelp fra andre. Psykisk kan det ha stor betydning å få behandling, da det ellers er en stor belastning å leve med en sykdom som stadig forverres. Behandling kan også medføre redusert dødelighet,

hovedsakelig som følge av lavere risiko for respirasjonssvikt som er hyppigste dødsårsak hos voksne pasienter med LOPD.

Bivirkninger av alglukosidase alfa er som regel milde og mulige å behandle. Infusjonsrelaterte reaksjoner er blant de vanligste bivirkningene. Dannelse av autoantistoffer er vanlig, men oftest i lave mengder. Hos såkalte CRIM-negative IOPD-pasienter (se kapittel 3.4.4) er autoantistoffer et hyppigere problem, men kan oftest forhindres ved hjelp av immuntoleranseinduksjon. Alglukosidase alfa må gis som intravenøs infusjon som tar noen timer annenhver uke på sykehus eller hjemme.

DMPs vurdering av ressursbruk

Alglukosidase alfa doseres etter vekt. Anbefalt dose i preparatomtalen er 20 mg/kg annenhver uke. Legemiddelkostnaden vil derfor variere med pasientens vekt.

IOPD

For et barn på 10 kg (ca. 1 år) er kostnaden 40 000 NOK per måned og 474 000 NOK per år, basert på maksimal AUP uten mva. For et barn på 30 kg (ca. 10 år) er kostnaden 119 000 NOK per måned og 1 423 000 NOK per år. Dersom dosen økes til opptil fire ganger dosen som er angitt i preparatomtalen, som kan være aktuelt i noen tilfeller ved manglende effekt, blir legemiddelkostnadene opptil fire ganger så høye.

En uavhengig kostnad-nytteanalyse gjort i Nederland i 2014 (2), hvor ERT ble sammenlignet med BSC ved IOPD, konkluderte med at kostnad per QALY var betydelig høyere enn nivåer som normalt aksepteres, til tross for en høy nyttegevinst på 6,8 QALY. Svært høy IKER for IOPD har også blitt beregnet for andre land ifølge en systematisk gjennomgang av helseøkonomiske studier (5).

LOPD

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med alglukosidase alfa ved LOPD hos voksne er om lag 296 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Totalkostnaden for et års behandling er omtrent 3,6 millioner NOK. Beregningen legger til grunn en gjennomsnittlig pasientvekt på 75 kg.

I den helseøkonomiske modellen i metodevurderingen av cipaglukosidase alfa/miglustat er det også inkludert kostnader til intravenøs administrasjon av legemiddelet annenhver uke, oppfølging i helsetjenesten samt til motoriske og respiratoriske hjelpemidler som er særlig aktuelt sent i sykdomsforløpet. Basert på modellen ble det beregnet en gjennomsnittlig totalkostnad på ca. 69 millioner NOK per pasient (diskontert) for alglukosidase alfa, som er 48 – 57 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med BSC.

Ved bruk at den helseøkonomiske modellen i metodevurderingen av cipaglukosidase alfa/miglustat blir merkostnad for alglukosidase alfa sammenlignet med BSC ved behandling av voksne pasienter med LOPD:

12-35 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
46-108 millioner NOK per vunnet leveår (LY)

Resultatene er som beskrevet i metodevurdering av cipaglukosidase alfa/miglustat svært usikre og kan også ligge utenfor disse intervallene. 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.

LOPD

LOPD er en alvorlig sykdom som innebærer gjennomsnittlig redusert livslengde, selv om dette varierer betydelig fra pasient til pasient. 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 (6).

I metodevurderingen av cipaglukosidase alfa/miglustat ble det estimert at voksne med LOPD behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 23 – 26 QALY. Estimatet ble vurdert som svært usikkert på grunn av betydelig usikkerhet knyttet til sykdomsprogresjon, overlevelse og livskvalitet. Det ble vurdert som mer sannsynlig at reell APT er lavere enn høyere enn estimatet.

IOPD

Barn med IOPD som ikke får behandling vil oftest dø før 2 års alder. Hos 168 barn med IOPD ble det rapportert overlevelse på kun 12 % ved 18 måneders alder (7). Dvs. at IOPD er en diagnose med svært høy alvorlighet.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger

LOPD

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk alglukosidase alfa ved behandling av LOPD vil være om lag 31 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at syv voksne pasienter med LOPD vil behandles med alglukosidase alfa 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.

IOPD

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk alglukosidase alfa ved IOPD i det femte budsjettåret vil være henholdsvis [redacted] millioner basert på [redacted] pasienter i år 5 med antatt gjennomsnittsvekt på 10 kg (ca. 1 år) og 30 kg (ca. 10 år). Ved opptil fire ganger så høy dosering, som kan være aktuelt ved manglende effekt, blir disse tallene [redacted] millioner NOK. Antall pasienter med IOPD som vil motta behandling og pasientvekt er svært usikkert.

DMPs vurdering av usikkerhet

Relativ effekt

For LOPD ble det vist moderat effekt av alglukosidase alfa sammenlignet med BSC på 6MWD og FVC i en randomisert kontrollert studie. Studien er imidlertid relativt liten, og av kort varighet. Det er særlig langtidseffekten av ERT som er usikker, og hvor det mangler randomisert evidens. Det foreligger data fra sykdomsregistre over en lengre tidshorisont enn den randomiserte studien som tyder på størst effekt på 6MWD i starten og at effekten avtar etter 2-3 år. Man har også lite dokumentasjon på langtids sykdomsforløp hos pasienter som bare har fått BSC. Nyttegevinsten ved bruk av alglukosidase alfa i løpet av et livsløp er derfor svært usikker, og vil variere betydelig mellom individuelle pasienter.

For IOPD foreligger det ikke randomisert evidens hvor alglukosidase alfa er sammenlignet med BSC, noe som ikke kan forventes ved en sjelden og alvorlig sykdom hvor det ikke er etisk forsvarlig å ikke gi behandling. Langtidseffekt fra observasjonsstudier med få pasienter gir usikre resultater på grunn av store individuelle forskjeller i sykdommens fenotype og alvorlighetsgrad, i tillegg til at det har skjedd endringer i behandlingspraksis over tid slik som innføring av immuntoleranseinduksjon ved autoantistoffer.

Grunnet kort livslengde uten behandling blir usikkerhet rundt langtidseffekt av alglukosidase alfa lavere. Selv om effektestimatene er usikre er det ikke tvil om at alglukosidase alfa har betydelig effekt hos barn med IOPD og gir betydelig overlevelsesgevinst ved å bremse sykdomsutviklingen.

Kostnadseffektivitet
For LOPD presenterer DMP resultater på kostnadseffektivitet ved bruk av den helseøkonomiske modellen fra metodevurderingen av cipaglukosidase alfa/miglustat. Det ble der vurdert at evidensgrunnlaget var forbudet med større usikkerhet enn det DMP vanligvis godtar ved helseøkonomiske beregninger, og at resultatene derfor må tolkes med varsomhet. Resultatene fra hovedanalysen ble presentert som et intervall basert på ulike antakelser om relativ langtidseffekt. Relativ langtidseffekt var basert på mortalitetsdata, og ble vurdert som den viktigste kilden til usikkerhet i analysene. Til tross for usikkerhet i estimatet for kostnadseffektivitet som presenteres ved hjelp av modellen, er det ikke tvil om at det presenterte estimatet for alglukosidase alfa er betydelig høyere enn kostnadseffektive nivåer.

Fra litteraturen har DMP identifisert kostnad-nytteanalyser av ERT ved LOPD utført i andre land. DMP har ikke vurdert om forutsetningene for disse analysene er representative for norske forhold, men resultatene viser lignende nyttegevinst av ERT som i DMPs analyser. Beregninger fra blant annet Nederland (3) og Storbritannia (4) viser også høy IKER. Sistnevnte analyse oppsummerte at gevinster av ERT inkluderte bedret funksjonsevne og redusert sykdomsutvikling, som resulterte i både økt livskvalitet og forlenget overlevelse. Bremsingen i sykdomsutvikling medførte besparelser i kostnader til støttebehandling. Legemiddelkostnadene var imidlertid langt høyere enn disse besparelsene.

DMP har funnet få nyere analyser av kostnadseffektivitet av ERT ved IOPD. En kostnadseffektivitetsanalyse fra Nederland fra 2014 fant at til tross for stor nyttegevinst på nesten 7 QALY, var IKER betydelig høyere enn normalt akseptert nivåer på grunn av høy legemiddelkostnad. DMP har ikke validert om resultatene er overførbare til norske forhold.

Barn med LOPD
I metodevurderingen har DMP hovedsakelig vurdert barn med klassisk IOPD som debuterer tidlig, og voksne med LOPD. Noen pasienter har en sykdom som ikke klart tilhører en av disse gruppene, det kan enten være barn med mindre alvorlig IOPD som debuterer senere eller LOPD som debuterer tidlig, dvs. i barne- eller ungdomsårene. Disse er ikke vurdert separat i metodevurderingen. DMP har fått opplyst at det trolig er [redacted] norske barn med diagnosen Pompes sykdom idag, Disse kan ha enten IOPD eller LOPD. Hos barn med LOPD vil sykdommen ha en alvorlighet som ligger mellom IOPD og voksne med LOPD.

Dosering og legemiddelkostnader
Anbefalt dosering av alglukosidase alfa er 20 mg/kg kroppsvekt annenhver uke. Hos barn gis i noen tilfeller økt dose og evt. også kortere doseringsintervaller ved manglende effekt ifølge internasjonal litteratur, dvs. opptil 40 mg/kg ukentlig (4 ganger så høy dose). Dette har også vært gitt i Norge ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene. Det er usikkert hvor ofte dette er aktuelt, men det vil ha stor betydning for legemiddelkostnaden. De rekrutterte medisinske fagekspertene er ikke kjent med om dette også kan være aktuelt for voksne pasienter, men det er uansett mindre aktuelt hos voksne.

Vektbasert dosering medfører også at legemiddelkostnadene vil variere betydelig med barnas alder. Aldersfordeling av barn med IOPD er ikke kjent, hverken dagens fordeling eller framover i tid. DMP har derfor presentert ulike scenarier for legemiddelkostnad per pasient og budsjettkonsekvenser ved ulik antatt gjennomsnittlig pasientvekt. Legemiddelkostnader for barn vil i gjennomsnitt uansett trolig være lavere enn for voksne pga. lavere vekt og evt. kortere behandlingstid. Barn med LOPD vil trolig i

gjennomsnitt behandles i lengre tid og ved høyere alder (vekt) enn barn med IOPD, slik at kostnadene potensielt kan bli høyere.

Det er usikkert hvor mange pasienter med Pompes sykdom i Norge som vil være aktuelle for behandling med ERT nå og på sikt, inkludert fordelingen mellom barn og voksne og mellom barn med IOPD og LOPD.

Behandlingskriterier
Ved evt. innføring av metoden kan det være aktuelt å definere start- og stoppkriterier for behandling med alglukosidase alfa, og evt. også opprette en nasjonal faggruppe som følger opp kriteriene og sikrer likebehandling, som foreslått i faglig innspill til Pombiliti/Opfolda til voksne med LOPD 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.

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.

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 ordningen. Alle de tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt. DMP vurderer at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt og at kriterium 2 om svært alvorlig sykdom er oppfylt for IOPD, men trolig ikke oppfylt for voksne med LOPD. Kriterium 3 om stor forventet nytte er oppfylt for IOPD og kan være oppfylt for voksne med LOPD, men det er svært usikkert.

Innholdsfortegnelse

Forord **2**

Forenklet oppsummering **4**

Sammendrag **7**

Metode 7

Sykdom 8

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 8

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 Pompes sykdom 22

1.2.1 Alvorlighet 23

1.3 Behandling av Pompes sykdom i norsk klinisk praksis 23

1.4 Forventet plassering av alglukosidase alfa i behandlingsalgoritmen 24

2. Klinisk evidensgrunnlag **25**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier 25

2.2 Oversikt over relevante studier 25

3. PICO **28**

3.1 Pasientpopulasjon 28

3.1.1 Klinisk dokumentasjon 28

3.1.2 Norsk klinisk praksis 30

3.1.3 DMPs vurdering 30

3.2 Intervensjon 31

3.2.1 Dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 31

3.2.2 DMPs vurdering 32

3.3 Komparator 33

3.3.1 Dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 33

3.3.2 DMPs vurdering 33

3.4 Kliniske utfallsmål 33

3.4.1 Relativ effekt ved LOPD 33

3.4.2 Effekt ved IOPD 35

3.4.3 DMPs vurdering 36

3.4.4 Uønskede medisinske hendelser 37
3.4.5 Livskvalitet 38
3.5 Ressursbruk og kostnader 39
3.5.1 Legemiddelkostnader for intervensjon 39
3.5.2 Administrasjonskostnader 39
4. Resultater fra helseøkonomiske analyser 41
4.1 Resultater fra kostnad-nytte-analyse for LOPD hos voksne 41
4.2 Helseøkonomiske analyser fra litteraturen 43
4.3 Vurdering av veiledende kriterier for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand 44
5. Budsjettberegninger 46
5.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Myozyme ved Pompes sykdom i Norge 46
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient 47
5.3 Budsjettkonsekvenser 48
5.3.1 Budsjettkonsekvenser LOPD 48
5.3.2 Budsjettkonsekvenser IOPD 48
Referanser 50
Vedlegg X: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget 52
Vedlegg X: Kommentarer fra produsent 53

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder 21
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen 21
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen, LOTS (voksne og barn fra 8 år) 25
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen, ALGLU01602 (barn opptil 6 mnd) 26
Tabell 5. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen, ALGLU01702 (barn 6 mnd-3,5 år) 26
Tabell 6. Baseline pasientkarakteristika fra LOTS-studien (Clinical Trials.gov, NCT00158600) 28
Tabell 7. Pasientkarakteristika i studie AGLU1702 (basert på Tabell 1 fra (15)) 29
Tabell 8. Karakteristikker ved intervensjon (preparatomtale (17)) 31
Tabell 9. Gjennomsnittlig 6MWD ved baseline og studieslutt i LOTS 34
Tabell 10. Gjennomsnittlig FVC ved baseline og studieslutt i LOTS. 34
Tabell 11. Legemiddelkostnader for alglukosidase alfa for voksen pasient (75 kg). Priser med maksimal AUP uten mva. 39
Tabell 12. Legemiddelkostnad for alglukosidase alfa for barn ved ulike aldere. Priser med maksimal AUP uten mva. Basert på opplysninger om Myozyme fra Tabell 11. 39
Tabell 13. Totale kostnader, leveår og QALY ved behandling med alglukosidase alfa i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 41
Tabell 14. Kostnad-nytteanalyser av ERT versus BSC ved Pompes sykdom fra litteraturen 43
Tabell 15. Antall voksne pasienter med LOPD de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. 46
Tabell 16. Antall pediatriske pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. 47
Tabell 17. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient med LOPD, per år etter behandlingsoppstart, for Myozyme og BSC. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert. 47
Tabell 18. Årlige legemiddelutgifter for Myozyme per pasient med IOPD ved ulik alder (vekt). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert. 47
Tabell 19. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Myozyme til behandling av LOPD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 48
Tabell 20. Forventet budsjettvirkning av Myozyme til behandling av LOPD på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett og helse- og omsorgstjenesten samlet (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 48
Tabell 21. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Myozyme til behandling av IOPD forutsatt **gjennomsnittlig pasientvekt på 10 kg** (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 49
Tabell 22. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Myozyme til behandling av IOPD forutsatt **gjennomsnittlig pasientvekt på 30 kg** (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 49
Tabell 23. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Myozyme til behandling av IOPD forutsatt **gjennomsnittlig pasientvekt på 60 kg** (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 49

Liste over figurer

Figur 1. IKER ved ulike progresjonshastigheter for BSC vs. cipaglukosidase alfa/miglustat. 42
Figur 2. Absolutt prognosetap (APT) gitt relativ progresjonshastighet til BSC 42

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for legemiddelet	29-03-2006
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	09-02-2026
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	12-05-2026
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	02-06-2026
Rapport ferdigstilt	13-11-2026
Total tid hos DMP[3]	185 dager
Herunder:	
Tid hos legemiddelfirma	7 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[4]	**178 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 til gjennomlesing av 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
Hans Kristian Langsetmo	St. Olavs hospital
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	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 alglukosidase alfa 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 tilgjengelig dokumentasjon, dvs. ikke dokumentasjon innsendt av leverandør.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Alglukosidase alfa (Myozyme)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Myozyme er indisert til langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) hos pasienter med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom (syre-a-glukosidasemangel). Myozyme er indikert hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre.
Andre godkjente indikasjoner	Ingen
Virkningsmekanisme	Enzymerstatningsbehandling. Alglukosidase alfa er et rekombinant enzym som erstatter det endogene enzymet syre-alfa-glukosidase (GAA) som er fraværende eller svekket ved Pompes sykdom. GAA bryter ned glykogen, og alglukosidase alfa hindrer vevsskade som kan oppstå ved høye nivåer av intracellulært glykogen grunnet manglende nedbryting.
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt dose av alglukosidase alfa er 20 mg/kg kroppsvekt annenhver uke for pasienter i alle aldre. Administreres som intravenøs infusjon. Hjemmeinfusjon kan vurderes. Langtidsbehandling.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingene og rammen for metodevurderingen. Metoden fikk markedsføringstillatelse 29. mars 2006 og var da et nytt virkestoff. Bestillingene er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestillinger	ID2022_064: En metodevurdering basert på tilgjengelig dokumentasjon gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF. Metodevurderingen dekker også bestilling ID2024_067 som gjelder pasienter med den infantile formen av Pompes sykdom.	
Analysetype(r)	Kostnad-nytteanalyse for LOPD. Budsjettkonsekvensanalyse for både IOPD og LOPD.	
PICO		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.1
Intervensjon	Alglukosidase alfa	3.2

Komparator	BSC (standard støttebehandling)	3.3
Utfallsmål	6MWD (6-minute walk distance), sittende FVC (forced vital capacity), overlevelse, EQ-5D (QALYs), ressursbruk	3.4, 3.5

Metodevurderingen av alglukosidase alfa skal i henhold til bestillingen baseres på tilgjengelig dokumentasjon og ikke innsendt dokumentasjon fra leverandør.

DMP vurderer relativ effekt av alglukosidase alfa og gjør kostnad-nytteanalyser basert på tilgjengelig dokumentasjon og metodevurderingen av cipaglukosidase alfa/miglustat (ID2022_074) til voksne med LOPD, for å vurdere prioriteringskriteriene for alglukosidase alfa til behandling av Pompes sykdom.

1.2 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 enten delvis funksjonelt eller fraværende syre-α-glukosidaseenzym.

Sykdommens forløp, alvorlighetsgrad og symptomer varierer betydelig mellom individuelle pasienter. Fraværende eller minimal enzymaktivitet gir alvorligere 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 disease). De mest fremtredende symptomene er kardiomyopati og generell uttalt muskelsvakhet. Andre symptomer er pustevansker, spise- og svelgevansker, hørselsnedsettelse og bremset motorisk utvikling. Ved sent debuterende Pompes sykdom (LOPD, late-onset Pompe disease) finnes mer restenzymaktivitet og hjertet er i mindre grad affektert. Man ser en gradvis svekkelse av muskulatur, typisk muskulatur i bein, hofter, skuldre og pustemuskulatur. De fleste pasientene blir på sikt avhengig av hjelpemidler slik som rullestol og respirasjonsstøtte. I brukerinnspill fra Foreningen for muskelsyke til metodevurderingen av cipaglukosidase alfa/miglustat (ID2022_074) til voksne med Pompes sykdom, beskrives det at pasientene opplever at sykdommen rammer både fysisk, psykisk og sosialt, og gradvis gjør livet mindre fritt og preget av sykdom.

Ved LOPD debuterer symptomene oftest i voksen alder (median 38 år i en studie (6)), men kan også starte i barne-/ungdomsalder. I gjennomsnitt har pasienter med LOPD redusert levealder sammenlignet med den generelle befolkningen.

En del pasienter har sykdom som ikke klart kan klassifiseres som enten IOPD eller LOPD. IOPD som starter etter 12 måneders alder, og er litt mindre alvorlig enn typiske tilfeller av IOPD kalles ofte atypisk IOPD. Ved debut i barne- og ungdomsårene kalles ofte sykdommen juvenil LOPD.

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 (8), mens IOPD er mer sjelden. Dette tilsier 100-200 pasienter med LOPD i Norge. Det er trolig generelt lavere prevalens i nordiske land (9). Ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene kjenner man til i overkant av 10 pasienter i Norge i dag som har diagnosen Pompes sykdom.

1.2.1 Alvorlighet

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.

LOPD
Livskvaliteten hos pasienter som lever med Pompes sykdom kan være betydelig påvirket på grunn av problemer med pust og motorikk og behov for hjelpemidler, som begrenser daglige aktiviteter. I metodevurdering av cipaglukosidase alfa/miglustat (ID2022_074) ble det beregnet et absolutt prognosetap (APT) på 23-26 QALY for voksne pasienter med LOPD. Dette tallet var basert på en rekke usikre antakelser, men basert på tall fra litteraturen på overlevelse ble det vurdert at APT trolig ikke er høyere. Pasientgruppen er imidlertid svært heterogen med hensyn til både alder ved diagnose og alvorlighetsgraden av sykdomsforløpet. Forventet APT vil derfor variere fra pasient til pasient.

IOPD
Hos barn med IOPD er alvorligheten betydelig høyere enn for LOPD. Ubehandlet IOPD utvikler seg typisk raskt og levetiden er oftest under to år. Hos 168 pasienter som fikk IOPD før 1 års alder var median alder ved død 9 måneder og overlevelse ved 12 og 18 måneder var henholdsvis 26 og 12 % ifølge en studie publisert i 2006, dvs. før ERT var tilgjengelig (7). Livskvaliteten kan være betydelig redusert ved IOPD, hos både pasient og pårørende, på grunn av pusteproblemer, motoriske begrensninger, spise- og svelgeproblemer hos pasienten og behov for omfattende hjelp og oppfølging fra pårørende.

1.3 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 (10).

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. Voksne pasienter følges generelt opp av nevrolog én gang i året, i tillegg til oppfølging hos lungelege. Relevante tester ved oppfølging av voksne pasienter 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. Barn med IOPD vil ha behov for fysioterapi og tverrfaglig oppfølging. Observasjoner og testing av funksjonelle bevegelser og muskulatur gjøres for å optimalisere tiltak og tilrettelegging i hverdagen (11).

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

Av disse er det kun alglukosidase alfa som har godkjent indikasjon til barn.

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 legemiddelet ble overført til RHF-ene i 2019, har fortsatt tilgang til alglukosidase alfa. Nye metoder har også åpnet for at barn med IOPD kan innvilges enkeltpasientunntak for alglukosidase alfa.

Det er tidligere bestilt metodevurderinger av alle tre ERT; avalglukosidase alfa (ID2021_043), cipaglukosidase alfa/miglustat (ID2022_074) og alglukosidase alfa (ID2022_064 og ID2024_67 til IOPD), men de har alle blitt besluttet ikke innført basert på høy pris og manglende innsending av dokumentasjon fra leverandør. Både alglukosidase alfa og cipaglukosidase alfa/miglustat vurderes nå på nytt, og vurderingen av alglukosidase alfa inkluderer også bestillingen hos barn med IOPD (ID2024_067).

Det finnes retningslinjer for bruk av enzymerstatningsterapi ved Pompes sykdom fra The European Pompe consortium (EPOC) fra 2024 (12).

1.4 Forventet plassering av alglukosidase alfa i behandlingsalgoritmen

Siden ERT hittil ikke er innført til rutinemessig bruk i Norge, er det BSC som utgjør dagens standardbehandling ved Pompes sykdom og som alglukosidase alfa 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.

Cipaglukosidase alfa/miglustat, som er til vurdering til voksne pasienter med LOPD i Nye Metoder parallelt med alglukosidase alfa, vurderes til de samme voksne pasientene som er aktuelle for alglukosidase alfa.

Etter det DMP har kjennskap til er det trolig [redacted] pasienter som allerede behandles med alglukosidase alfa via individuell stønad innvilget før 2019 eller enkeltpasientunntak.

DMPs konklusjon om komparator
Standard støttebehandling (BSC) er relevant komparator for metodevurderingen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

DMP har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser etter effekt og sikkerhet av alglukosidase alfa ved Pompes sykdom med RCT-filter, og etter helseøkonomiske evalueringer av alglukosidase alfa og ERT med et NHS EED-filter. Litteratursøkene ble utført i september 2026. Det ble identifisert 200 artikler i søket etter helseøkonomiske kilder og 257 artikler etter kilder på effektdata.

Det ble ikke identifisert relevante randomiserte studier av alglukosidase alfa utover studiene som ligger til grunn for MT til alglukosidase alfa. Hovedstudiene som lå til grunn for MTen er presentert under. Det ble identifisert oversiktsartikler og metaanalyser og andre relevante artikler i søket. Relevant informasjon er presentert og benyttet i DMPs vurderinger for å belyse prioriteringskriteriene i metodevurderingen og referert til under aktuelle kapitler.

2.2 Oversikt over relevante studier

EMA har vurdert at alglukosidase alfa har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for behandling av Pompes sykdom (syre-a-glukosidasemangel) hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre.

Hovedstudiene som lå til grunn for EMA sin godkjenning av alglukosidase alfa til Pompes sykdom var AGLU01602 (barn opptil 6 mnd) og AGLU01702 (barn 6 mnd-3,5 år) og LOTS (barn fra 8 år og voksne). Studiene er oppsummert i tabellen under.

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen, LOTS (voksne og barn fra 8 år)

LOTS (Late-Onset Treatment Study, AGLU02704) (13)	
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 (<300 m/≥300 m) og sittende FVC (<55 %/≥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-skår for bein og armer, maksimalt inspiratorisk trykk, maksimalt ekspiratorisk trykk, SF-36
Observasjonstid	78 uker (utført september 2005-september 2007)
Datakutt	Fullført

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen, ALGLU01602 (barn opptil 6 mnd)

AGLU01602 (preparatomtale) (14)	
Studie ID	NCT00059280
Design	Randomisert, åpen, historisk kontrollert
Studielokasjon	USA, Frankrike, Israel, Taiwan og Storbritannia
Populasjon	N = 18 (+ 42 pasienter fra historisk retrospektiv studie) Pasientene kunne være maksimalt 6 måneder ved behandlingsstart, og ikke ha behov for ventilasjonsstøtte
Intervensjon	20 mg/kg eller 40 mg/kg alglukosidase alfa i.v. annenhver uke i 52 uker
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Andelen pasienter i live og uten invasiv ventilasjonsstøtte
Andre endepunkter	Sikkerhet, farmakologiske parametere, doseeffekt
Observasjonstid	52 uker. Pasientene kunne fortsette behandling i en oppfølgingsstudie i opptil totalt 150 uker
Datakutt	Studien er avsluttet (utført 2003-2005)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Tabell 5. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen, ALGLU01702 (barn 6 mnd-3,5 år)

AGLU01702 (preparatomtale) (15)	
Studie ID	NCT00053573
Design	Åpen, historisk kontrollert
Studielokasjon	USA, Frankrike, Israel og Storbriannia
Populasjon	N = 21 Pasientene hadde hovedsakelig IOPD og var mellom 6 måneder og 3,5 år ved behandlingsstart
Intervensjon	20 mg/kg alglukosidase alfa i.v. annenhver uke i 52 uker. 8 av pasientene fikk 40 mg/kg etter minst 26 uker med behandling.

Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Andelen pasienter i live
Andre endepunkter	Sikkerhet, farmakologiske parametere
Observasjonstid	Pasientene kunne fortsette behandling etter 52 uker og fikk behandling i opptil 168 uker (median 121 uker)
Datakutt	Studien er avsluttet (utført 2003-2006)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

DMPs vurdering

Studien LOTS ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til alglukosidase alfa hos voksne, og er en randomisert fase III-studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. Studien LOTS er brukt som proxy for relativ effekt mellom cipaglukosidase alfa/miglustat og BSC i en kostnad-nytteanalyse i metodevurderingen av cipaglukosidase alfa/miglustat (ID2022_074). DMP vil derfor se hen til denne metodevurderingen for å vurdere kostnadseffektivitet av alglukosidase alfa.

For pasienter med IOPD ble det ikke identifisert randomiserte kontrollerte studier versus BSC. På grunn av lite pasientgrunnlag og svært alvorlig sykdom hos barn, er det praktisk og etisk vanskelig å gjennomføre slike studier. For pediatriske pasienter belyser DMP prioriteringskriteriene kvalitativt ved hjelp av blant annet studiene AGLU01602 og AGLU01702 som lå til grunn for MT for alglukosidase alfa.

Studienes overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3. PICO

3.1 Pasientpopulasjon

3.1.1 Klinisk dokumentasjon

LOPD

Baseline pasientkarakteristika for pasientpopulasjonen i LOTS er presentert i Tabell 6.

Tabell 6. 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 44 år i LOTS. Barn ned til 8 år kunne inkluderes i studien, og 10 år var alder til yngste pasient som ble rekruttert. Omtrent like mange kvinner og menn var inkludert. Gjennomsnittlig 6MWD ved studiestart var 327 meter, mens % av forventet FVC var 54 %.

IOPD

Studie AGLU01602 (16)

Studien ble utført ved tre sentre i USA, samt ett i henholdsvis Storbritannia, Frankrike, Israel og Taiwan, hos spebarn som var ≤ 6 måneder ved behandlingsstart. Av de 18 studiepasientene var 61 % gutter. Median (min-maks) alder til studiepasientene var:

- 1,0 måned (0,0 – 5,4) ved første symptomer
- 4,3 måneder (0,2 – 6,8) ved diagnose
- 5,3 måneder (1,2 – 6,1) ved første infusjon

Studie AGLU01702 (15)

Studien ble utført ved 3 sentre i USA samt ett i Storbritannia, Frankrike og Israel, hos barn som var i alderen mellom 6 og 36 måneder ved inklusjon. Pasientkarakteristika for de 21 studiepasientene samt for pasientene i den historiske kontrollkohorten er vist i Tabell 7. Det var omtrent lik kjønnsfordeling blant studiepasientene. 71 % var av hvit avstamming og 34 % av pasientene var avhengig av pustestøtte ved baseline. Gjennomsnittsalder ved diagnose var 8,8 måneder (fra 1,5 til 22,6). Senere diagnose enn pasientene i AGLU01602 indikerer at de i gjennomsnitt hadde noe mindre alvorlig sykdom. Pasientene i kontrollkohorten hadde litt tidligere symptomdebut enn i intervensjonsgruppen, dvs. at de kanskje hadde litt mer alvorlig sykdom.

Tabell 7. Pasientkarakteristika i studie AGLU1702 (basert på Tabell 1 fra (15))

Characteristics	Alglukosidase alfa (N = 21)	Untreated reference cohort (for survival analysis only) (N = 86)
Gender, n (%)		
Male	10 (48%)	36 (42%)
Female	11 (52%)	50 (58%)
Race, n (%)		
White	15 (71%)	40 (47%)
Black	2 (10%)	12 (14%)
Hispanic	0	1 (1%)
Asian	3 (14%)	28 (33%)
Other/unknown	1 (5%)	5 (6%)
Age at first symptoms, months*		
Mean ± SD	3.9 ± 2.8	3.1 ± 2.75
Median (min, max)	3.0 (0.0, 12.6)	3.0 (0.0, 12.0)
Age at diagnosis, months		
Mean ± SD	8.8 ± 5.4	5.8 ± 3.81
Median (min, max)	6.8 (1.5, 22.6)	5.7 (−5.1, 22.7)

Age at first infusion, months[a]		
Mean ± SD	15.7 ± 11.0	-
Median (min, max)	13.0 (3.7, 43.1)	-
Age at death, months*		
Median (min, max)		9.8 (5.9, 47.9)
95% CI		8.6–10.8
Ventilator support baseline (first infusion)		
Invasive ventilation	5 (24%)	
Noninvasive ventilation	2 (10%)	
No ventilator support	14 (67%)	

** Ages are not adjusted for gestational age at birth*

3.1.2 Norsk klinisk praksis

LOPD
Det er vanskelig å anslå gjennomsnittsverdier for karakteristika for den norske populasjonen på grunn av det lave antallet norske pasienter. Det er ikke rekruttert medisinske fageksperter fra Helse Sør-Øst, hvor de fleste pasientene i Norge behandles. De fleste voksne pasientene som i dag er aktuelle for behandling med ERT er antakelig i 50-årene. De rekrutterte medisinske fagekspertene kjenner ikke til 6MWD og FVC-verdiene hos den norske pasientpopulasjonen, men tenker at verdiene hos studiepasientene i LOTS kan være representative. De tenker imidlertid at FVC på 50 % som i LOTS trolig er noe lavere lungefunksjon 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 populasjon kan legges til grunn, dvs. 75 kg. Ifølge fagekspertene er det kun én av de norske voksne pasientene som i dag får ERT-behandling med alglukosidase alfa, dvs. at de fleste er ERT-naive slik som i LOTS-studien.

Det antas at det i likhet med populasjonen i LOTS-studien kan være noen få barn med LOPD i Norge, selv om de fleste pasienter med LOPD har sykdomsdebut i voksen alder.

IOPD
Det er få pediatriske pasienter med Pompes sykdom i Norge, og derfor lite grunnlag for generelle antakelser om pasientpopulasjonen. De rekrutterte medisinske fagekspertene antar at det muligens er [redacted] barn (med LOPD eller IOPD) som allerede behandles med alglukosidase alfa i dag, via enkeltpasientunntak for pasienter med IOPD (i henhold til ID2024_067).

3.1.3 DMPs vurdering

DMP har lite informasjon om den norske pasientpopulasjonen, som også består av få pasienter. Det er derfor vanskelig å vurdere om studiepasientene er representative. De rekrutterte medisinske fagekspertene tenker at det er ikke spesielle grunner til å tro at pasientene i LOTS skiller seg betydelig fra forventet norsk populasjon med LOPD. For IOPD er det vanskelig å gjøre antakelser grunnet svært få pasienter.

3.2 Intervensjon

3.2.1 Dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 8. Karakteristikker ved intervensjon (preparatomtale (17))

	Klinisk dokumentasjon	Norsk klinisk praksis
Dosering	*IOPD* 20 mg/kg og 40 mg/kg kroppsvekt annenhver uke *LOPD* 20 mg/kg kroppsvekt annenhver uke	Anbefalt dosering i preparatomtalen er 20 mg/kg kroppsvekt annenhver uke for voksne og barn. *Barn* Ved manglende effekt anbefales doseøkning og evt redusert doseintervall i internasjonale fagmiljøer og litteratur (18;19). Fire ganger høyere dosering enn anbefalt i preparatomtalen har også blitt brukt i Norge hos enkelte barn. *Voksne* Ukjent om økt dosering er aktuelt i enkelte tilfeller slik som for barn.
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon. Hjemmeinfusjon kan vurderes ved god toleranse ifølge preparatomtalen og vil være aktuelt for de fleste norske pasienter
Behandlingsvarighet	78 uker i LOTS-studien 52 uker + 1-2 års forlengelse i ALGLU01602 og ALGLU01702	Langtidsbehandling, så lenge behandling antas å ha nytte etter individuell vurdering. Evt. innføring av start- og stoppkriterier kan ha betydning for behandlingslengde.

Hjemmeinfusjon
Infusjon kan gjøres hjemme for pasienter som tolererer infusjonene godt og ikke har noen historikk med moderate eller alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner siste måneder ifølge preparatomtalen. De rekrutterte medisinske fagekspertene bekrefter at hjemmeinfusjon er aktuelt, også hos barn, med helsepersonell til stede, som beskrevet i preparatomtalen. Men de tenker at hjemmeinfusjon ikke vil være aktuelt for alle pasienter i Norge. I noen tilfeller hvor hjemmeinfusjon er forsvarlig for pasienten kan det likevel være for ressurskrevende og upraktisk å gjennomføre for helsetjenesten på grunn av behovet for tilstedeværende helsepersonell.

Behandlingslengde, start- og stoppkriterier
Ifølge preparatomtalen skal pasientens respons på alglukosidase alfa evalueres rutinemessig basert på en omfattende evaluering av sykdommens kliniske manifestasjoner. Det er publisert europeiske retningslinjer for oppstart, behandlingsbytte og behandlingsstopp av ERT hos pasienter med LOPD (Start, switch and stop (triple-S) criteria for enzyme replacement therapy of late-onset Pompe disease: European Pompe Consortium recommendation update 2024 (12)). 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-bilder kan også støtte behandlingsstart. Pasienten bør også ha gjenværende muskelfunksjon for at behandlingseffekt kan forventes. Start av ERT anbefales ikke ved «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).

ERT anbefales avsluttet ved uakseptable bivirkninger, hvorav infusjonsrelaterte reaksjoner er vanligste årsak til seponering, eller ved autoantistoffer mot ERT. For LOPD anbefaler retningslinjene 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.

Oppstart og behandlingsstopp hos barn med LOPD kan kreve andre vurderinger enn hos voksne. Når behandlingen skal startes, kan være et dilemma (20).

Ved IOPD anbefaler europeiske retningslinjer fra The European reference network for metabolic diseases (MetabERN) fra 2024 at behandling startes umiddelbart etter diagnose, basert på evidens. Det finnes lite evidens for når behandlingen evt. bør avsluttes, men behandling er ikke nødvendigvis hensiktsmessig ved svært langtkommet sykdom (10).

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

Økt dosering ved manglende effekt
I studien AGLU01602 hos spebarn, ble pasientene randomisert til en dose alglukosidase alfa på enten 20 eller 40 mg/kg. I AGLU01702 byttet noen av pasientene til 40 mg/kg etter minst et halvt år. Det ble ikke vist noen forskjell i effekt mellom dosene i studien, og 20 mg/kg er anbefalt dosering i preparatomtalen. Det er beskrevet i litteraturen at høyere dosering gir bedre effekt, og er aktuelt å forsøke ved manglende effekt (18). Dette er også nevnt i europeiske retningslinjer, dvs. dobbel dose (40 mg/kg) og evt. også dosering hver uke istedenfor annenhver uke, dvs. 4 ganger høyere dosering enn anbefalt i preparatomtalen er beskrevet (10). Fire ganger så høy dose har også blitt brukt i Norge ifølge de rekrutterte fagekspertene. De kjenner ikke til om det evt. er aktuelt å gi høyere dose også til voksne. Hos voksne finnes det mindre dokumentasjon på økt dosering enn hos barn ifølge de europeiske retningslinjene.

3.2.2 DMPs vurdering

Hjemmeinfusjon vil være aktuelt for de fleste pasientene, både voksne og barn, men ikke alle. I metodevurderingen av cipaglukosidase alfa/miglustat ved LOPD ble det lagt til grunn at de 6 første administrasjonene gjøres på sykehus, og at 90 % av pasientene deretter mottar hjemmeinfusjon med assistanse fra helsepersonell. DMP antar at dette er rimelige antakelser også for alglukosidase alfa. Det er mulig at flere av de minste barna vil motta behandlingen på sykehus. 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.

Det antas at LOPD-pasienter med manglende effekt av alglukosidase alfa, dvs. pasienter som ikke opplever stabilisering eller bedring i løpet av de første to behandlingsårene, vil avslutte behandling i norsk klinisk praksis. Dette er i tråd med europeiske retningslinjer for LOPD, 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 derfor være nyttig at slike avgjørelser tas av en nasjonal faggruppe.

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

Bruk av opptil fire ganger så høy dose som anbefalt i preparatomtalen hos IOPD-pasienter, som også har vært gitt i norsk klinisk praksis, vil medføre betydelig økt ressursbruk for et kostbart legemiddel som alglukosidase alfa. Siden doseringen er vektbasert vil kostnadene for barn med IOPD likevel kunne være lavere for barn enn voksne, selv med fire ganger så høy dosering.

3.3 Komparator

3.3.1 Dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Komparator (standardbehandling) i norsk klinisk praksis er ingen aktiv behandling, kun støttebehandling slik som fysioterapi og hjelpemidler for motorikk og respirasjon, som beskrevet i 1.3. Dette samsvarer med placeboarmen i LOTS-studien hvor placebo ble gitt i tillegg til standard støttebehandling, og de historiske kontrollarmene i IOPD-studiene (ALGLU01602 og ALGLU01702) hvor pasientene fikk standard støttebehandling.

3.3.2 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. Behandling i historiske kontrollarmer for IOPD samsvarer med norsk klinisk praksis.

3.4 Kliniske utfallsmål

3.4.1 Relativ effekt ved LOPD

3.4.1.1 LOTS-studien

Studien LOTS undersøkte relativ effekt og sikkerhet av alglukosidase alfa sammenlignet med placebo hos voksne pasienter med LOPD. Studien er presentert i Kapittel 2.

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 nevrologiske sykdommer, og som også brukes i pasientoppfølging av Pompes sykdom i klinisk praksis, men er ikke egnet hos små barn. 6MDW kan angis i antall meter, eller alternativt som % av forventet verdi for en frisk person med samme alder, høyde og vekt.

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 Plough et al., 2010 (13). Ved studieslutt var forskjellen mellom gruppene 28,1 meter, og statistisk signifikant (p = 0,03), se Tabell 9.

Tabell 9. Gjennomsnittlig 6MWD ved baseline og studieslutt i LOTS

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

Plus-minusverdier er gjennomsnitt ± standardavvik, KI, konfidensintervall

FVC (forced vital capacity)
FVC er hvor mye luft man klarer å puste ut etter et maksimalt dypt innpust. 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 (13). Forskjellen mellom gruppene var 3,4 %, med en statistisk signifikant p-verdi på 0,006.

Tabell 10. Gjennomsnittlig 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 til 2,57)	-2,20 (-4,12 til -0,28)	3,40 (1,03 til 5,77)	0,006

Plus-minusverdier er gjennomsnitt ± standardavvik, KI, konfidensintervall

3.4.1.2 Fra litteraturen

Resultater fra en prospektiv kohortstudie basert på et fransk pasientregister, hvor 158 pasienter hadde fått alglukosidase alfa i opptil 13 år (median 5,3 år), viser stor individuell variasjon i langtidseffekt på 6MWD og FVC. Dette framgår av Figur 2 og 3 i Semplicini et al., 2020 (21). En tilpasset statistisk modell tydet på en samlet forbedring i 6MWD de første 2,2 årene (+1,4 % årlig), og deretter kontinuerlig forverring (-2,3 % årlig). For FVC viste den statistiske modellen en kontinuerlig lineær nedgang på 0,9 % årlig. Disse resultatene er brukt som grunnlag for modelleringen av langtidseffekt på 6MWD og FVC i metodevurderingen av cipaglukosidase alfa/miglustat ved LOPD.

En systematisk gjennomgang og nettverksmetaanalyse publisert i 2025 sammenlignet ERT med BSC hos pasienter med LOPD (22). Av relevante studier ble det identifisert tre randomiserte kontrollerte studier og 3 forlengelsesstudier, 7 registerstudier og 25 prospektive studier. Forfatterne konkluderte med at ERT gir en moderat økning i 6MWD og FVC etter 1 år med behandling. Tilgjengelig evidens ga ikke grunnlag for å si at det var forskjeller mellom de ulike ERT, alglukosidase alfa, cipaglukosidase alfa/miglustat og avalglukosidase alfa. Det ble ikke identifisert tilgjengelig randomisert evidens for langtidseffekt. Observasjonsdata med opptil 15 års behandlingsvarighet tyder på avtagende effekt på 6MWD og FVC etter 2-3 år med behandling. Langtidseffekten er imidlertid svært usikker på grunn av sparsom evidens.

Det finnes lite evidens på effekt av alglukosidase alfa hos pasienter med juvenil LOPD, dvs. LOPD-pasienter hvor sykdommen debuterer i alderen 2 til 18 år, ifølge en systematisk litteraturgjennomgang fra 2019. Tilgjengelig evidens viser nytte av ERT på kort sikt (23).

3.4.2 Effekt ved IOPD

Effekt ved behandling med alglukosidase alfa hos barn med IOPD ble undersøkt i studiene AGLU01602 (barn under 6 måneder) og AGLU01702 (6 måneder-3,5 år). Oversikt over studiene er presentert i Kapittel 2. Primærendepunkt i disse studiene var overlevelse. Standard endepunkter for nevromuskulære sykdommer slik som 6MWD og FVC er ikke egnet hos små barn.

3.4.2.3 AGLU01602

I studien ble 18 barn med Pompes sykdom randomisert til å få 20 eller 40 mg/kg alglukosidase alfa annenhver uke i 52 uker. De kunne ikke være eldre enn 6 måneder gamle ved infusjon av første dose. De måtte ha kliniske symptomer, men ikke være avhengig av invasiv pustehjelp. Utfallsmål var andel pasienter som var i live og fortsatt uten invasiv pustehjelp sammenlignet med en historisk kontrollkohort etter 52 uker, samt bivirkninger, farmakologi og doseeffekter.

Etter 52 ukers behandling var alle de 18 behandlede pasientene i live, og 15 var fortsatt uten behov for invasiv pustehjelp. Til sammenligning var 1 av 42 pasienter i den ubehandlede historiske kohorten i live. Det ble ikke vist noen klar forskjell mellom dosene 20 mg/kg og 40 mg/kg. (17)

Pasientene, unntatt to pasienter som døde, ble behandlet videre i en oppfølgingsstudie (24). Ved studiens slutt (oppfølgingstid i gjennomsnitt 119 uker (fra 60 til 150 uker)) var 14 av 16 pasienter i live, og 9 var fortsatt uten behov for invasiv pustehjelp.

3.4.2.4 AGLU01702

I denne studien fikk 21 barn behandling med 20 mg/kg alglukosidase alfa annenhver uke i 52 uker (15). Av i disse fikk 8 pasienter økt dose til 40 mg/kg etter 26 uker med behandling. Pasientene varierte i alder fra 6 måneder til 3,5 år ved behandlingsstart. Dette var en mer heterogen gruppe enn studiepasientene i AGLU1602 hvor alle hadde alvorlig IOPD som debuterte svært tidlig. Pasientene ble behandlet videre i en oppfølgingsstudie i opptil 3 år (168 uker).

Det ble målt bedring i kardiomyopati (reduksjon i venstre ventrikkelmasse), som var vedvarende til siste måling hos 17/21 pasienter, hvorav 12 oppnådde normale verdier. De fleste viste bedring i vekstparametere. Hos 13 av de 21 pasientene ble det målt bedring i motorisk utvikling, hvorav fem lærte å gå og 8 lærte å sitte. Generelt var imidlertid motorisk og respiratorisk respons varierende.

Ved studiens slutt (median 109 uker oppfølging) var 14 av 21 pasienter (66,7 %) i live. Av de 16 pasientene som ikke trengte invasiv pustehjelp ved baseline, var det 7 som fremdeles ikke trengte det etter 104 behandlingsuker. Hos den ubehandlede historiske kohorten var 5 av 47 pasienter (10,6 %), hvor data var tilgjengelige, i live ved 30 måneders alder (2,5 år). (17)

3.4.2.5 Andre studier/langtidseffekt

En systematisk litteraturgjennomgang og metaanalyse fra 2024 undersøkte effekt og sikkerhet av alglukosidase alfa ved IOPD (1). Det ble hovedsakelig identifisert små og heterogene studier med moderat/høy risiko for systematiske skjevheter (bias). Totalt 15 studier med til sammen 316 pasienter ble inkludert i analysene. Gjennomsnittlig alder ved behandlingsstart var 6,3 måneder (fra 0,1 til 43,1

måneder). Det ble vist bedring ved behandling med alglukosidase alfa sammenlignet med natural history-kohorter for følgende utfall ved gjennomsnittlig oppfølgingstid på 48 måneder:

- Overlevelse (90 % lavere hasard for død)
- Tid til start med pustehjelp (80 % lavere hasard)
- Venstre ventrikkelmasse (kardiomyopati)

Det kunne ikke konkluderes med fordeler ved alglukosidase alfa-behandling for de andre utfallene som ble analysert; hjertefunksjon (målt som ejeksjonsfraksjon) og psykomotorisk utvikling. Andre utfall slik som svelgefunksjon og livskvalitet var mangelfullt og heterogent rapportert, og krever mer evidens for å kunne trekke konklusjoner.

En review-artikkel publisert i 2019 oppsummerte dokumentasjon på langtidsutfall ved ERT ved IOPD (25). De presenterer 7 studier, med mellom 10 og 33 pasienter i hver studie. Studiene viser varierende resultater. I en studie fra Taiwan var alle de 10 pasientene i live og kunne gå etter median 5 år oppfølging, mens i en studie fra Storbritannia (n = 20) var 35 % døde og 30 % avhengig av pustehjelp etter median 31 måneders behandling. I en studie fra Tyskland (n = 23) lærte 7 å sitte og 9 lærte å gå. Forfatterne foreslår at forskjellene kan skyldes blant annet ulikhet i alvorlighetsgrad av IOPD (ulike genotyper), og ulikheter i behandlingsstart avhengig av innføring av nyfødtscreening. Andel av pasientene som hadde fått immuntoleranseinduksjon kan også ha betydning. De oppsummerer at ERT har endret IOPD fra en raskt progredierende sykdom som medførte død i første leveår til en kronisk sykdom med en ny kompleks fenotype med fortsatt høy mortalitet og morbiditet. Pasientene opplever ulik grad av muskelsvakhet, noen lærer å gå, mens andre aldri kan sitte uten støtte. Mange opplever tap av effekt av ERT etter en periode med god effekt. Selv om ERT har vist effekt på kardiomyopati, får noen langtidsoverlevere hjertearytmi, som har forårsaket død. En del pasienter har hørselstap og muskelsvakhet i tunge og leppe som medfører tale- og spisevansker. Gastroøsofageal refluks rammet også en del. Det er også rapportert om mild kognitiv svekkelse hos noen. ERT krysser i liten grad blodhjernebarrieren og påvirkning av sentralnervesystemet og nevrokognitive aspekter er etter hvert sett (26).

En studie publisert i 2026 fulgte 11 langtidsoverlevere (27). Alle overlevende startet behandling med ERT i alderen 0,2–6 måneder (7 pasienter fikk 20 mg/kg annenhver uke, og 1 pasient fikk 40 mg/kg annenhver uke). Dosen ble senere trappet opp til 40 mg/kg per uke med alglukosidase alfa da pasientene var mellom 8 og 15 år gamle. Ved siste oppfølging var 8 pasienter fortsatt i live og i alderen 18-24 år. Ingen var avhengig av pustehjelp, 2 kunne gå, mens 6 brukte rullestol. Dødsårsak hos resterende tre pasientene var hjertearytmi (2 pasienter ved alder 10 år og 13 år) og status epilepticus (1 pasient ved alder 16 år).

Basert langtidsoppfølging av 64 IOPD-pasienter diagnostisert mellom 2004 og 2020 fra det franske Pomperegisteret ble det estimert at 29 % av pasientene behandlet med ERT nådde 14 års alder. Mortaliteten var høyest i de tre første leveårene og økte igjen etter 12 års alder. Median alder ved diagnose var 4 måneder. ERT-behandling ble startet hos 78 % av pasientene, men ble senere stoppet hos 21 % grunnet manglende effekt. Det ble observert tegn til avtagende behandlingseffekt etter 6 års alder med gradvis forverring av motorisk funksjon og respirasjonsfunksjon hos de fleste overlevende, til tross for pågående behandling. Forfatterne fremhever at klassisk IOPD fortsatt er forbundet med betydelig mortalitet og morbiditet på lang sikt, selv med ERT-behandling (28).

3.4.3 DMPs vurdering

Ved LOPD er det vist moderat effekt av alglukosidase alfa på 6MWD og FVC på kort sikt. Selv om effekten er moderat er den ifølge de kliniske fagekspertene klinisk relevant, og av betydning for

pasienten da sykdommen er progressiv. Dokumentasjon av langtidseffekt av alglukosidase alfa på LOPD er svært sparsom, og estimater på langtidseffekt blir derfor svært usikre. I brukerinnspill til metodevurdering av cipaglukosidase alfa/miglustat til voksne (ID2022_074) beskrives det at norske pasienter som bruker alglukosidase alfa 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, mer svimle 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.

Ved IOPD har alglukosidase alfa vist betydelig effekt på overlevelse, lungefunksjon og i noe mindre grad hjertefunksjon på gruppenivå. Studiene mangler randomiserte kontrollgrupper, men sykdomsforløpet ved ubehandlet IOPD er relativt homogent, med rask sykdomsprogresjon og kort forventet levetid. Dette gir grunnlag for å anse at alglukosidase alfa har en betydelig effekt, selv om størrelsen på effekten er usikker. Selv med behandling er mortaliteten likevel høy. Noen overlever imidlertid fram til voksen alder. Ifølge de medisinske fagekspertene antar man nå at ERT-behandling kan gi opptil 10-20 ekstra leveår for barn med IOPD. Sykdomsbyrden vil imidlertid fortsatt være betydelig, med risiko for blant annet muskelsvakhet, kardiomyopati, hørseltap, tale- og spisevansker samt kognitiv svekkelse. Sykdomsbildet er komplekst og involverer en rekke organer og er fortsatt bare delvis karakterisert, da ERT først ble tatt i bruk ca. år 2000.

Det er betydelig variasjon i effekt av ERT mellom individuelle pasienter, og i stor grad ukjent hvilke faktorer som predikerer effekt, men tidlig behandlingsstart, dose, autoantistoffer mot ERT, CRIM-status (se kapittel 3.4.4) og genotype har betydning (27). Bedret diagnostikk og dermed tidligere behandlingsstart, samt immuntoleranseinduksjon hos CRIM-negative pasienter har bedret effekt, slik at resultater fra tidlige studier ikke nødvendigvis er representative for dagens situasjon. Studier på langtidseffekt er i noen grad basert på høyere dosering enn i preparatomtalen.

3.4.4 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

IOPD

Preparatomtalen: I kliniske studier ble 39 pasienter som ble angrepet av sykdommen i svært ung alder behandlet med alglukosidase alfa i mer enn tre år (opptil 168 uker med en median på 121 uker). Bivirkningene var for det meste milde til moderate i intensitet, og nesten alle oppsto i løpet av infusjonen eller i løpet av to timer etter infusjonen (infusjonsrelaterte reaksjoner, IRR). Alvorlige infusjonsreaksjoner som er rapportert inkluderer urtikaria, ralling, takykardi, redusert oksygenmetning, bronkospasme, takypné, periorbitalt ødem og hypertensjon.

Den systematiske gjennomgangen fra 2024 (1) oppsummerte i samsvar med dette at bivirkninger av alglukosidase alfa som regel er milde og mulig å behandle. Dannelse av auto-antistoffer er vanlig, men oftest i lave mengder.

LOPD

Ifølge preparatomtalen viste LOTS-studien at antall pasienter som opplevde bivirkninger og alvorlige bivirkninger var sammenlignbart mellom de to gruppene (alglukosidase alfa og placebo). De mest vanlige bivirkningene som ble rapportert var infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR). Litt flere pasienter i alglukosidase alfa-gruppen enn i placebogruppen opplevde IRR (28 % versus 23 %). Majoriteten av disse bivirkningene var av ikke-alvorlig art og fra milde til moderate og gikk over av seg selv. Fire pasienter behandlet med alglukosidase alfa fikk alvorlige bivirkninger, dette var angioødem, ubehag i brystet, fortetninger i hals, brystsmerter ikke relatert til hjertet, og supraventrikulær takykardi. Hos to av disse pasientene var bivirkningene IgE-medierte overfølsomhetsreaksjoner.

DMPs vurdering

Ifølge presenterte studier og litteratur er bivirkninger av alglukosidase alfa som regel milde og mulig å behandle.

De rekrutterte medisinske fagekspertene nevner at behov for veneport for administrasjon av ERT kan gi alvorlige komplikasjoner i sjeldne tilfeller, og at dette kan gi påkjenninger som i enkelte tilfeller kan overstige nytten av behandlingen.

Dannelse av auto-antistoffer er vanlig, men oftest i lave mengder, og uten at det er problematisk. Auto-antistoffer kan særlig være problematisk ved IOPD hos pasienter som er CRIM (cross-reactive immunological material)-negative. Dette betyr at pasienten ikke har noe tilstedeværende endogent GAA-enzym, slik at kroppen kan oppfatte alglukosidase alfa som fremmed og utvikle en immunrespons mot behandlingen. Immunmodulerende behandling kan gis til CRIM-negative pasienter eller til andre pasienter som utvikler høye nivåer av autoantistoffer mot alglukosidase alfa (29).

3.4.5 Livskvalitet

Klinisk dokumentasjon

LOPD

I LOTS-studien ble livskvalitet målt med SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey). SF-36 er et spørreskjema for å måle livskvalitet hos voksne som blant annet kartlegger fysisk funksjon, smerter, psykisk helse og fungering i dagliglivet. Det ble ikke målt noen statistisk signifikant forskjell mellom studiearmene i løpet av studieperioden. I alglukosidase alfa-armen økte SF-36 score fra 34,3 +/- 8,9 til 35,1 +/- 9,8. I placeboarmen økte SF-36 fra 34,9 +/- 7,3 til 36,5 +/- 9,6.

Preparatomtalen beskriver resultater på pasientrapporterte utfall hos pasienter behandlet med alglukosidase alfa, basert på data samlet inn årlig i et pasientregister fra International Pompe Association/Erasmus Medical Center (Nederland):

- Fatigue: 163 voksne pasienter ble fulgt opp median 4 år før ERT og 3 år med ERT. Etter behandling med alglukosidase alfa i 3 år ble gjennomsnittlig FSS (Fatigue Severity Scale)-skår signifikant forbedret med 0,13 poeng per år ($p < 0,001$). Før start av ERT hadde 68 % av pasientene alvorlig fatigue (FSS ≥ 5), mot 55 % ved siste oppfølgingstidspunkt (30).
- Alglukosidase alfa ga forbedring og stabilisering av helserelatert livskvalitet og deltagelse i hverdagsliv hos 174 voksne pasienter med median oppfølgingsperiode på 4 år både før og under behandling (variasjonsbredde 0,5-8)(31).
    - Etter forverring før behandling (-0,73 skårpoeng per år: 95 % KI: -1,07, -0,39), ble de samlede målte fysiske komponentene i den pasientrapporterte undersøkelsen SF-36 forbedret de første 2 årene av behandlingen med alglukosidase alfa (1,49 poeng/år, 95 % KI: 0,76, 2,21), og forble deretter stabile.
    - Etter forverring før behandling (-0,49 poeng/år, 95 % KI: -0,64, -0,34), ble RHS (Rotterdam Handicap Scale) stabilisert med alglukosidase alfa (-0,02 poeng/år: 95 % KI: -0,17, 0,13).

IOPD

Det er av naturlige årsaker svært begrenset med data på livskvalitet ved IOPD. Ved IOPD vil også livskvalitet hos omsorgspersoner bli påvirket i stor grad.

3.5 Ressursbruk og kostnader

3.5.1 Legemiddelkostnader for intervensjon

Tabell 11 viser legemiddelkostnad for alglukosidase alfa for en voksen pasient per administrasjon og per år, når man antar en gjennomsnittlig pasientvekt på 75 kg. I Tabell 12 er kostnadene vist for barn for ulike aldere (vekt).

Tabell 11. Legemiddelkostnader for alglukosidase alfa for voksen pasient (75 kg). Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg) pr administrasjon	Kostnad per pakning (NOK)	Kostnad per administrasjon (NOK)	Kostnad per år (NOK)
Alglukosidase alfa (Myozyme)	hetteglass, pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning 50 mg	20 mg/ml annenhver uke	4 548	136 445 (pasientvekt 75 kg, 30 hetteglass)	3 557 310 (pasientvekt 75 kg)

Tabell 12. Legemiddelkostnad for alglukosidase alfa for barn ved ulike aldere. Priser med maksimal AUP uten mva. Basert på opplysninger om Myozyme fra Tabell 11.

Pasientvekt (alder)[1]	Dosering per administrasjon	Antall hetteglass	Kostnad per administrasjon (NOK)	Kostnad per år (NOK)
5 kg (2 mnd)	100 mg	2	9 096	237 154
7,5 kg (6 mnd)	150 mg	3	13 644	353 124
10 kg (1 år)	200 mg	4	18 193	474 308
15 kg (4 år)	300 mg	6	27 289	711 462
20 kg (6 år)	400 mg	8	36 385	948 590
30 kg (10 år)	600 mg	12	54 578	1 422 924
40 kg (12 år)	800 mg	16	72 771	1 897 232
60 kg (16 år)	1000 mg	20	109 156	2 845 849

[1]Sammenhengen mellom vekt og alder er omtrentlige anslag basert på vekstkurver for norske barn (Vekststudien i Bergen).

Ved evt. økt dosering ved manglede effekt, som beskrevet i kapittel 3.2, blir kostnadene i Tabell 12 opptil fire ganger så høye.

3.5.2 Administrasjonskostnader

Som beskrevet i kapittel 3.2 Intervensjon antar DMP at pasientene (voksne og barn) vil motta de seks første administrasjonene av alglukosidase alfa på sykehus, før det deretter gis hjemme med hjelp fra helsepersonell, slik som for cipaglukosidase alfa/miglustat.

I metodevurderingen av cipaglukosidase alfa la DMP til grunn en kostnad for administrasjon på sykehus på 3 778 kr per infusjon basert på DMP sin enhetskostnadsdatabase (*Administrasjon intravenøs*), og kostnad for sykepleier ved hjemmeinfusjon på 4,5 timer a 658 kr basert på DMP sin enhetskostnadsdatabase (*Sykepleier*), dvs. 2 961 kr.

4. Resultater fra helseøkonomiske analyser

4.1 Resultater fra kostnad-nytte-analyse for LOPD hos voksne

For voksne med LOPD presenterer DMP resultater ved bruk av den helseøkonomiske modellen som ble benyttet i metodevurderingen av cipaglukosidase alfa/miglustat (ID2022_074).

DMP vurderer at effektdata i modellen er representative, da data fra LOTS-studien ble brukt som proxy for relativ effekt av cipaglukosidase alfa/miglustat versus BSC. Videre vurderer DMP at samme antakelser for ressursbruk, kostnader (utenom legemiddelkostnad for intervensjon) og øvrige input som ble gjort for cipaglukosidase alfa/miglustat er relevant også for alglukosidase alfa til voksne med LOPD. Dette inkluderer kostnader til administrasjon av legemidlet, oppfølging hos helsetjenesten og ressurser til hjelpemidler samt tids- og reisekostnader for pasienten, som beskrevet i kapittel 3.7 i metodevurdering av cipaglukosidase alfa/miglustat (ID2022_074).

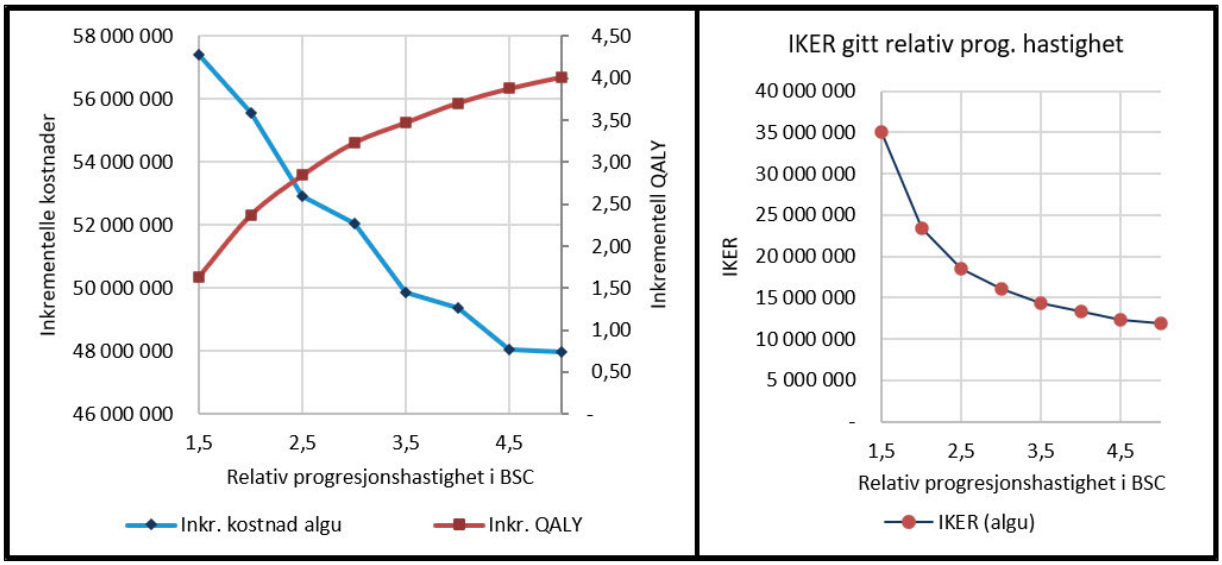
Legemiddelkostnader for alglukosidase alfa er beskrevet i kapittel 3.5.

I metodevurderingen av cipaglukosidase alfa/miglustat vurderte DMP at det samlede evidensgrunnlaget, og den innsendte helseøkonomiske modellen, var forbundet med betydelig usikkerhet. I rapporten skriver DMP: «*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*». Det samme forbeholdet gjelder også for resultatene for alglukosidase alfa som presenteres under.

Det er spesielt relativ effekt på lang sikt som er usikker. Dette skyldes både mangel på randomisert dokumentasjon på langsiktig effekt av ERT, og begrenset kunnskap om sykdomsutviklingen ved BSC. I den helseøkonomiske analysen utforsker DMP et intervall der progresjonen av sykdommen i 6MWD og FVC blir 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 13 de totale verdiene som legges til grunn for intervensjonsarmen, mens de inkrementelle effektene og IKER må leses av grafisk fra Figur 1. Verdiene for BSC kan utledes fra de inkrementelle verdiene.

Tabell 13. Totale kostnader, leveår og QALY ved behandling med alglukosidase alfa i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Alguglkosidase alfa
Totale kostnader (NOK)	69 millioner
Totale leveår	16,5
Totale QALYs	9,5

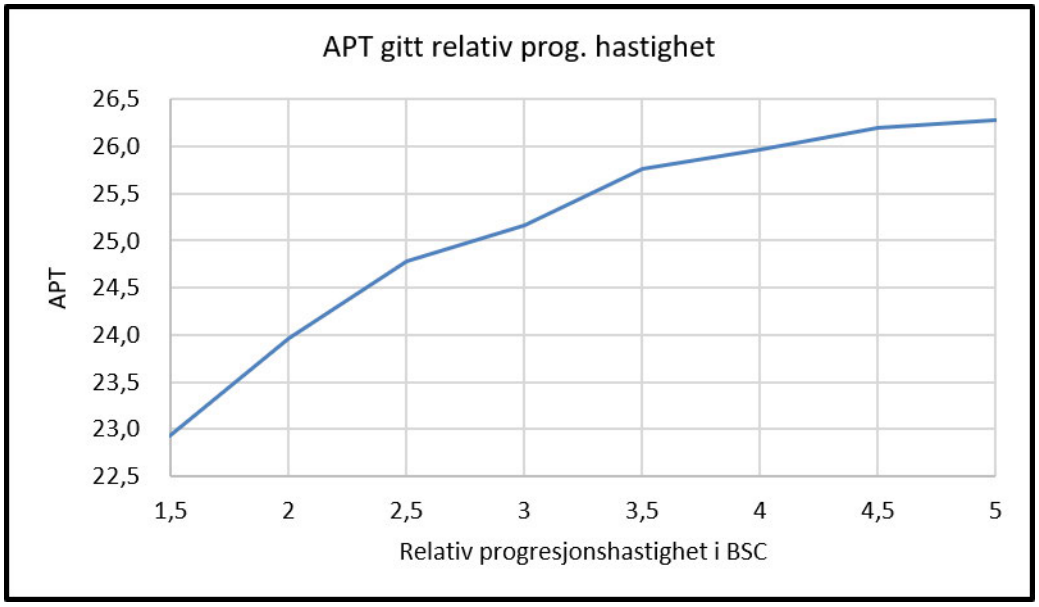


Figur 1. IKER ved ulike progresjonshastigheter for BSC vs. cipaglukosidase alfa/miglustat.

Selve legemiddelkostnaden ved alglukosidase alfa er om lag 15 % billigere enn cipaglukosidase alfa/miglustat. Legemiddelkostnaden utgjør størstedelen ([redacted] av de totale estimerte kostnadene for pasienter behandlet med alglukosidase alfa.

Den inkrementelle QALY-gevinsten er estimert til mellom 1,7 og 4, og de inkrementelle kostnadene til mellom 48 og 57 millioner kroner (AUP uten mva.), avhengig av relativ progresjonshastighet ved BSC. Dette gir en estimert IKER på mellom 12 og 35 millioner kroner per QALY.

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



Figur 2. Absolutt prognosetap (APT) gitt relativ progresjonshastighet til BSC

Scenarioanalyser
I metodevurdering av cipaglukosidase alfa/miglustat ble det gjort scenarioanalyser basert på faktorer som ble vurdert å kunne ha betydning på resultatene, basert på kilder til nyttevekter, og pasientenes baselineverdi for 6MWD og FVC. Disse faktorene hadde liten betydning på resultatet.

4.2 Helseøkonomiske analyser fra litteraturen

Tabellen under presenterer resultater fra kostnadseffektivitetsanalyser fra litteraturen hvor behandling med ERT er sammenlignet med BSC. DMP har ikke validert om forutsetninger for analysene er overførbare til norske forhold, og beløpene er ikke omregnet til dagens prisnivå. DMP har ikke identifisert relevante kostnadseffektivitetsanalyser fra HTA-myndigheter i andre land hvor ERT er sammenlignet med BSC.

Tabell 14. Kostnad-nytteanalyser av ERT versus BSC ved Pompes sykdom fra litteraturen

	Land	År	Referanse	QALY-gevinst	IKER	Legemiddelpris
LOPD	Storbritannia	2026	Walton et al (4)	1,6	£ 2,0 mill.	
	Nederland	2017	Kanters et al (3)	2,0 og 4,3	€ 3,4 og 3,2 mill.	Pris/kg/år: € 5788
IOPD	Nederland	2014	Kanters et al (2)	6,8	€ 286 000 € 1,0 mill.[1]	Pris/50 mg: € 557
	England/ Colombia	2012	Castro-Jaramillo (32)	5,07	£ 234 308/ £ 109 991	

[1]*IKER ved økt dosering, dvs. 40 mg/kg ukentlig. Andre resultater i tabellen er basert på anbefalt dosering som anbefalt i preparatomtalen, dvs. 20 mg/kg annenhver uke.*

I publikasjonen til Walton et al fra 2026 (LOPD) konkluderer forfatterne med at IKER er betydelig over kostnadseffektive nivåer for alle scenarioanalyser, og at dette primært skyldes svært høye legemiddelkostnader, selv om bremset sykdomsutvikling gir lavere kostnader for BSC.

Også i publikasjonen til Kanters et al på IOPD fra 2014 konkluderes det med at IKER er betydelig over nivåer som normalt aksepteres. Hovedanalysen var basert på en dosering på 40 mg/kg/uke, dvs. 4 ganger så høy dose som anbefalt dosering i preparatomtalen, da dette var dosen som var mest brukt i Nederland. Det ble beregnet at legemiddelkostnader og kostnader til infusjonen utgjorde 95 % av de inkrementelle kostnadene for et livsløp med ERT. De økte kostnadene skyldtes imidlertid også den økte livslengden. Det ble i analysene antatt at pasienter som fikk ERT-behandling i gjennomsnitt levde 14 år, mens pasienter med BSC i gjennomsnitt levde 0,4 år.

En studie fra Frankrike undersøkte kostnader for helsehjelp i og utenfor sykehus for pasienter med Pompes sykdom som mottok ERT i 2022 (33). Det ble beregnet en gjennomsnittlig årlig kostnad per pasient på € 232 000 for IOPD (67 % var legemiddelkostnad) og € 359 000 for LOPD (82 % var legemiddelkostnad). Pasienter med Pompes sykdom under 15 år, ble regnet for å ha IOPD, og alle over 15 år ble regnet for å ha LOPD. Antall årlige sykehusdøgn per pasient var 63 for IOPD og 47 for LOPD. Antall konsultasjoner hos helsepersonell var 37 for IOPD og 90 for LOPD.

4.3 Vurdering av veiledende kriterier 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:

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.

Pasientantall

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 og tall rundt 1:200 000 for IOPD på verdensbasis (8). Dette tilsier 100-200 pasienter med LOPD og 30 med IOPD i Norge. Det er trolig generelt lavere prevalens i nordiske land (9). Ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene kjenner de kliniske miljøene til i overkant av 10 pasienter totalt i Norge i dag med diagnosen Pompes sykdom, hvorav anslagvis 8 er voksne og [redacted] barn. DMP vurderer at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt.

Alvorlighet

LOPD

I metodevurdering av cipaglukosidase alfa/miglustat ble det beregnet et absolutt prognosetap på ca. 23 – 26 QALY for voksne pasienter med LOPD. Dette var beregnet for BSC i den helseøkonomiske modellen i metodevurderingen. Tallet ble vurdert som svært usikkert fordi det var basert på antakelser som stammet fra et svært usikkert evidensgrunnlag. Det ble vurdert at tallet trolig ikke var høyere enn dette, og at kriterium 2 om svært alvorlig sykdom trolig ikke var oppfylt. Pasientgruppen med LOPD er svært heterogen både når det gjelder alder ved diagnose og alvorlighetsgrad, og forventet APT vil derfor variere fra pasient til pasient. Metodevurderingen av cipaglukosidase alfa/miglustat omfattet kun voksne (fra 18 år) med gjennomsnittlig behandlingsstart ved 44 års alder. Hos pasienter med LOPD hvor sykdommen debuterer i barne- eller ungdomsårene vil alvorligheten være høyere. Dette er en svært liten gruppe. DMP har ikke funnet tall på hvor stor denne gruppen er eller prognose, sammenlignet med antall barn med IOPD eller voksne som har symptomdebut i voksen alder.

IOPD

For IOPD vil alvorligheten være betydelig høyere enn ved LOPD. Som beskrevet i kapittel 1.2.1 er levetid ved IOPD oftest under to år, dvs. svært høy alvorlighet. DMP vurderer at kriterium 2 om svært alvorlig sykdom er oppfylt ved IOPD.

Nytte

LOPD

Basert på den helseøkonomiske modellen brukt i metodevurdering av cipaglukosidase alfa/miglustat har DMP estimert at voksne pasienter som behandles med alglukosidase alfa 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 ble lagt til grunn. Estimatet vurderes som svært usikkert, og nytten kan være både høyere og lavere. Det kliniske evidensgrunnlaget gir kun grunnlag for å si at alglukosidase alfa 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 på henholdsvis 1,6 og 2,0/4,3 er blitt beregnet i Nederland og Storbritannia (3;4). DMP vurderer at det er usikkert om kriterium 3 om stor forventet nytte av legemiddelet (minst 2 QALY vunnet) er oppfylt for voksne pasienter med LOPD. DMP har ikke funnet data som gjør det mulig å vurdere om kriteriet er oppfylt hos barn/ungdom med LOPD.

IOPD

Hos pasienter med IOPD vil alglukosidase alfa forlenge levealder i betydelig grad, og det forventes en høyere nyttegevinst enn ved LOPD. I en helseøkonomisk analyse fra Nederland i 2014 ble det estimert en QALY-gevinst på 6-7 for behandling med alglukosidase alfa hos IOPD-pasienter (3). DMP har ikke validert om analysen er representativ for norske forhold. DMP vurderer at kriterium 3 om stor forventet nytte er oppfylt ved IOPD.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Myozyme 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 og tall rundt 1:200 000 for IOPD på verdensbasis (8). Dette tilsier 100-200 pasienter med LOPD og 30 med IOPD i Norge. Det er trolig generelt lavere prevalens i nordiske land (9). 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 minst 8 voksne og [redacted] barn, men disse tallene er usikre. Hvor mange av barna som har henholdsvis IOPD og LOPD er ikke kjent for DMP.

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. Behandlingen vil trolig avsluttes ved manglende effekt.

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at syv voksne pasienter vil få behandling med Myozyme dersom behandlingen innføres, se Tabell 15 under, og at det tilkommer én ytterligere pasient fra år 4. Basert på lave og usikre insidenstall, er antall nye pasienter over tid svært usikkert.

For IOPD hvor sykdommen generelt er alvorligere er det trolig at en høyere andel vil behandles med ERT enn blant voksne med LOPD. DMP har lagt til grunn at [redacted] barn vil motta behandling, i likhet med i dag hvor [redacted] pasienter behandles med Myozyme etter enkeltpasientunntak etter det DMP har kjennskap til, se Tabell 16. DMP har videre antatt en ny pasient fra år 4 for å reflektere at nye pasienter tilkommer.

Tabell 15. Antall voksne pasienter med LOPD 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 Myozyme, dersom Myozyme blir innført	6	6	6	7	7
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BSC, dersom Myozyme blir innført	2	2	2	2	2
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BSC, dersom Myozyme IKKE blir innført	8	8	8	9	9

Tabell 16. Antall pediatriske 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 Myozyme, dersom Myozyme blir innført	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BSC, dersom Myozyme blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BSC, dersom Myozyme IKKE blir innført	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

LOPD

DMP har beregnet utgifter per pasient for alglukosidase alfa per år for de første fem årene ved hjelp av den helseøkonomiske modellen fra metodevurdering av cipaglukosidase alfa/miglustat 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 17. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient med LOPD, per år etter behandlingsoppstart, for Myozyme og BSC. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Myozyme	4 521 687	4 493 201	4 484 515	4 463 484	4 439 622
Standard støttebehandling (BSC)	0	0	0	0	0

IOPD

Tabell 18 viser legemiddelutgifter for et år (forutsatt full behandling) hos barn/ungdom ved ulik alder (vekt). Pris ved evt. fire ganger som høy dosering er også vist. Kostnadene vil variere mye utfra alder hos aktuelle barn som er under behandling. Ved behandling av barn med LOPD med mindre alvorlig sykdom enn IOPD vil barna generelt kunne være eldre og behandlingen vil kunne fortsette i flere år enn ved IOPD.

Tabell 18. Årlige legemiddelutgifter for Myozyme per pasient med IOPD ved ulik alder (vekt). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

Alder (vekt)	Årlig kostnad (NOK) 20 mg/kg annenhver uke	Årlig kostnad (NOK) 40 mg/kg hver uke
5 kg (2 mnd)	296 443	1 185 770
10 kg (1 år)	592 885	2 371 541
20 kg (6 år)	1 185 770	4 743 081
30 kg (10 år)	1 778 655	7 114 622
40 kg (12 år)	2 371 541	9 486 162
60 kg (16 år)	3 557 311	17 786 554

Voksen pasient 75 kg	4 446 639	-

5.3 Budsjettkonsekvenser

5.3.1 Budsjettkonsekvenser LOPD

5.3.1.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkluderer 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 19.

Tabell 19. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Myozyme til behandling av LOPD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Myozyme blir innført	27 130 125	27 119 129	27 178 326	31 719 701	31 722 974
Myozyme blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	27 130 125	27 119 129	27 178 326	31 719 701	31 722 974

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 32 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.

5.3.1.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten og helse- og omsorgstjenesten samlet

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 20.

Tabell 20. Forventet budsjettvirkning av Myozyme 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
Myozyme blir innført	27 786 821	28 422 703	29 116 966	34 412 150	35 181 067
Myozyme blir ikke innført	268 003	729 171	1 407 756	2 470 359	4 067 808
Budsjettvirkning av anbefaling	27 518 818	27 693 532	27 709 210	31 941 791	31 113 259

Konklusjon for spesialisthelsetjenesten og helse- og omsorgstjenesten samlet

De totale budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenesten og helse- og omsorgstjenesten er estimert til omtrent 32 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 IOPD

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i kapittel 5.1 [redacted]), mens

legemiddelkostnadene per pasient er som vist i kapittel 5.2. Beregningene forutsetter dosering som anbefalt i preparatomtalen, 20 mg/kg annenhver uke. Tre ulike scenarier for antatt gjennomsnittsvekt er vist; 10 kg (ca. 1 år), 30 kg (ca. 10 år) og 60 kg (ca. 16 år).

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i tabellene under.

Tabell 21. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Myozyme til behandling av IOPD forutsatt **gjennomsnittlig pasientvekt på 10 kg** (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Myozyme blir innført	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Myozyme blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabell 22. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Myozyme til behandling av IOPD forutsatt **gjennomsnittlig pasientvekt på 30 kg** (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Myozyme blir innført	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Myozyme blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabell 23. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Myozyme til behandling av IOPD forutsatt **gjennomsnittlig pasientvekt på 60 kg** (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Myozyme blir innført	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Myozyme blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

I tillegg vil det tilkomme kostnader forbundet med administrasjon av legemiddelet som beskrevet i kapittel 3.5.2, samt kostnader til motoriske og respiratoriske hjelpemidler og andre hjelpebehov som er aktuelt jo lengre ut i sykdomsforløpet en pasient befinner seg. Kostnader til administrasjon ved dosering annenhver uke vil utgjøre ca. 82 000 per pasient i første behandlingsår, og deretter ca. 77 000 per pasient per år.

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenesten og helse- og omsorgstjenesten er estimert til mellom [redacted] 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. Dornelles AD, Junges APP, Krug B, Gonçalves C, de Oliveira Junior HA, Schwartz IVD. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa for the treatment of patients with infantile-onset Pompe disease: a systematic review and metanalysis. Front Pediatr 2024;12:1310317.
2. Kanters TA, Hoogenboom-Plug I, Rutten-Van Mölken MP, Redekop WK, van der Ploeg AT, Hakkaart L. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in classic-infantile patients with Pompe disease. Orphanet J Rare Dis 2014;9:75.
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. Schoser B, Hahn A, James E, Gupta D, Gitlin M, Prasad S. A Systematic Review of the Health Economics of Pompe Disease. Pharmacoecon Open 2019;3(4):479-93.
6. 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.
7. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. J Pediatr 2006;148(5):671-6.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Nasjonalt kompetansesenter for sjeldne diagnoser. Frambu. Fysioterapi ved Pompes sykdom. 2023. Tilgjengelig fra: https://frambu.no/diagnosebeskrivelse/fysioterapi-ved-pompes-sykdom-pompes-sykdom/
12. 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.
13. 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.
14. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology 2007;68(2):99-109.
15. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. Genetics in Medicine 2009;11(3):210-9.
16. European Medicines Agency. European Public Assessment Report Myozyme[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/myozyme-epar-scientific-discussion_en.pdf
17. European Medicines Agency. Preparatomtale Myozyme. 2026. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/myozyme-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. Ditters IAM, Huidekoper HH, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Hahn A, Mongini TE, et al. Effect of alglucosidase alfa dosage on survival and walking ability in patients with classic infantile

Pompe disease: a multicentre observational cohort study from the European Pompe Consortium. Lancet Child Adolesc Health 2022;6(1):28-37.
20. Faraguna MC, Crescitelli V, Fornari A, Barzaghi S, Savasta S, Foiadelli T, et al. Treatment Dilemma in Children with Late-Onset Pompe Disease. Genes (Basel) 2023;14(2).
21. 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.
22. Corbett M, Umemneku-Chikere C, Nevitt S, Deng NJ, Walton M, Fulbright H, et al. Enzyme replacement therapy compared with best supportive care for the treatment of Pompe Disease: a systematic review and network meta-analysis. Health Technol Assess 2026;30(63):163-220.
23. Milverton J, Newton S, Merlin T. The effectiveness of enzyme replacement therapy for juvenile-onset Pompe disease: A systematic review. J Inherit Metab Dis 2019;42(1):57-65.
24. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. Pediatr Res 2009;66(3):329-35.
25. Hahn A, Schänzer A. Long-term outcome and unmet needs in infantile-onset Pompe disease. Ann Transl Med 2019;7(13):283.
26. Parini R, De Lorenzo P, Dardis A, Burlina A, Cassio A, Cavarzere P, et al. Long term clinical history of an Italian cohort of infantile onset Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. Orphanet J Rare Dis 2018;13(1):32.
27. Regmi N, Kenney-Jung D, Stafford G, Malinzak M, Spiridigliozzi GA, Boggs T, et al. Infantile-onset Pompe disease entering adulthood: Insights from 2 decades of enzyme replacement therapy experience. Genet Med 2025;27(12):101590.
28. Tardieu M, Cudejko C, Cano A, Hoebeke C, Bernoux D, Goetz V, et al. Long-term follow-up of 64 children with classical infantile-onset Pompe disease since 2004: A French real-life observational study. Eur J Neurol 2023;30(9):2828-37.
29. Emecen Sanli M, Ertoy Karagol HI, Kilic A, Aktasoglu E, Inci A, Okur I, et al. First successful concomitant therapy of immune tolerance induction therapy and desensitization in a CRIM-negative infantile Pompe patient. J Pediatr Endocrinol Metab 2022;35(2):273-7.
30. Güngör D, de Vries JM, Brusse E, Kruijshaar ME, Hop WC, Murawska M, et al. Enzyme replacement therapy and fatigue in adults with Pompe disease. Mol Genet Metab 2013;109(2):174-8.
31. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, Rizopoulos D, Kanters TA, Wens SC, et al. Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. J Inherit Metab Dis 2016;39(2):253-60.
32. Castro-Jaramillo HE. The cost-effectiveness of enzyme replacement therapy (ERT) for the infantile form of Pompe disease: comparing a high-income country's approach (England) to that of a middle-income one (Colombia). Rev Salud Publica (Bogota) 2012;14(1):143-55.
33. Le Bras A, De Lonlay P, Attarian S, Brassier A, Durand-Zaleski I, Laforêt P. Medical expenses and care pathways of patients with Pompe receiving myozyme: an observational study based on the French national healthcare database. Orphanet J Rare Dis 2025;20(1):554.

Vedlegg X: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

To medisinske fageksperter oppnevnt av de regionale helseforetakene 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 X: Kommentarer fra produsent

Sanofi har fått muligheten til å vedlegge kommentarer til metodevurderingen (se neste side), selv om vurderingen ikke er basert på dokumentasjon fra produsent.

Metodevurdering av alglukosidase alfa til både voksne og pediatriske pasienter med Pompes sykdom ble første gang bestilt av Bestillerforum for nye metoder i 2022, men ble avbestilt i 2024 på grunn av manglende innsendt dokumentasjon fra Sanofi.

DMP har gjennomgått publisert litteratur om ERT ved Pompes sykdom, inkludert referansene Sanofi viser til i sitt vedlegg. Sanofis referanser tilfører ikke nye opplysninger til metodevurderingen. DMPs vurdering av behandlingens effekt på kort og lang sikt bygger på det samlede dokumentasjonsgrunnlaget. I den helseøkonomiske analysen brukt for å beregne kostnadseffektivitet hos voksne med LOPD er det lagt til grunn at ERT gir en livslang mereffekt sammenlignet med BSC på muskel- og lungefunksjon samt mortalitet.

1. Innledning

Sanofi takker DMP for muligheten til å kommentere utkastet til metodevurdering av Myozyme (alglukosidase alfa). Vår ambisjon er å bidra til at vurderingen gjenspeiler best tilgjengelig evidens, den kliniske virkeligheten for norske pasienter med Pompes sykdom (LOPD og IOPD), og en korrekt og rettferdig vurdering av prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk.

2. Generelle kommentarer

2.1 Myozyme har som det eneste reelle behandlingsalternativet ved Pompes sykdom i Norge hatt markedsføringstillatelse siden 2006. Frem til 01.02.2019 har alle norske pasienter med behov for behandling hatt muligheten til å motta Myozyme via ordningen med individuell stønad på blå resept, og Myozyme var således standard behandling frem til dette tidspunkt. I dag mottar pasientene som startet behandling før finansieringsansvaret ble overført til de regionale helseforetakene fortsatt Myozyme og etter 2019 har ytterligere pasienter fått tilgang (IOPD). Det er som en følge av dette en gjennomgående svakhet med rapporten at det henvises til at de fleste pasienter i Norge ikke får annet enn Best Supportive Care (BSC) i dag.

2.2 Evidensgrunnlaget for rapporten er mangelfull da det er en rekke sentrale referanser som ikke er tatt høyde for. Disse referansene kunne gitt viktig innsikt i overlevelses og langtidsdata. Se vedlagt referanseliste.

3. Kommentarer til relativ effekt (LOPD)

3.1 Utkastet refererer til en «moderat» effekt av Myozyme sammenlignet med BSC i LOTS-studien. LOTS er en randomisert, kontrollert fase III-studie som dannet grunnlag for EMAs markedsføringstillatelse. Studien demonstrerte en statistisk signifikant forskjell både i 6MWD (28 meter, p=0,0283) og i FVC (uendret median i behandlingsgruppen mot 3 % reduksjon i placebogruppen, p=0,0026). Etter vår vurdering undervurderes den kliniske betydningen av ERT ved en alvorlig, progredierende sykdom i utkastet. Vår vurdering er i tråd med de medisinske fagekspertenes vurdering, referert i utkastet, om at effekten er klinisk relevant ved en progredierende sykdom. Vi ønsker å løfte frem at Myozyme er en internasjonalt anerkjent referanse-ERT med lang klinisk erfaring.

3.2 Populasjon. Det er også verdt å merke seg at studiepopulasjonen i LOTS-studien trolig besto av pasienter med lengre progrediert sykdom enn den norske populasjonen som eventuelt kan starte behandling dersom Myozyme innføres. I LOTS-studien var median sykdomsvarighet ved inklusjon 9,0 ± 6,3 år, med et spenn fra 0,3 til 24,8 år. Ettersom pasienter med diagnose stilt før 2019 allerede har fått tilbud om behandling, er det rimelig å anta at pasientene det er relevant å starte behandling hos, er de som har fått diagnosen etter 2019. Median sykdomsvarighet for disse norske pasientene er ukjent, men per 11.11.2026 vil spennet trolig ligge mellom 0,0 og 7,8 år. Et kortere sykdomsforløp innebærer sannsynligvis mindre irreversibel skade, og dermed et større potensial for effekt av behandling.

3.3 Registerdata. Utkastet viser til registerdata som indikerer stabilisering og bedring i pasientrapporterte utfall, blant annet fysiske komponenter i SF-36 (1,49 poeng/år de første to årene, deretter stabilt), Rotterdam Handicap Scale (stabilisert etter tidligere forverring) og fatigue (FSS). I tillegg til registerdata fremhevet i utkastet, har registerstudiet også demonstrerte at Myozyme signifikant reduserte risikoen for å bli rullestolavhengig (hazard ratio: 0,36; 95 % KI: 0,17, 0,75 i en studie med 198 kvalifiserte pasienter med median oppfølging på 5 år) og signifikant forbedret R-PACT (Rasch-Built Pompe-Specific Activity)-skalaen (3,6 prosentpoeng sammenlignet med baseline etter 5 år med behandling). Vi ber om at DMPs konklusjon om usikkerhet balanseres mot disse dataene.

3.4 Usikkerhet. Utkastet påpeker selv at langtidseffekten er usikker. For å imøtekomme noe av denne usikkerheten ber vi derfor om at de vedlagte referansene på langtidsdata blir tatt høyde for i vurderingen av effekt.

4. Kommentarer til helseøkonomiske analyser

4.1 Sanofi stiller spørsmål ved bruk av modellen for cipaglukosidase alfa/miglustat som proxy for Myozyme (alglukosidase alfa). Det er en vesensforskjell i indikasjon mellom disse produktene da cipaglukosidase alfa/miglustat

kun er indisert for voksne mens Myozyme er indisert hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre. Vi ber om en transparent redegjørelse for forskjeller i komparator, progresjonsantakelser og behandlingspopulasjon (herunder gjennomsnittlig behandlingsstart ved 44 års alder), samt sensitivitetsanalyser som reflekterer norske forhold.

4.2 Prisgrunnlag. Analysene er basert på maksimal AUP, som ikke reflekterer den konfidensielle avtalen som var vanlig i det norske markedet før Nye Metoders negative vedtak fant sted (ID2022_064, 09.12.2024). Vi ber DMP tydelig beskrive konklusjonenes følsomhet for pris.

4.3 Absolutt prognosetap (APT). Utkastet angir APT på 23–26 QALY for LOPD, men påpeker at estimatet er svært usikkert og at reelt APT trolig er lavere enn estimert. Sanofi anerkjenner at å beregne APT for en slik heterogen pasientgruppe er utfordrende. Likevel ber vi DMP revurdere dette estimatet. Dette gjelder spesielt ettersom det også finnes barn og ungdom med LOPD, noe som kan forventes å gi en betydelig høyere APT enn hva DMP har kommet frem til.

5. Kommentarer til IOPD

Myozyme er den eneste behandlingen godkjent for IOPD. Sanofi er enig i utkastets vurdering av at Pompes sykdom, især IOPD, representerer en særskilt liten pasientgruppe. IOPD er assosiert med svært høy APT, og behandling med Myozyme gir betydelig forlenget overlevelse. Alle kriterier for særskilt små pasientgrupper er dermed oppfylt.

6. Budsjettkonsekvenser og pasientgrunnlag

Utkastet tar utgangspunkt i at det er «i overkant av 10» kjente pasienter i Norge, hvorav minst 8 er voksne. Samtidig får til sammen ■IOPD og LOPD pasienter Myozyme i dag. Dette faktum kommer ikke frem i analysen. Basert på dagens situasjon er det dermed om lag 6 pasienter som ikke får Myozyme, og som dermed er utgangspunktet for en beregning av de budsjettmessige forhold. Hvor mange av disse 6 som er IOPD vites ikke, men også dette elementet bør tas med i beregningene.

7. Konklusjon og ønske om dialog

Sanofi ber om et møte med DMP og de medisinske fagekspertene før rapporten ferdigstilles, og om at selskapets kliniske og helseøkonomiske dokumentasjon vurderes i en revidert metodevurdering. Se referanselisten under.

9. Referanser

Dornelles AD, Kishnani PS, de Oliveira HA Jr, Schwartz IVD et al. A Systematic Review and Meta Analysis of Enzyme Replacement Therapy in Late-Onset Pompe Disease. J Clin Med. 2021 Oct 21;10(21):4828.

van der Ploeg AT, Hopkin RJ, Kishnani PS, Laforêt P, Tsao E et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. Mol Genet Metab. 2012 Nov;107(3):456-61.

Kuperus E, van der Ploeg AT, van der Beek NAME et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: A 5-year prospective study. Neurology. 2017 Dec 5;89(23):2365-2373.

Harlaar L, van der Ploeg AT, Laforêt P, van der Beek NAME et al. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. Neurology. 2019 Nov 5;93(19):e1756-e1767.

Kenneth I. Berger, Priya S. Kishnani, Ans T. van der Ploeg et al. Changes in forced vital capacity over≤13 years among patients with late-onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa: new modeling of real-world data from the Pompe Registry. Journal of Neurology. 2024 June. https://doi.org/10.1007/s00415-024-12489-9

Benedikt Schoser, Andrew Stewart, Steve Kanters, 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 Apr;264(4):621-630.

Mark Corbett, Chinyereugo Umemneku-Chikere, Sarah Nevitt, Nyanar Jasmine Deng et al. Enzyme replacement therapy compared with best supportive care for the treatment of Pompe Disease: a systematic review and network meta-analysis. Health technol Asses. 2026 Aug;30(63):163-220