

## Crysvita (burosumab) vid X-kromosombunden hypofosfatemisk rakit

NT-rådets yttrande till regionerna 2019-06-05

### Rekommendation och sammanvägd bedömning

#### NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Crysvita bör användas vid behandling av X-kromosombunden hypofosfatemisk rakit (XLH) i de fall där samtliga nedan angivna kriterier är uppfyllda:
  - XLH-diagnosen är genetiskt verifierad.
  - Patienten har utan behandling en biokemisk och klinisk bild förenlig med XLH.
  - Patienten har radiologiska förändringar som vid rakit vid behandlingsstart.
  - Patienten har behandlats med fosfat och aktivt D-vitamin (konventionell behandling) i adekvata doser utan klinisk eller röntgenologisk förbättring.
  - Patientens biokemiska bild normaliseras inte med konventionell behandling.
  - Patienten har en tillväxthastighet under de senaste 6 månaderna som är > 2 cm/år.
  - Patienten har inte uppnått full pubertetsutveckling.
- att behandling av barn med XLH sker vid, eller i nära samarbete med, mottagning med erfarenhet av patienter med XLH.
- att teckna nationellt förhandlat avtal om återbäring.

Tillståndets svårighetsgrad anses hög för de patienter som enligt ovan kriterier är aktuella för behandling med Crysvita.

Åtgärdens effektstorlek för hela gruppen patienter med XLH bedöms som måttlig.

Tillståndet är mycket sällsynt.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är måttlig.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg.

NT-rådet bedömer att Crysvita kan utgöra ett värdefullt behandlingsalternativ för patienter med svåra former av X-kromosombunden hypofosfatemisk rakit och otillräcklig effekt av konventionell behandling. NT-rådet rekommenderar regionerna att all behandling av barn med XLH sker vid, eller i nära samarbete med, mottagning med erfarenhet av patienter med XLH.

TLV har gjort en hälsoekonomisk bedömning av Crysvita och även publicerat kompletterande känslighetsanalyser. I samband med nationell samverkan för Crysvita har nationella förhandlingar genomförts med företaget vilket har resulterat i avtal som innebär återbäring av en del av kostnaden till regionerna. Kostnaden är för hög för att behandling med Crysvita ska kunna rekommenderas till hela patientgruppen.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Crysvita kan betraktas som kostnadseffektivt för en begränsad grupp av patienter som kan anses ha störst nytta av behandlingen.

## Om läkemedlet

Crysvita innehåller burosumab som är en rekombinant human monoklonal antikropp, IgG1, som binder till och hämmar aktiviteten av FGF-23. Därigenom ökar både den tubulära reabsorptionen av fosfat i njurarna samt serumkoncentrationen av 1,25-dihydroxy-vitamin D.

Vid XLH är nivåerna av FGF-23 kraftigt förhöjda beroende på en genetisk mutation. Detta leder till en minskad reabsorption av fosfat i njurarna samt minskad aktivering av vitamin D med störd kalkbalans som följd. Den störda kalkbalansen leder till skelettförändringar, påverkad tillväxt, felställningar och sprickor i skelettet samt nedsatt rörlighet. Crysvita är indicerat för behandling av X-kromosombunden hypofosfatemisk rakit, XLH, hos barn och ungdomar 1 år och äldre med växande skelett.

Läkemedlet blev godkänt för försäljning februari 2018 och har sär-läkemedelsstatus. Crysvita är ett rekvisitionsläkemedel och ges som subkutan injektion.

## Bedömning av platsen i terapin

NT-rådet rekommenderar i samråd med kliniska experter i Barnläkarföreningens arbetsgrupp för XLH att all behandling av barn med XLH sker vid eller i nära samarbete med mottagning med erfarenhet av patienter med XLH. Vid XLH bör alltid först ett behandlingsförsök med konventionell behandling göras.

Konventionell behandling av XLH innebär tillförsel av fosfat och aktivt vitamin D. För att vara effektiv måste fosfattillförseln delas upp på ett stort antal doser under dagen. Behandlingen måste monitoreras noggrant. Trots väl genomförd konventionell behandling finns stor risk att sjukdomen progredierar. Vid svåra former av sjukdomen är konventionell behandling otillräcklig.

Crysvita kan anses kostnadseffektivt vid behandling av XLH endast i de fall konventionell behandling inte är tillräckligt effektiv. För att starta behandling med Crysvita bör därför samtliga följande kriterier vara uppfyllda:

- XLH-diagnosen är genetiskt verifierad.
- Patienten har utan behandling en biokemisk och klinisk bild förenlig med XLH.
- Patienten har radiologiska förändringar som vid rakit vid behandlingsstart.
- Patienten har behandlats med fosfat och aktivt D-vitamin (konventionell behandling) i adekvata doser utan röntgenologisk eller klinisk signifikant förbättring.
- Patientens biokemiska bild normaliseras inte med konventionell behandling.
- Patienten har en tillväxthastighet, mätt under de senaste 6 månaderna som är > 2 cm/år.
- Patienten har inte uppnått full pubertetsutveckling.

NT-rådet anser att de patienter som enligt dessa kriterier kan erbjudas behandling med Crysvita bör diskuteras med Barnläkarföreningens arbetsgrupp för XLH.

## NT-rådets bedömning gällande Crysvita

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet och Åtgärdens kostnadseffektivitet.

### Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Sjukdomen förekommer i olika svårighetsgrader och symtomen är mycket varierande mellan individer. För de patienter som har den svåraste formen av sjukdomen med skelettförändringar som resulterar i påverkad längdtillväxt, felställningar, sprickor i skelettet, nedsatt rörlighet, ledbesvär och tandproblem bedöms svårighetsgraden som hög.

### Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med Crysvisa bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

Vid rakitsjukdom ses radiografiska förändringar vid tillväxtplattorna hos växande ben. För att bedöma sjukdomens svårighetsgrad används i studierna en tiogradig poängskala, RSS (Rickets severity score) för att utvärdera behandlingseffekten. Nedan summeras resultaten från den pivotala studien CL201.

#### CL201

En randomiserad, öppen, dos-respons, fas II-studie med syfte att kartlägga farmakodynamik och säkerhet för burosumab. 52 patienter inkluderades i åldern 5 till 12 år. Patienterna randomiserades till två armar där den ena fick burosumab subkutant varannan vecka och den andra fick burosumab subkutant var fjärde vecka. Resultat från studien visade ett sänkt medelvärde för total RSS (RSS från 1,8 till 0,9 p <0,0001) för bägge doseringsregimerna vid vecka 40 och 64. Större förbättring i RSS kunde ses för de patienter som hade ett högre RSS vid baslinjen.

### Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen

Tillförlitligheten är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Behandlingsfördelen med burosumab för hela patientgruppen är osäker eftersom studien CL301 endast inkluderade patienter med svår sjukdom, vilka inte kan anses vara representativa för hela patientpopulationen med XLH i Sverige. Den uppskattade behandlingseffekten hos hela patientgruppen kan ha överskattats när endast svårt sjuka patienter inkluderats i studien. Dessutom användes Rickets severity score som metod för att bedöma sjukdomens svårighetsgrad, vilket inte används i klinisk praxis, där symtomen återspeglar sjukdomsbilden.

### Förekomst av tillståndet

Tillståndet är mycket sällsynt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

XLH förekommer hos omkring 5 per 100 000 födda, vilket innebär att det föds cirka fem barn med sjukdomen per år i Sverige. Hos kvinnor förekommer sjukdomen nästan dubbelt så ofta som hos män.

### Åtgärdens kostnadseffektivitet

TLV har utvärderat kostnadseffektiviteten för behandling med Crysvisa. Utfallet är starkt beroende av vilka antaganden som görs avseende många parametrar, främst långtidseffekter av behandlingen samt vilken effekt den gängse standardbehandlingen har. I sin initiala utvärdering skattar TLV kostnaden per vunnet QALY till cirka 12 miljoner kronor.

TLV har, med företagets hjälp, gjort kompletterande känslighetsanalyser på NT-rådets förfrågan där antagandena i analyserna ändras. I känslighetsanalys nummer 1 skattar TLV kostnaden per vunnet QALY till ca 4,9 miljoner kronor. I känslighetsanalys nummer 2 skattar TLV kostnaden per vunnet QALY till ca 2,7 miljoner kronor.

NT-rådet gör bedömningen att de antaganden som görs i känslighetsanalys nummer 2 från TLV bäst kan anses representera förhållandena för de för behandling aktuella patienterna i Sverige. I samband med nationell samverkan för Crysvida har nationella förhandlingar genomförts med företaget vilket har resulterat i avtal som innebär återbäring av en del av kostnaden till regionerna. Avtalet sänker kostnaden per QALY jämfört med ovan redovisade resultat. Mot bakgrund av detta gör NT-rådet bedömningen att utifrån att det föreligger en högre betalningsvilja för sällsynta tillstånd är behandling med Crysvida kostnadseffektiv för patienter som uppfyller kriterierna i denna rekommendation.

### **Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen**

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

En utvärdering av en behandling vars effekt sträcker sig över en så lång tid som denna blir automatiskt mycket känslig för de antaganden som görs i utvärderingen. Av detta skäl är tillförlitligheten i bedömningen låg.

## **Referenser**

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)

[TLV:s tilläggsanalys](#)

[EPAR](#)

## **Länkar till mer information**

[Assessment report](#)

[CL201](#)

[CL301](#)

## **Närvarande vid beslut**

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Mikael Köhler, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Torbjörn Söderström, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra regionen; Maria Landgren, Södra regionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen.

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.