

# Crysvita (burosumab) vid x-kromosombunden hypofosfatemisk rakit (XLH)

NT-rådets yttrande till regionerna 2023-11-29

## Rekommendation och sammanvägd bedömning

### NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Crysvita bör användas vid behandling av X-kromosombunden hypofosfatemisk rakit (XLH) hos barn 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 trots behandling med fosfat och aktivt D-vitamin (konventionell behandling) i adekvata doser under minst 6 månader kvarstående kliniska, biokemiska och/eller röntgenologiska tecken på rakit och/eller osteomalaci.
- att all behandling initieras, utvärderas och avslutas av behandlande läkare tillsammans med det nationella behandlingsrådet för XLH.
- att behandling av vuxna endast sker i undantagsfall och då utifrån individuell bedömning via behandlingsrådet.
- att teckna nationellt förhandlat avtal om återbäring.

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

Tillståndet är sällsynt, det föds färre än fem barn per år med XLH i Sverige.

Osäkerheten i den vetenskapliga dokumentationen är hög.

Osäkerheten i den hälsoekonomiska värderingen är mycket hög.

NT-rådet bedömer att Crysvita kan utgöra ett värdefullt behandlingsalternativ för patienter med svåra former av X-kromosombunden hypofosfatemisk rakit (XLH) och otillräcklig effekt av konventionell behandling.

För att säkerställa jämlik hantering i landet har NT-rådet beslutat om ett nationellt behandlingsråd med representanter från sjukvårdsregionerna. Behandlingsrådet ska bedöma när behandling med Crysvita är lämplig och utgöra ett stöd för behandlande läkare och verksamhetschefer. NT-rådet rekommenderar att all behandling med Crysvita initieras och utvärderas av behandlande läkare tillsammans med behandlingsrådet för XLH.

TLV gjorde 2019 en hälsoekonomisk bedömning av Crysvida och publicerade även kompletterande känslighetsanalyser. TLV värderade då kostnaden per vunnet QALY för Crysvida jämfört med konventionell behandling till cirka 12 miljoner kronor. Ingen nyare värdering har gjorts av TLV.

Det avtal som tecknades i samband med rekommendationen 2019 har löpt ut och nya förhandlingar har genomförts med företaget. Det har resulterat i avtal som innebär återbäring av en del av kostnaden för Crysvida till regionerna. Kostnaden är för hög för att behandling med Crysvida ska kunna rekommenderas till hela patientgruppen.

Det finns tre nivåer för NT-rådets rekommendationer till regionerna: att läkemedlet bör användas, kan användas eller att läkemedlet inte ska användas. Rekommendationen i det här fallet är att Crysvida bör användas till de patienter som uppfyller NT-rådets kriterier eftersom användning av Crysvida i dessa fall kan bedömas vara kostnadseffektivt.

## Om läkemedlet

Crysvida 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. Crysvida är indicerat för behandling av X-kromosombunden hypofosfatemisk rakit (XLH), hos barn och ungdomar i åldern 1 till 17 år med radiologiskt påvisad skelettsjukdom, samt hos vuxna.

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.

CL 201: Burosumab har studerats i en randomiserad, öppen, dos-respons, fas II-studie. 52 patienter i åldern 5 till 12 år 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.

CL301: Effekt och säkerhet har studerats i en öppen, randomiserad, aktiv-kontroll fas III-studie. 61 patienter i åldern 1-12 år, som tidigare behandlats med konventionell terapi, randomiserades till antingen burosumab varannan vecka eller konventionell behandling under 64 veckor. Studiens primära effektmått var förändringen av rakitsymtom utvärderad med RGI-C

(Radiographic Global Impression of Change) vid vecka 40. RGI-C är en skala i sju punkter (-3 till +3) som mäter förändringen i svårighetsgraden av rakit. -3 innebär allvarlig försämring, 0 oförändrat tillstånd och +3 innebär fullständig läkning. Studien visade en signifikant större förbättring i RGI-C för patienter som behandlades med burosumab jämfört med konventionell behandling (RGI-C +1,9 vs +0,8 (skillnad 1,1; 95% CI 0,8-1,5;  $p < 0,0001$ ). Resultatet stod sig även vid vecka 64 (RGI-C +2,1 vs + 1,0 (skillnad 1,0; 95% CI 0,7-1,3;  $p < 0,0001$ ).

Crysvita blev godkänt för försäljning februari 2018 och har sär läkemedelsstatus. Crysvita är ett rekvisitions läkemedel och ges som subkutan injektion.

## Bedömning av platsen i terapin

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 hos barn 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 trots behandling med fosfat och aktivt D-vitamin (konventionell behandling) i adekvata doser under minst 6 månader kvarstående kliniska, biokemiska och/eller röntgenologiska tecken på rakit och/eller osteomalaci.

De barn som uppfyller dessa kriterier kan erbjudas behandling med Crysvita. Behandlingen bör initieras, utvärderas och avslutas av behandlande läkare tillsammans med det nationella behandlingsrådet för XLH.

Behandling av vuxna sker endast i undantagsfall och då utifrån individuell bedömning via behandlingsrådet.

## NT-rådets bedömning gällande läkemedlet

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Vid bedömningen har tillståndets svårighetsgrad, tillståndets sällsynthet och åtgärdens kostnadseffektivitet vägts in. Även

osäkerheten i den hälsoekonomiska bedömningen påverkar vilken kostnad som bedöms acceptabel.

### **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.

### **Förekomst av tillståndet**

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

Det föds cirka fem barn med sjukdomen per år i Sverige. Eftersom sjukdomen har mycket varierande svårighetsgrad och bara patienter med uttalade symtom diagnostiseras finns ingen tydlig uppgift om prevalensen av XLH i Sverige i dag. I England anges prevalensen vara 8/1 000 000. Det är bara de svåraste formerna av XLH som är aktuella för behandling med Crysvida.

### **Åtgärdens kostnadseffektivitet**

TLV har utvärderat kostnadseffektiviteten för behandling med Crysvida. 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 att det tidigare avtalet för Crysvida löpt ut har nya 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.

## Osäkerhet i underlaget

### Osäkerhet i den vetenskapliga dokumentationen

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

Behandlingsfördelen med 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 RSS (Rickets severity score) som metod för att bedöma sjukdomens svårighetsgrad. TLV bedömer att RSS är ett relevant mått för att bedöma sjukdomens svårighetsgrad, men RSS används inte i svensk klinisk praxis. RSS fokuserar på benmanifestationer och tar inte hänsyn till metabola förändringar vid XLH.

### Osäkerhet i den hälsoekonomiska bedömningen

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

Osäkerheten bedöms som mycket hög vilket bland annat beror på antagandet att patienter på konventionell behandling inte kan förflyttas mellan hälsostadierna, varken till ett bättre eller sämre hälsostadie under hela tidshorizonten, samt på antagandet att behandlingseffekten kvarstår över hela tidshorizonten (100 år).

## Tidpunkter för revision av yttrandet

Detta yttrande ersätter yttrandet från 2019-06-05. Avtalet som tecknades i samband med rekommendationen 2019 har löpt ut och nya förhandlingar har genomförts med företaget, vilket ligger grund för uppdateringen.

## NT-rådets behandlingsråd för XLH

Arbete pågår med att bilda ett behandlingsråd för XLH. Det utses av NT-rådet och består av läkare från respektive sjukvårdsregion. Läkarna ska ha bred kompetens inom området sällsynta sjukdomar samt inom endokrina och ämnesomsättningssjukdomar. Regionrepresentanterna ska vara jävsdeklarerade och bedömer i patientärenden om kriterier för behandling är uppfyllda. Även samordnaren för NT-rådets behandlingsråd ingår i behandlingsrådet.

## Referenser

TLVs hälsoekonomiska värdering och tilläggsanalys av Crysvita

[Hälsoekonomisk bedömning Crysvita \(tlv.se\)](#)

[Crysvita beslutsunderlag tilläggsanalys \(tlv.se\)](#)

Assessment report (effekt och säkerhet)

[Crysvita- INN: busorumab \(europa.eu\)](#)

EPAR (produktresumé)

[Crysvita, INN-burosumab \(europa.eu\)](#)

Pivotal studie

CL201 [Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia | NEJM](#)

CL301 [Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial \(thelancet.com\)](#)

## Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen; Åsa Derolf, sjukvårdsregion Stockholm-Gotland; Maria Palmetun Ekbäck, Sjukvårdsregion Mellansverige; Maria Landgren, Södra sjukvårdsregionen; Anna Lindhé, Västra sjukvårdsregionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen.

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet