

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_021

Burosumab (Crysvita) til
behandling av X-bundet
hypofosfatemi

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

05-05-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Denne kostnadseffektbrøken vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av Crysvida til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) i henhold til bestilling ID2018_021: Burosumab (Crysvida) til behandling av X-bundet hypofosfatemi, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Kyowa Kirin.

Bakgrunn

Crysvida er et legemiddel til behandling av barn og ungdom med XLH og skjelett i vekstfase. XLH er en arvelig form for rakitt. Den generelle kliniske effekten ved behandling av barn med XLH er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 21 pasienter er aktuelle for behandling med Crysvida i Norge i dag. Pasientantallet forventes å være stabilt på dette nivået i årene fremover.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av Crysvida til behandling av barn med XLH er dokumentert gjennom de to ukontrollerte fase II-studiene CL201 og CL205, og den randomiserte, kontrollerte fase III-studien CL301. I sistnevnte studie ble det dokumentert at behandling med burosumab ga statistisk signifikant bedre tilheling av rakitt hos barn med XLH sammenlignet med konvensjonell terapi, bestående av substitusjonsbehandling med fosfat og vitamin D. For å dokumentere effekten av konvensjonell terapi har Kyowa Kirin også utført to registerstudier av barn med XLH.

Legemiddelverket mener det er en vesentlig grad av usikkerhet knyttet til størrelsen på mereffekten av behandling med Crysvida sammenlignet med konvensjonell terapi.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at XLH for denne populasjonen behandlet med konvensjonell terapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 20 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (med dagens legemiddelpriser) er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår for Crysvida sammenlignet med konvensjonell terapi:

11 462 548 kroner per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Legemiddelverkets vurdering

XLH er en alvorlig, arvelig sykdom som vanligvis debuterer i løpet av barns første 1–2 leveår. Sykdommen kan gi skader og feilstillinger på skjelett og ledd som kan vedvare inn i voksenlivet. Dagens behandlingsregime av sykdommen kan gi god effekt hos mange pasienter med XLH, men kan være

vanskelig å gjennomføre i praksis som følge av hyppige daglige administrasjoner (ofte 4–6 ganger daglig) og uttalt vond smak på fosfatmiksturen.

Legemiddelverket vurderer at det er en vesentlig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Dette er en konsekvens av mange faktorer, inkludert at analysen er sammensatt av data fra mange ulike studier/kilder, effektestimaterne for burosumab og konvensjonell terapi bygger på ujusterte sammenligninger og at de kliniske studiene var små og hadde relativt kort oppfølgingstid.

Pasienter som ikke oppnår adekvat sykdomskontroll med konvensjonell behandling er mer alvorlig stilt og vil dermed ha en større gevinst av behandling med burosumab. Legemiddelverket har i scenarioanalyse vist at en behandling avgrenset til en slik populasjon vil være vesentlig mer kostnadseffektiv.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Crysvita ved behandling av XLH vil være om lag 54 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Crysvida (burosumab). Legemiddelverket har vurdert alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av burosumab til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) i henhold til bestilling ID2018_021: Burosumab (Crysvida) til behandling av X-bundet hypofosfatemi, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Kyowa Kirin.

Pasientgrunnlag i Norge

I en norsk kohortestudie fra 2016 ble det identifisert i alt 21 barn med XLH i Norge (1). I følge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med virker dette som et rimelig estimat for størrelsen på dagens pasientpopulasjon for barn med XLH. Det er estimert at det tilkommer omtrent ett nytt tilfelle av XLH per årskull i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet alvorlighet, gitt ved absolutt prognosetap (APT), for den relevante pasientpopulasjonen behandlet med dagens standardbehandling (konvensjonell terapi bestående av fosfat og aktivt vitamin D). Alvorlighetsberegningene ga et APT på ca. 20 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Legemiddelbehandling av barn og ungdom med XLH har som formål å tilhele rakitt, redusere deformiteter i underekstremitetene, øke pasientens vekst, samt forebygge langtidskomplikasjoner relatert til ben og ledd som følge av rakitt. Hovedprinsippet for behandlingen er substitusjonsterapi bestående av tilførsel av fosfat og aktivt vitamin D, vanligvis al fakalsidol, for å kompensere for den økte utskillelsen av fosfat og den relative mangelen på 1,25-dihydroksyvitamin D. Fosfat administreres typisk 4–6 ganger daglig, ettersom serumnivåene av fosfat synker ned til utgangsnivået i løpet noen få timer etter inntak. Dosene av fosfat og vitamin D må titreres nøye for hver pasient.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den generelle effekten av behandling med burosumab mht. tilheling av rakitt er demonstrert gjennom de to åpne og ukontrollerte fase II-studiene CL201 og CL205, og den åpne, randomiserte, kontrollerte fase III-studien CL301. Effektestimatene i den helseøkonomiske modellen bygger på resultater fra disse tre studiene, samt de to retrospektive kohortestudiene CL002 og UK Chart, sammenstilt i en naiv indirekte sammenligning. Videre bygger effektestimatene for konvensjonell terapi-armen i modellen på en antagelse om at pasientene allerede har «hentet ut» effekten det er mulig å få av denne behandlingen, og derfor bare vil ha stabil sykdomsaktivitet fra modellstart og ut hele livsløpet, uten å oppleve forbedring/forverring. I tillegg er de tre kliniske studiene av burosumab korte med en oppfølgingstid på inntil 88 uker, mens effekten er modellert i et livstidsperspektiv. Det er derfor betydelig usikkerhet knyttet til estimat av mereffekt av burosumab.

Legemiddelverket har gjort scenarioanalyser for å belyse kostnadseffektiviteten av behandling med burosumab sammenlignet med konvensjonell terapi for hhv. nydiagnostiserte pasienter og pasienter som ikke oppnår adekvat respons av konvensjonell terapi. Det er størst gevinst av behandling med burosumab for pasienter som ikke oppnår adekvat respons med konvensjonell behandling.

Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at behandling med burosumab kan gi god effekt for barn og ungdom med XLH og skjelett i vekstfase. Det er imidlertid en vesentlig grad av usikkerhet knyttet til størrelsen på merverdien av burosumab sammenlignet med konvensjonell terapi.

Sikkerhet

Burosumab ble generelt godt tolerert blant deltakerne i de kliniske studiene. Den hyppigst rapporterte bivirkningen ved behandling med burosumab på tvers av alle studiene var reaksjoner på injeksjonsstedet. Disse reaksjonene var i all hovedsak milde og begrenset til huden rundt injeksjonsstedet, med en varighet på 1–2 dager. Utover dette var de hyppigst rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene hodepine, smerter i armer og ben, reduserte nivåer av vitamin D, utslett, tannpine, tannabscesser, muskelsmerter og svimmelhet. Ingen pasienter i de kliniske studiene avsluttet behandlingen med burosumab som følge av bivirkninger.

Kostnadseffektivitet

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen).

Forutsetningene er de samme som i Kyowa Kirins base case, bortsett fra følgende:

- Hvor alvorlig rakitt pasientene har som utgangspunkt (distribusjon av helsetilstand)
- Legemiddelpris (AUP eks. moms)
- Fordeling av kjønn i populasjonen
- Diskonteringsrate (lavere diskonteringsrate etter 40 år)
- Nytte for omsorgspersoner
- Kostnader fysioterapi

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse (maks. AUP, eks. mva). Per pasient, diskonterte tall

	Burosumab	Konvensjonell behandling	Differanse
Totale kostnader	14 375 706	412 328	13 963 377
Totale QALYs	15,85	17,07	1,21
Totale leveår	24,15	24,15	-
Merkostnad per vunnet QALY			11 462 548
Merkostnad per vunnet leveår			-

Merkostnad for burosumab sammenliknet med konvensjonell terapi ved er (maksimal AUP):

Ca 11,5 millioner kroner per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Kyowa Kirins base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse (AIP, eks. mva). Per pasient, diskonterte tall.

	Burosumab	Konvensjonell behandling	Differanse
Totalt kostnader	14 561 083	593 710	13 967 373
Totalt QALYs	15,72	11,63	4,06
Totalt leveår	24,37	24,37	-
Merkostnad per vunnet QALY			3 435 941
Merkostnad per vunnet leveår			-

Det er hovedsakelig én av Legemiddelverkets endringer som påvirker resultatene stort sammenliknet med Kyowa Kirins analyse. Dette er fordeling av hvor alvorlig rakitt pasientene hadde som utgangspunkt. Kyowa Kirin hadde lagt til en antagelse om at 84% av norske pasienter med XLH har alvorlig rakitt basert på studien CL301, dvs. at de ikke har respons på konvensjonell terapi og særdeles lav livskvalitet. I tillegg har Kyowa Kirin antatt at pasientene forblir i denne tilstanden resten av livet. Legemiddelverket mener at andre kilder for distribusjon av helsetilstander bedre reflekterer sykdomsutvikling og helse relatert livskvalitet hos pasienter med XLH i Norge, og har derfor lagt til grunn tilsvarende fordeling fra en innsendt registerstudie. Denne endringen innebærer imidlertid at potensialet for livslang forbedring er vesentlig lavere enn den Kyowa Kirin har modellert. Derfor blir den modellerte totale nytten av behandlingen lavere og kostnadseffektivitetsbrøken større.

For pasienter som ikke oppnår en adekvat respons med konvensjonell terapi vil effekten og nytten av behandling med burosumab være større enn hos pasienter som har adekvat respons på dagens behandling. Legemiddelverket har ikke vurdert om det er medisinsk eller praktisk hensiktsmessig å eventuelt avgrense populasjonen på denne måten i klinisk praksis. Legemiddelverket har heller ikke vurdert hva årsaken kan være til at enkelte pasienter ikke får adekvat respons med konvensjonell behandling. Skulle det eventuelt være aktuelt å innføre burosumab til en slik avgrenset pasientpopulasjon bør tydelige kriterier for når behandling skal iverksettes utformes i samråd med kliniske eksperter. Legemiddelverket har beregnet en kostnadseffektivitet og alvorlighetsgrad for en slik avgrenset populasjon. Merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår for burosumab sammenliknet med konvensjonell terapi er (maks. AUP, eks. mva):

Ca. 1,9 millioner kroner per QALY.

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Crysvisa (burosumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 54 millioner NOK inkl. mva per år.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets totalvurdering

XLH er en alvorlig, arvelig sykdom som vanligvis debuterer i løpet av barns første 1–2 leveår. Sykdommen kan gi skader og feilstillinger på skjelett og ledd som kan vedvare inn i voksenlivet. Dagens behandlingsregime av sykdommen kan gi god effekt hos mange pasienter med XLH, men kan være vanskelig å gjennomføre i praksis som følge av hyppige daglige administrasjoner (ofte 4–6 ganger daglig) og uttalt vond smak på fosfatmiksturen.

Legemiddelverket vurderer at det er en vesentlig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Dette er en konsekvens av mange faktorer, inkludert at analysen er sammensatt av data fra mange ulike studier/kilder, effektestimaterne for burosumab og konvensjonell terapi bygger på ujusterte sammenligninger og at de kliniske studiene var små og hadde relativt kort oppfølgingstid.

Pasienter som ikke oppnår adekvat sykdomskontroll med konvensjonell behandling er mer alvorlig stilt og har en større gevinst av behandling med burosumab. Legemiddelverket har i scenarioanalyse vist at en behandling avgrenset til en slik populasjon vil ha vesentlig lavere kostnad per QALY.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 X-BUNDET HYPOFOSFATEMI	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 BEHANDLING AV X-BUNDET HYPOFOSFATEMI.....	15
1.4.1 <i>Behandling med burosumab</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	15
1.4.3 <i>Komparator</i>	16
1.4.4 <i>Behandling med al fakalsidol</i>	16
1.4.5 <i>Behandling med fosfat</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	17
2.1.1 <i>Innsendt klinisk dokumentasjon</i>	20
3 PICO.....	23
3.1 PASIENTPOPULASJON	23
3.2 INTERVENSJON	29
3.3 KOMPARATOR	32
3.4 UTFALLSMÅL.....	35
3.4.1 <i>Effekt</i>	35
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	43
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	44
4 ØKONOMISK ANALYSE	50

4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	50
4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	51
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	52
4.2	RESULTATER.....	55
4.2.1	<i>Firmaets hovedalyse</i>	55
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	55
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	56
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	58
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	59
6	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	60
	REFERANSER.....	63
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	65
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	69
	A.1 <i>Budsjettkonsekvenser</i>	69
	A.1.2 <i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	69
	A.1.3 <i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	69
	6.1.1 <i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	70
	APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	71
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	75

LOGG

Bestilling:	IDnr 2018_021: Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Kyowa Kirin
Preparat:	Crysvita
Virkestoff:	Burosumab
Indikasjon:	Crysvita er indisert til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) med radiografisk verifisert bensykdom hos barn som er 1 år eller eldre og ungdom med skjelett i vekst.
ATC-nr:	M05BX05
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	02-07-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	29-10-2018
Klinikere kontaktet for første gang	23-01-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	12-02-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	04-02-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	19-03-2019
Rapport ferdigstilt:	05-05-2019
Saksbehandlingstid:	188 dager hvorav 15 dager i påvente av ytterligere opplysninger og 21 dager i påvente av kommentarer på rapportutkast fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 152 dager.
Saksutredere:	Einar Andreassen Morten Søndena
Kliniske eksperter:	Erik Fink Eriksen Torstein Baade Rø Henrik Underthun Irgens Cathrine Alsaker Heier Kristian Løvås
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
FGF23	Fibroblast vekstfaktor 23
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
Q2W	Hver 2. uke
Q4W	Hver 4. uke
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RGI-C	Radiografisk endring av rakitt
RSS	Thacher rakitt alvorlighetsskala
XLH	X-bundet hypofosfatemi

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH). På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Burosumab fikk innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) i februar 2018 for indikasjonen «behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) med radiografisk verifisert bensykdom hos barn som er 1 år eller eldre og ungdom med skjelett i vekst». Preparatet fikk innvilget en såkalt betinget MT, som medfører at MT-innehaveren Kyowa Kirin i løpet av 2019–2020 er forpliktet til å sende inn oppdaterte resultater fra tre pågående kliniske studier på barn fra 5–12 år, 1–4 år og 1–12 år (2). Burosumab er tilkjent status som «orphan drug» (legemiddel til behandling av sjelden tilstand).

Den innsendte dokumentasjonen sammenligner behandling med burosumab med konvensjonell terapi, bestående av oralt fosfat og aktiv vitamin D-analog, i en kostnad-per-QALY-analyse.

1.2 X-BUNDET HYPOFOSFATEMI

X-bundet hypofosfatemi er en sjelden, nedarvet genetisk betinget sykdom, og er den vanligste formen av arvelig rakitt (3). Rakitt, eller engelsk syke, skyldes i de fleste tilfeller en uttalt og langvarig mangel på vitamin D hos barn. Vitamin D hjelper kroppen med å ta opp kalsium og fosfat som er nødvendig for å bygge sterke bein. Mangel på D-vitamin gir særlig utslag rundt vekstsonene i de lange beina, noe som fører til veksthemming og forsinket skjelettutvikling. Knoklene til barna blir myke og svekkede. Når barnet begynner å gå, vil vektbelastningen føre til at leggene bøyes utover - og forårsaker hjulbenthet (4).

Pasienter med XLH har inaktiverende mutasjoner i PHEX-genet, som er et fosfatregulerende gen lokalisert på X-kromosomet. Dette påvirker de fosfatregulerende kontrollsystemene i kroppen, og fører til økte nivåer av proteinet fibroblast vekstfaktor 23 (FGF23), som er et protein som hemmer reabsorpsjon av fosfat i nyrene. Dette resulterer i økt utskillelse av fosfat fra kroppen via urin og redusert aktivering av 25-hydroksyvitamin D til aktivt 1,25-dihydroksyvitamin D, som igjen fører til defekt i benmineraliseringsprosessen. Dette manifesterer seg vanligvis hos pasienten i form av rakitt og bøyde og deformerte knokler (osteomalasi) (5).

Det kliniske sykdomsbildet blant pasienter med XLH kan variere i alvorlighetsgrad, men er vanligvis dominert av hjulbenthet, rakitt, kortvoksthet, bensmerter, tannabscesser, samt forkalkning i sener, ligamenter og leddkapsler (6). XLH er en progressiv sykdom som typisk debuterer når barnet begynner å gå (5). Barn med XLH har ofte problemer med vanlige motoriske funksjoner som løping, hopping etc. som følge av deformasjoner i skjelettet, og de er mer utsatte for benbrudd. Sykdommen vil ofte påvirke barnets normale fysiske utvikling, og kan føre til defekter i vekstplatene og permanent tap av vekstpotensialet (3). XLH er en livslang sykdom, og skader i skjelett og ledd, osteomalasi og redusert

mobilitet som erverves i barndommen kan vedvare inn i voksenlivet. Langtidskomplikasjoner som følge av XLH inkluderer også mikrokrudd i skjelettet, entesopati, osteofytter og osteoartritt.

Pasientgrunnlag i Norge

I en norsk kohortestudie fra 2016 av Rafaelsen et al. ble prevalensen av XLH i Norge estimert å være omtrent 1:60 000 blant barn i alderen 0–18 år. I studien ble det identifisert totalt 21 barn (5 gutter, 16 jenter) fra 13 ulike familier i Norge som var diagnostisert med XLH (1). I følge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med virker dette som et rimelig estimat for størrelsen på dagens pasientpopulasjon for barn med XLH. I denne metodevurderingen har Legemiddelverket i tillegg vurdert et scenario som kun omfatter barn med XLH som ikke får adekvat respons på konvensjonell behandling.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med XLH. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 20 QALY.

Legemiddelverket har beregnet APT for en subgruppe av pasienter som ikke oppnår adekvat respons med konvensjonell behandling, se kap 3.1. Beregning av alvorlighetsgrad for denne gruppen tilsier et absolutt prognosetap på ca. 30 QALY

1.4 BEHANDLING AV X-BUNDET HYPOFOSFATEMI

1.4.1 Behandling med burosumab

- *Indikasjon*
Indisert til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) med radiografisk verifisert bensykdom hos barn som er 1 år eller eldre og ungdom med skjelett i vekst.
- *Virkningsmekanisme*
Burosumab er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder seg til proteinet FGF23. Dermed hindres FGF23 fra å hemme nyrenes reabsorpsjon av fosfat tilbake i blodstrømmen, og nivåene av fosfat i blodet økes.
- *Dosering*
Oralt fosfat og vitamin D-analoger skal seponeres minst 1 uke før oppstart av behandling. Ved oppstart skal fastende serumfosfatkonsentrasjon være under referanseområdet for alderen. Den anbefalte startdosen er 0,4 mg/kg kroppsvekt, og vanlig vedlikeholdsdose er 0,8 mg/kg burosumab administrert som subkutane injeksjoner annenhver uke. Maksimaldosen er 90 mg. Alle doser skal avrundes til nærmeste 10 mg.
- *Bivirkninger*
Vanlige bivirkninger ved behandling med burosumab er reaksjoner på injeksjonsstedet, hodepine, smerter i armer og ben, reduserte nivåer av vitamin D, utslett, tannpine, tannabscesser, muskelsmerter og svimmelhet.

For utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for burosumab, se preparatomtalen (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger i dag ingen kur for XLH. Legemiddelbehandling av barn og ungdom med XLH har derfor som formål å tilhele rakitten, redusere deformiteter i underekstremitetene, øke pasientens vekst, samt forebygge langtidskomplikasjoner relatert til ben og ledd som følge av rakitt. Hovedprinsippet for behandlingen er substitusjonsterapi bestående av tilførsel av fosfat og aktivt vitamin D, vanligvis al fakalsidol, for å kompensere for den økte utskillelsen av fosfat og den relative mangelen på 1,25-dihydroksyvitamin D (6). Fosfat administreres typisk 4–6 ganger daglig, ettersom serumnivåene av fosfat synker ned til utgangsnivået i løpet noen få timer etter inntak. Økningen i fosfatnivået gir en forbigående hyperparathyroidisme som motvirkes ved tilførselen av aktivt vitamin D, som vanligvis administreres to ganger daglig (7). Med denne legemiddelbehandlingen kan rakitten tilheles, deformitetene i underekstremitetene reduseres og tilveksten økes. Over- og/eller underdosering kan imidlertid medføre alvorlig hyperkalsemi, nefrokalsinose og behandlingskrevende hyperparathyroidisme (6). Dosene av fosfat og vitamin D må derfor titreres nøye for hver pasient (5). Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at enkelte pasienter i tillegg får behandling med veksthormoner, men dette skjer kun i svært sjeldne tilfeller.

Behandling påbegynnes vanligvis kort tid etter diagnosen er stilt, og bør vare frem til barnet når sin endelige høyde og epifyseplatene i knoklene er lukket. Korrigerende kirurgi kan være aktuelt for voksne pasienter hvis alvorlige skjelettavvik er tilstedeværende. Legemiddelbehandling etter at barnet er ferdig

utvokst er ikke rutinemessig anbefalt, men mange pasienter fortsetter likevel behandling med fosfat og vitamin D livet ut (7). I følge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med vil voksne pasienter som fortsetter legemiddelbehandling ofte redusere inntaket av fosfat til 1–2 ganger i døgnet.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er fosfat og aktivt vitamin D. Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med er det enten al fakalsidol eller kalsitriol som hovedsakelig benyttes som vitamin D. Ettersom al fakalsidol synes å være mest benyttet i behandling av barn med XLH i norsk klinisk praksis (7), velger Legemiddelverket å benytte dette vitamin D-preparatet i kombinasjon med fosfat som komparator i den videre analysen.

1.4.4 Behandling med al fakalsidol

- *Indikasjon*
Barn: Renal rakitt. Familiær hypofosfatemisk D-vitaminresistent rakitt.
- *Virkningsmekanisme*
Al fakalsidol er en potent vitamin D3-vitaminanalog. Omdannes hurtig og praktisk talt fullstendig i leveren til kalsitriol (aktiv metabolitt av vitamin D3). Stimulerer gastrointestinal absorpsjon av kalsium og fosfat og tubulær reabsorpsjon av kalsium. Via suppresjon av parathyreoideahormon minskes fosfatutskillelsen i urinen. Kalsitriol har betydning for de- og remineralisering av benvevet.
- *Dosering*
Voksne og barn >20 kg: Initialt 1-2 µg/døgn. Vedlikeholdsdose: Justeres senere etter de biokjemiske laboratorieverdier, særlig serumkalsium.
- *Bivirkninger*
Vanlige bivirkninger ved behandling med al fakalsidol inkluderer magesmerter, utslett, kløe, hyperkalsuri, hyperkalsemi og hyperfosfatemi.

For utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for al fakalsidol, se preparatomtalen (8).

1.4.5 Behandling med fosfat

Ingen perorale fosfatpreparater er i dag markedsført i Norge, og fosfat må derfor forskrives på godkjenningsfritak. Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med er det vanligvis fosfat-brusetabletter (Phosphate Sandoz) som brukes, men også apotekfremstilte fosfatmiksturer kan være aktuelt – spesielt for de minste barna. Norsk preparatomtale er derfor ikke tilgjengelig. Ettersom brusetabletter med fosfat er det som brukes mest i behandling av XLH i Norge, mener Legemiddelverket dette er den mest aktuelle formuleringen av fosfat for denne metodevurderingen.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for godkjenningen av MTen var de to kliniske fase II-studiene UX023-CL201 (9) og UX023-205 (10), samt den retrospektive kohortestudien UX023-002. Den helseøkonomiske analysen er sammensatt av data fra disse tre studiene, samt den åpne, randomiserte, kontrollerte fase III-studien UX023-CL301 (ikke ennå publisert), og de to retrospektive kohortestudiene UX023-CL001 og UK Chart.

Kyowa Kirin har utført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å identifisere relevant klinisk evidens for behandlinger av XLH, inkludert konvensjonell terapi (fosfat og aktivt vitamin D). Et separat systematisk litteratursøk ble gjennomført for å identifisere dokumentasjon på helse relatert livskvalitet blant pasienter med XLH.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen (Tabell 3):

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier.

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
UX023-CL201, randomisert, åpen, dosefinnende fase II- studie (9)	Pasienter med XLH, alder 5–12 år (n=52).	To grupper: -Burosumab 0,1–2 mg/kg Q2W -Burosumab 0,2–2 mg/kg Q4W	Ingen.	Endring i RSS fra baseline ved uke 40.	Endring fra baseline i grad av rakitt målt ved RGI-C, 6MWT, vekst, funksjonell uførhet og smerte, sikkerhet, serum fosfat og serum alkalisk fosfatase.
UX023-CL205, énarmet, åpen fase II-studie (10)	Pasienter med XLH, alder 1–4 år (n=13).	Burosumab 0,8–1,2 mg/kg Q2W.	Ingen.	Sikkerhet og endring fra baseline til uke 40 i nivået av fastende serum fosfat.	Endring fra baseline i grad av rakitt målt ved RGI-C, 6MWT, endring i RSS fra baseline, vekst, funksjonell uførhet og smerte, sikkerhet, serum fosfat og serum alkalisk fosfatase.
UX023-CL301, randomisert, kontrollert, åpen fase III-studie	Pasienter med XLH, alder 1-<12 år, med åpne epifyseplater (n=61).	Burosumab 0,8–1,2 mg/kg Q2W.	Oralt fosfat og aktivt vitamin D.	Endring fra baseline i grad av rakitt målt ved RGI-C ved uke 40.	Endring fra baseline i RSS, vekst, serum fosfat og serum alkalisk fosfatase.
UX023-CL001, retrospektiv tverrsnittstudie	Voksne og barn med XLH (n=232).	N/A	N/A	Naturlig sykdomsforløp ved XLH.	

UX023-CL002, retrospektiv kohortestudie	Pediatrike pasienter med XLH (n=35).	N/A	N/A	Skjelettrelaterte utfall med dagens behandling ved XLH.
UK Chart, retrospektiv kohortestudie	Pediatrike pasienter opp til 18 med XLH (n=43).	N/A	N/A	Alvorlighetsgrad av rakitt blant britiske barn med XLH.

Forkortelser: XLH=X-bundet hypofosfatemi; Q2W=hver 2. uke; Q4W=hver 4. uke; RSS=Rickets severity scale; RGI-C=radiografisk endring av rakitt; 6MWT=6 minutters gåtest.

Pågående og planlagte studier

Kyow Kirin opplyser om følgende pågående studier:

- UX023-CL303: dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert fase III-studie, hvor effekten av behandling med burosumab blir sammenlignet med placebo mhp. økning av serum fosfat hos voksne pasienter med XLH.
- UX023-CL304: Åpen, énarmeret fase III-studie som undersøker effekten av burosumab mhp. forbedring i XLH-assosiert osetomalasi hos voksne pasienter med XLH.
- UX023-CL203: Åpen forlengelsesstudie av sikkerhet og farmakodynamikk ved behandling med burosumab av voksne pasienter med XLH.

2.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Ettersom de tre kliniske studiene av burosumab hadde relativt lave antall studiedeltakere, og kun én av dem hadde en kontrollgruppe, har Kyowa Kirin innhentet data fra flere kilder for å informere den helseøkonomiske modellen. Dette er gjort både for å kunne modellere effekten av konvensjonell behandling for den aktuelle pasientpopulasjonen, samt for å kunne modellere sykdomsforløpet ved XLH over hele levetiden til pasientene.

Dokumentasjon av den kliniske effekten av burosumab

CL201 og CL205 var begge åpne, ukontrollerte fase II-studier utført på pediatriske pasienter med XLH i aldergruppen henholdsvis 5–12 og 1–4 år. Endring fra baseline i alvorlighetsgraden av rakitt etter 40 uker, målt ved Thacher rakitt alvorlighetsskala (RSS)¹, var det primære utfallsmålet i CL201 og et av de sekundære utfallsmålene i CL205. Fra begge studier foreligger det også resultater fra oppfølgingsperioden som var på ytterligere 24 uker (totalt 64 uker oppfølging). I CL201 ble pasientene randomisert 1:1 til å få burosumab administrert enten hver 2. (Q2W) eller hver 4. (Q4W) uke. Det er kun resultater fra Q2W-gruppen som inngår i den helseøkonomiske modellen. I CL205 fikk alle pasientene burosumab administrert Q2W.

Studien CL301 var en åpen, randomisert, kontrollert fase III-studie, hvor effekt og sikkerhet av burosumab ble sammenlignet med konvensjonell behandling bestående av fosfat og aktivt vitamin D. Studien inkluderte barn med XLH i alder 1–12 år. Barna måtte ha stått på behandling med konvensjonell terapi i minst 12 sammenhengende måneder (for barn ≥ 3 år) eller 6 sammenhengende måneder (for barn < 3 år) innen 7 dager før randomisering. Videre måtte pasientene også ha en total RSS-skår på minst 2 poeng for å kvalifisere for deltakelse i studien. Det primære endepunktet i studien var radiografisk endring av rakitt (RGI-C²) ved uke 40, med RSS ved uke 40 som et av de sekundære endepunktene. Pasientene i burosumab-armen fikk legemiddelet administrert Q2W, mens pasientene i komparatorarmen fikk konvensjonell behandling som var individuelt tilpasset hver enkelt studiedeltaker.

¹ RSS-systemet: En metode for å vurdere alvorlighetsgraden av rakitt i håndledd og knær. Pasienten får en skår fra 0–4 for håndledd og 0–6 for knær basert på radiografiske bilder, hvor høyere skår indikerer mer alvorlig skade. Disse skårene summeres, som resulterer i en totalskår fra 0–10 som beskriver alvorlighetsgraden av pasientens rakitt.

² RGI-C: metode for å vurdere forbedring/forverring i radiografisk presentasjon av rakitt, basert på sammenligning av bilder fra to ulike tidspunkter. Det nyeste bildet gis en skår fra -3 (forverring) til +3 (forbedring) sammenlignet med det gamle bildet.

RSS-estimer fra de tre studiene danner til sammen grunnlaget for effektestimaterne ved behandling med burosumab i den helseøkonomiske modellen. Enkelte pasientkarakteristika fra disse studiene inngår også i modellen.

Dokumentasjon av den kliniske effekten av konvensjonell behandling

Kyowa Kirin gjennomførte et systematisk litteratursøk for å identifisere studier som dokumenterte behandlingseffekten av konvensjonell terapi. I alt 29 publikasjoner ble identifisert gjennom litteratursøket. I følge Kyowa Kirin kunne ikke data fra disse studiene benyttes i den helseøkonomiske modellen, ettersom studiene enten ikke rapporterte deskriptive data for pasientenes alvorlighetsgrad av rakitt som var sammenlignbart med tilsvarende data fra de ovennevnte studiene på burosumab, eller fordi studiene fra søket hadde pasientpopulasjoner som ikke var sammenlignbare med burosumab-studiene. Kyowa Kirin utførte derfor to studier for å dokumentere sykdomsforløpet ved XLH og effekten av konvensjonell behandling.

Studien CL002 var en retrospektiv kohortestudie som undersøkte skjelettrelaterte utfall hos barn med XLH. Studien var utført for å fremskaffe en egnet referansegruppe til å sammenligne med pasientpopulasjonen i studien CL201 (beskrevet over). CL002 inkluderte barn med XLH som var behandlet med konvensjonell behandling over tid. Studiepasiene måtte ha tatt gjentatte radiografiske bilder i perioden da de var 5–14 år. Disse bildene skulle gi en indikasjon på hvordan pasientenes rakitt utviklet seg i barndomsårene. Dette skulle fungere som et sammenligningsgrunnlag for de énarmede studiene av effekten ved behandling med burosumab. Pasientene som ble inkludert i det radiografiske analysesettet til studien hadde alle radiografiske bilder som var egnet til å vurdere RSS-status ved et gitt tidspunkt i sykdomsforløpet (omtrent 6 år etter diagnostidspunktet i gjennomsnitt), samt bilder tatt 1–2 år senere. Dette ga et grunnlag for å vurdere hvordan sykdommen hadde utviklet seg ved behandling med konvensjonell terapi.

Studien UK Chart var også en retrospektiv kohortestudie, som generelt var svært lik CL002. Studien bidro med data over demografiske karakteristika og sykdomsutvikling hos barn med XLH som ble behandlet med konvensjonell behandling. I følge Kyowa Kirin ble denne studien utført for å adressere eventuelle bekymringer rundt generaliserbarheten av resultatene fra CL002, som ble utført på amerikanske barn. UK Chart omfattet derfor barn fra Storbritannia. I likhet med CL002 ble radiografiske bilder fra barn med XLH undersøkt over tid mht. RSS-skår, for å vurdere sykdomsutviklingen ved behandling med konvensjonell terapi. Grunnlaget for RSS ved baseline i UK Chart var radiografiske bilder tatt ved diagnostidspunktet for 69 % av pasientpopulasjonen. For de resterende pasientene var de tidligst tilgjengelige radiografiene som dannet grunnlaget for baseline-RSS.

CL002 og UK Chart danner sammen med komparatorarmen fra CL301 grunnlaget for effektestimaterne ved konvensjonell behandling i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket er i utgangspunktet kritiske til at en helseøkonomisk analyse er sammensatt av data fra mange ulike kilder. I denne saken er det i alt 5 ulike studier som danner grunnlaget for effektestimaterne i

de to studiearmene i den helseøkonomiske modellen. Modellen er i tillegg supplert med data for enkelte populasjonsrelaterte variabler fra spørreundersøkelsen i CL001 og den norske vekststudien i Bergen (11). Oppfølgingstiden i de tre kliniske studiene som danner grunnlaget for behandlingseffekten ved burosumab er relativt kort (40–88 uker). Legemiddelverket mener derfor det er en vesentlig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen.

Resultater fra studiene er sammenstilt i en ikke-justert (naiv) indirekte sammenligning. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering godtas ikke slike naive indirekte sammenligninger (12). I følge Kyowa Kirin var det ikke mulig å gjennomføre en justert indirekte analyse i denne saken, som følge av forskjellene mellom pasientpopulasjonene i de ulike studiene mht. pasientenes alder og alvorlighetsgraden av rakittsykdommen jf. studienes inklusjonskriterier. Legemiddelverket vurderer at det virker sannsynlig at det ikke vil være hensiktsmessig å gjennomføre en justert indirekte sammenligning basert på de tilgjengelige studiene i denne saken.

På etterspørsel fra Legemiddelverket har Kyowa Kirin sendt inn en helseøkonomisk modell hvor relativ effekt kun er basert på resultater fra CL301, som er en direkte sammenlignende fase III-studie mellom burosumab og konvensjonell behandling. Denne studien kunne i utgangspunktet vært egnet som eneste dokumentasjonsgrunnlag for vurdering av relativ effekt i denne saken. Studien hadde imidlertid et svært strengt inklusjonskriterium mht. alvorlighetsgraden av pasientenes rakittsykdom (total RSS-skår ≥ 2). Dette resulterer i at denne studien har lite data på behandlingseffekten av burosumab for pasienter med mindre alvorlig rakitt, som gjør den lite egnet til å modellere relativ effekt for hele pasientpopulasjonen med XLH. Legemiddelverket vil likevel benytte effektestimater fra denne studien alene i scenarioanalyser.

Oppsummering og konklusjon

Effekten av burosumab sammenlignet med konvensjonell behandling er basert på observerte RSS-resultater fra studiene CL201, CL205, CL301, CL002 og UK Chart. De tre kliniske studiene av burosumab var alle åpne studier. Radiografiene som dannet grunnlaget for tildeling av RSS-skår ble imidlertid vurdert av uavhengige og blindete utprøvere, som til en viss grad vil bidra til en redusert grad av bias i resultatene fra disse studiene. Oppfølgingstiden i de tre kliniske studiene som danner grunnlaget for behandlingseffekten ved burosumab er relativt kort (40–88 uker), som også vil bidra med en stor grad av usikkerhet i effektestimaterne i et livstidsperspektiv. *Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering* (Prioriteringsmeldingen) [10] åpner imidlertid for at ved alvorlige sykdommer med små pasientpopulasjoner, kan det godtas mindre omfattende krav til dokumentasjon.

Legemiddelverket anerkjenner at XLH er en sjelden tilstand, og at det vil være vanskelig å gjennomføre en stor randomisert, kontrollert studie med lang oppfølgingstid. Legemiddelverket godtar den innsendte kliniske dokumentasjonen, men vil påpeke at det vil være en vesentlig grad av usikkerhet i analysen som følge av at effektestimaterne baseres på en naiv indirekte sammenligning, oppfølgingstiden i de kliniske studiene er relativt kort, og analysen er sammensatt av data fra en rekke ulike studier/kilder.

3 PICO³

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

I forbindelse med en doktorgradsavhandling fra 2016, identifiserte og beskrev en norsk forsker alle barn med XLH som var under behandling i norske sykehus i perioden 2009–2015. Dette har vært en verdifull ressurs som har bidratt til at Legemiddelverket har langt mer detaljert informasjon de norske pasientene enn det som ellers kunne vært forventet i en metodevurdering av en såpass sjelden tilstand som XLH.

I alt ble det identifisert 21 barn med XLH i Norge. Barna ble generelt diagnostisert tidlig i livet; 11 av dem før fylte ett år, og ytterligere 6 før fylte 4 år. I alle tilfellene ble legemiddelbehandling påbegynt i løpet av få måneder etter at diagnosen ble stilt. To av barna, et tidligere udiagnostisert søskenpar på 6 og 15 år som innvandret til Norge, skilte seg vesentlig fra den øvrige pasientpopulasjonen, både med hensyn på alder ved diagnosetidspunktet og øvrige sykdomskarakteristika. Sett bort fra dette søskenparet var barna ved diagnosetidspunktet i gjennomsnitt ca. ett standardavvik lavere høyde enn gjennomsnittet for sine respektive aldersgrupper. 5 av de 21 barna var gutter. 13 av barna hadde kliniske eller radiologiske tegn på skjelettinvolvering ved diagnosetidspunktet, men i årene etter diagnosen ble stilt fikk de øvrige barna også tegn på rakittsykdom. Ved siste registrerte legevisitt hadde 20 av barna (data manglet for ett barn) utviklet hyperparathyroidisme, som er en vanlig komplikasjon som følge av fosfatbehandlingen. Videre hadde 9 barn tegn på tannskade, 9 barn hadde utviklet nefrokalsinose og 13 barn tegn på vedvarende bøyning i beina. Ved siste visitt var barna (ekskludert de to ovennevnte som ble diagnostisert relativt sent i sykdomsforløpet) ca. 1,3 standardavvik lavere enn gjennomsnittet for sine respektive aldersgrupper. Det ble observert en tendens mot at guttene med XLH generelt var hardere rammet av sykdommen enn jentene, med generelt lavere vekst og høyere andel med skader på skjelett og tenner (7).

Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline pasientkarakteristika for pasientene i de tre kliniske studiene CL201, CL205 og CL301 er oppsummert i Tabell 4.

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 4: Baseline pasientkarakteristika i de kliniske studiene CL201, CL205 og CL301.

Patient characteristics	CL201 (Q2W), n=26	CL205, n=13	CL301, n=61
Age (years), mean (SD)	8.7 (1.72)	2.9 (1.15)	6.10 (3.31)
Weight (kg), mean (SD)	31.87 (7.92)	12.92 (1.81)	20.62 (8.925)
Standing height (z-score), mean (SD)	-1.72 (1.03)	-1.38 (1.19)	-2.17 (1.018)
Renal ultrasound score, (0-5) - n(%)			
0	17 (65.4%)	n/a	47 (77.0%)
1	6 (23.1%)	n/a	5 (8.2%)
2	3 (11.5%)	n/a	5 (8.2%)
3	n/a	n/a	4 (6.6%)
Serum phosphorus, mg(/dl) – mean (SD)	2.38 (0.41)	2.51 (0.28)	2.36 (0.256)
TmP/GFR (mg/dl) – mean (SD)	2.18 (0.49)	n/a	2.11 (0.358)
Serum 1, 25(OH)2 D (pg/ml) – mean (SD)	41.28 (21.97)	44.83 (17.62)	42.99 (17.663)
ALP – mean (SD)	461.9 (110.21)	548.5 (193.8)	517.4 (140.15)
RSS total score	1.92 (1.17)	2.92 (1.37)	3.18 (1.057)

Det var noe variasjon mellom pasientpopulasjonene i de tre kliniske studiene. Dette var i stor grad en følge av at studiene opererte med ulike inklusjonskriterier. CL201 og CL205 omfattet henholdsvis pasienter fra 5–12 år og fra 1–4 år. I CL201 var det i utgangspunktet ingen spesifikke krav til alvorlighetsgrad av sykdommen for inklusjon i studien, men protokollen ble endret underveis i rekrutteringen til at pasientene måtte ha en skår på minst 1,5 poeng for knær mål ved RSS. I alt 16 pasienter ble rekruttert til studien etter denne protokollendringen. I CL205 var det ingen spesifikke krav til sykdommens alvorlighet på pasientnivå, men heller til den totale studiekohorten, hvor minst 5 av pasientene måtte ha en RSS-skår for knær på $\geq 1,5$.

CL301 omfattet pasienter fra 1–12 år, som hadde en total RSS-skår på 2 poeng eller høyere. Omtrent alle pasientene i både CL201, CL205 og CL301 var under behandling med konvensjonell terapi ved rekrutteringstidspunktet, og hadde stått på slik behandling fra de var om lag 2 år gamle.

Baseline pasientkarakteristika for pasientene i CL001 og de retrospektive kohortestudiene CL002 og UK Chart er oppsummert i Tabell 5.

Tabell 5: Baseline pasientkarakteristika i CL001, CL002 og UK Chart.

Patient characteristics	CL001	CL002
Age (years), mean (SD)	9.1 (3.9)	8.58 (2.57)
Weight (kg), mean (SD)	n/a	n/a
Standing height (z-score), mean (SD)	n/a	-1.89 (0.920)
Renal ultrasound score, (0-5) - n(%) 0-3	n/a	n/a
Serum phosphorus, mg(/dl) – mean (SD)	n/a	2.81
TmP/GFR (mg/dl) – mean (SD)	n/a	n/a
Serum 1, 25(OH)2 D (pg/ml) – mean (SD)	n/a	n/a
ALP – mean (SD)	n/a	443.1
RSS total score	n/a	1.40 (0.747)

CL001 var en spørreundersøkelse som skulle kartlegge sykdomsbyrden ved XLH blant barn og voksne. Gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunktet for barna i studien var 1,3 år. 99 % av barna og 66 % av de voksne mottok daglig konvensjonell behandling med fosfat og vitamin D. Både voksne og barn rapporterte mange typiske trekk ved XLH, inkludert unormal gange (henholdsvis 84 % og 86 %), avbøyning av leggben (72 % og 77 %) og forkortet vekst (80 % og 86 %). Nesten alle (barn og voksne) rapporterte om smerter skjelett og ledd. Smertelindrende legemidler ble benyttet daglig av 67 % av alle de voksne pasientene.

CL002 og UK Chart var begge retrospektive kohortestudier som skulle kartlegge effekten av konvensjonell behandling. CL002 ble utført for å danne en referansegruppe til pasientpopulasjonen i studien CL201. Pasientene i studien stod alle på behandling med konvensjonell terapi, noe de hadde gjort siden de var i gjennomsnitt om lag to år gamle. Ettersom pasientene i CL002 alle var amerikanske, ble studien UK Chart utført for å danne et lignende referansegrunnlag for den britiske pasientpopulasjonen som behandles med konvensjonell terapi. Ved baseline var pasientene i UK Chart i gjennomsnitt noe yngre enn pasientene i CL002 (9,1 år), som var en konsekvens av at CL002 kun inkluderte pasienter fra 5–12 år, mens UK Chart ikke hadde noe aldersrelatert inklusjonskriterium.

Innsendt modell

Studiene CL201, CL205, CL301, CL002 og UK Chart som er utført på pasientene i Tabell 4 og Tabell 5 danner grunnlaget for effektestimatene i den helseøkonomiske modellen. Modellen inkorporerer i tillegg flere spesifikke variabler fra de innsendte studiene, samt fra andre kilder. Følgende variabler inngår i Kyowa Kirin sitt base case:

- Startfordelingen mellom de ulike helsetilstandene i modellen er basert på baselinekarakteristika fra pasientene i CL301 (se kapittel 3.4 for nærmere beskrivelse av helsetilstandene). I Kyowa Kirin sitt base case er startfordelingen mellom helsetilstandene satt til følgende (Tabell 6):

Tabell 6: Baselinefordeling mellom ulike helsetilstander i den i Kyowa Kirins base case.

Rickets severity distribution at baseline	From 301 study: Severe: 84% Moderate: 16% Mild: 0% Healed: 0%
---	---

- Pasientenes gjennomsnittsalder ved modellstart er basert på CL201, avrundet til 9 år.
- Kjønnfordelingen er basert på den teoretiske fordelingen blant pasienter med XLH (66 % jenter). Dette tar utgangspunkt i at siden jenter har to X-kromosomer mens gutter har ett, er det dobbelt så stor sannsynlighet for at jenter har arvet inaktiverende mutasjoner i PHEX-genet.
- Pasientenes gjennomsnittsvikt er basert på tall rapportert fra vekststudien i Bergen. Dette er en norsk studie som blant annet hadde til hensikt å kartlegge og beskrive vekst- og vektutviklingen til norske barn. Kyowa Kirin antar at pasienter med XLH veier noe mindre enn gjennomsnittet for de ulike aldersgruppene, og vekten for de ulike aldersgruppene er i modellen satt ett standardavvik lavere enn gjennomsnittet for hver aldersgruppe fra vekststudien.

Legemiddelverkets vurdering

I alt tre kliniske studier av burosumab utført på barn i alder 1–12 år danner grunnlaget for pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske analysen. Det mangler således dokumentasjon på barn eldre enn 12 år. I henhold til den offentlige utredningsrapporten fra EMA er det imidlertid rimelig å ekstrapolere effekten til å omfatte alle barn og ungdom hvor skjelettet er i vekst basert på virkemekanismen til burosumab, formålet med behandlingen, og at forbedringer i voksende skjelett er observert etter langtidsbehandling (13).

Pasientpopulasjonene i de tre kliniske studiene CL201, CL205 og CL301 var generelt lik dagens norske pasientpopulasjon med XLH mht. alder ved diagnosetidspunkt og tidligere legemiddelbehandling av tilstanden. Alle studiene har ulike varianter av inklusjonskriterier som sørget for en selektering av pasienter med en viss alvorlighetsgrad av rakitt. Fase III-studien CL301 hadde spesielt rigide inklusjonskriterier mht. sykdomsbyrde, hvor pasientene måtte ha en total RSS-skår ved baseline på ≥ 2 poeng. Dette bidrar til at det er mindre data tilgjengelig for hvordan effekten av behandling med burosumab er for pasienter med mindre alvorlig rakittsykdom ved behandlingsstart, som er et usikkerhetsmoment i den innsendte analysen.

Legemiddelverket er i utgangspunktet kritiske til at den helseøkonomiske analysen bygger på en teoretisk pasientpopulasjon, hvor ulike variabler med vesentlig innvirkning på resultatet av analysen er sammensatt fra mange ulike kilder. I seg selv vil dette være en vesentlig kilde til usikkerhet i analysen. I denne saken er variabler knyttet til pasientpopulasjonen sammensatt fra flere kilder med den hensikt å i størst mulig grad gjenspeile dagens forventede norske pasientpopulasjon med XLH.

I tilbakemelding fra en norsk kliniker vil behandling med burosumab hovedsakelig være relevant for pasienter som ikke oppnår akseptabel kontroll på sykdommen med konvensjonell behandling (se

nærmere beskrivelse i kap. 3.2). Legemiddelverket velger derfor i denne metodevurdering å vurdere tre ulike scenarier:

- dagens norske pasientpopulasjon med XLH, som er å anse som Legemiddelverkets hovedanalyse,
- nydiagnostiserte pasienter, og
- pasienter som ikke oppnår akseptabel kontroll på sykdommen med konvensjonell behandling.

Hvilke variabler Legemiddelverket vil legge til grunn for pasientpopulasjonen i de tre scenarioene beskrives nærmere under.

Baselinefordeling mellom helsetilstander i modellen/sykdomsbelastning

Innspill Legemiddelverket har fått fra kliniske eksperter tyder på at det er grunn til å tro at pasientene i de tre studiene hadde mer alvorlig rakittsykdom enn dagens norske pasienter med XLH. Resultater fra den norske doktorgradsavhandlingen peker også i retning av dette. De norske pasientene som ble kartlagt var fra ca. ett standardavvik lavere enn gjennomsnittet for sin aldersgruppe ved diagnosetidspunktet til ca. 1,3 standardavvik lavere enn gjennomsnittet ved siste visitt. Pasientene i de tre kliniske studiene var fra 1,38 standardavvik lavere i CL205 til 2,17 standardavvik lavere i CL301. At pasientene i CL301 hadde såpass lav z-skår for høyde er ikke overraskende, gitt at denne studien hadde det strengeste inklusjonskriteriet mht. sykdommens alvorlighetsgrad ved baseline. Legemiddelverket stiller seg derfor kritisk til at Kyowa Kirin har valgt å legge baselinefordelingen mellom de ulike helsetilstandene fra CL301 til grunn i sitt base case. De modellerte effekttestimatene i modellen er svært følsomme for endringer i denne baselinefordelingen mellom helsetilstandene. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at baselinefordelingen fra CL301 i liten grad gjenspeiler dagens norske pasientpopulasjon, og etterspurte derfor baselinefordelingen fra studiene CL002 og UK Chart, ettersom disse studiene ikke opererte med noen spesifikke krav mht. sykdommens alvorlighetsgrad. Baselinefordeling mellom de ulike helsetilstandene i disse studiene er vist i Tabell 7.

Tabell 7: Baselinefordeling mellom helsetilstander basert på total RSS-skår fra CL301, CL002 og UK Chart.

	Healed	Mild	Moderate	Severe
CL301 (Kyowa Kirins base case)	0 %	0 %	16 %	84 %
CL002	6 %	45 %	42 %	6 %
UK Chart				

Fra tabellen over er det svært tydelig at pasientene i CL301 i all hovedsak hadde mer alvorlig grad av rakitt sammenlignet med pasientpopulasjonene fra CL002 og UK Chart. Pasientene i UK Chart hadde generelt mer alvorlig sykdom enn pasientene i CL002. Legemiddelverket vurderer at dette sannsynligvis er en konsekvens at majoriteten av pasientene (69 %) i UK Chart var nydiagnostiserte med XLH på dette tidspunktet, og ifølge klinikere Legemiddelverket har konferert er pasientene ofte ganske hardt rammet av rakitt før behandling med konvensjonell terapi igangsettes. Pasientene i CL002 hadde vært under behandling med konvensjonell terapi over flere år ved baseline, og det kan således antas at dette er en viktig grunn til at disse pasientene generelt har mindre alvorlig sykdom ved baseline. Legemiddelverket vurderer at CL002 sannsynligvis gir et bedre bilde av rakittsykdommen til dagens eksisterende pasienter

med XLH i Norge, og vil derfor legge baselinefordelingen fra denne studien til grunn i hovedanalysen som belyser kostnadseffektiviteten av behandling med burosumab av dagens eksisterende pasienter med XLH i Norge. Ettersom majoriteten av pasientene i UK Chart var nydiagnostiserte, vil Legemiddelverket legge baselinefordelingen fra denne studien til grunn i scenarioet som belyser nydiagnostiserte pasienter. Pasientpopulasjonen i CL301 hadde mer alvorlig tilstand etter flere år med konvensjonell behandling. Det virker dermed rimelig å legge til grunn denne fordelingen i scenarioet for pasienter som ikke oppnår akseptabel kontroll med konvensjonell behandling.

Alder og kjønnsfordeling

I sitt base case har Kyowa Kirin satt gjennomsnittsalderen for behandlingsstart med burosumab til 9 år. Dette baserer de på at dette var avrundet gjennomsnittsalder i CL201, samt at de antar dette er en rimelig gjennomsnittsalder for dagens eksisterende norske pasientpopulasjon. Ettersom en av de viktigste driverne av resultatet er legemiddelkostnadene knyttet til behandling med burosumab, og startalderen påvirker selve behandlingens lengde, er modellen veldig følsom for endringer i pasientenes startalder. I følge klinikere Legemiddelverket har konferert med, kan 9 år være et rimelig anslag på dagens eksisterende pasientpopulasjon med XLH samt for pasientene som ikke oppnår akseptabel sykdomskontroll med dagens behandling. En startalder på 9 år vil imidlertid være langt over antatt gjennomsnittsalder for nydiagnostiserte pasienter, ettersom pasientene vanligvis diagnostiseres i 1–2-årsalderen. Legemiddelverket vil derfor beholde 9 år som startalder i analysen av dagens pasienter og i scenarioet med pasienter som ikke oppnår akseptabel sykdomskontroll, og endrer startalderen til 2 år i analysen av nydiagnostiserte pasienter. Videre har Kyowa Kirin lagt til grunn at 66 % av pasientene er jenter, basert på antagelsen om at omtrent dobbelt så mange jenter som gutter rammes av XLH. Siden det antas at jenter og gutter vil ha ulik behandlingens lengde med burosumab (se kapittel 3.2) har kjønnsfordelingen innvirkning på resultatet av analysen. I datamaterialet fra den norske forskeren ble det imidlertid funnet at omtrent 75 % av de norske pasientene var jenter. Legemiddelverket vurderer at i et lengre tidsperspektiv vil sannsynligvis kjønnsfordelingen sannsynligvis variere rundt 66 % jenter, og vil derfor legge til grunn samme kjønnsfordeling som i Kyowa Kirins base case i alle sine analyser.

Kroppsvekt

I analysen har Kyowa Kirin antatt at de norske pasientene med XLH veier i gjennomsnitt ett standardavvik mindre enn gjennomsnittet for sin aldergruppe, som målt i vekststudien i Bergen. Siden burosumab doseres etter pasientens vekt, vil vekten som legges til grunn i modellen påvirke resultatet av analysen. Selv om det er godt etablert at barn med XLH generelt har lavere høyde enn gjennomsnittet for sine aldergrupper, er det ifølge kliniske eksperter ikke nødvendigvis noen automatikk i at de også veier mindre enn sine jevnaldrende. I det norske datamaterialet er imidlertid ikke pasientenes vekt beskrevet, så dette kan ikke brukes til å bekrefte denne antagelsen. Legemiddelverket har ikke identifisert noen dokumentasjon vedrørende vekten til barn med XLH, og velger derfor å godta Kyowa Kirin sin antagelse om at norske barn med XLH veier ett standardavvik mindre enn gjennomsnittet, som målt i vekststudien i Bergen.

Oppsummering

Baseline pasientkarakteristika som ligger til grunn for Kyowa Kirin sitt base case, samt scenarioene som Legemiddelverket velger å utforske i denne metodevurderingen er oppsummert i Tabell 8.

Tabell 8: Baseline pasientkarakteristika i Kyowa Kirins base case og Legemiddelverkets analyser.

	Kyowa Kirin (base case)	Legemiddelverkets hovedanalyse	Legemiddelverkets scenario 1 (ny- diagnostiserte pasienter)	Legemiddelverkets scenario 2 (pasienter som svikter på konvensjonell terapi)
Baseline- fordeling mellom helsetilstander	Healed: 0 % Mild: 0 % Moderate: 16 % Severe 84 %	Healed: 6 % Mild: 45 % Moderate: 42 % Severe: 6 %		Healed: 0 % Mild: 0 % Moderate: 16 % Severe 84 %
Startalder	9 år	9 år	2 år	9 år
Kjønnfordeling	66 % jenter	66 % jenter	66 % jenter	66 % jenter
Vekt	-1 SD	-1 SD	-1 SD	-1 SD

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, vil behandling av barn med XLH vanligvis iverksettes kort tid etter diagnosen er stilt. Denne praksisen bekreftes av funnene i den norske doktorgradsavhandlingen, hvor det er dokumentert at legemiddelbehandling vanligvis starter få måneder etter diagnosetidspunktet (7). Innspill fra noen av klinikerne tyder på at dette også vil være tilfelle for burosumab, forutsatt at dette blir besluttet tatt i bruk, mens andre klinikere mener burosumab primært vil være et aktuelt behandlingsalternativ for de tilfellene hvor konvensjonell behandling svikter. Klinikerne antar videre at burosumab i utgangspunktet vil være et aktuelt behandlingsalternativ for alle barn med XLH, med unntak av de som opplever uakseptable bivirkninger.

I henhold til godkjent preparatomtale er anbefalt startdose burosumab 0,4 kg/kg kroppsvekt og vanlig vedlikeholdsdose 0,8 mg/kg, administrert annenhver uke som subkutan injeksjon. Dersom fastende serumfosfat er under referanseområdet for alderen, kan dosen økes trinnvis med 0,4 mg/kg inntil en maksimaldose på 2,0 mg/kg. Totalt skal ikke dosen overstige 90 mg, og alle doser skal avrundes til nærmeste 10 mg (2). Legemiddelverket forventer at burosumab i norsk klinisk praksis vil bli brukt i henhold til preparatomtalen.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det var noe variasjon i dosene burosumab som ble administrert i de tre kliniske studiene CL201, CL205 og CL301. I CL201 gikk pasientene først gjennom en 16 ukers doseeskaleringsperiode. I denne perioden fikk pasientene initialt doser på 0,1 mg/kg (Q2W-gruppen) med påfølgende doseøkning på 0,2 eller 0,3 mg/kg kroppsvekt. I doseeskaleringsperioden ble dosene justert i henhold til pasientenes fastende

serumfosfatnivå, med den hensikt å holde fosfatnivået i nedre del av normalintervallet. Ved uke 40 var gjennomsnittsdosen burosumab for Q2W-gruppen 0,98 mg/kg.

Pasientene i CL205 fikk burosumab administrert Q2W. Pasientene startet med en dose på 0,8 mg/kg, som kunne økes til 1,2 mg/kg Q2W hvis pasienten oppfylte alle følgende kriterier for dosejustering:

1. To etterfølgende måling av serumfosfat som viste nivåer under normalintervallet.
2. Serumfosfat hadde økt med < 0,5 mg/dl fra baseline.
3. Pasienten ikke manglet en dose med burosumab som kunne redegjøre for kriterium 1 og 2.

Av de 13 pasientene i studien fikk 10 av dem doser på 0,8 mg/kg administrert gjennom hele studieperioden til datakutt for de primære utfallsmålene (40 uker), mens de resterende tre pasientene økte dosen til 1,2 mg/kg underveis i henhold til de forhåndsdefinerte kriteriene.

I CL301 startet pasientene med en dose på 0,8 mg/kg administrert Q2W. Denne dosen kunne økes til 1,2 mg/kg ved utilstrekkelig respons. Ved siste tilgjengelige datakutt (uke 64) var gjennomsnittsdosen for pasientene i burosumab-armen 0,9 mg/kg. Ved datakutt hadde ingen pasienter i noen av de tre studiene stoppet behandlingen med burosumab prematurlt.

Innsendt modell

I sitt base case legger Kyowa Kirin en rekke antagelser til grunn for å modellere behandlingsperioden med burosumab. Gjennomsnittsalderen på pasientene som starter behandlingen er satt til 9 år, basert på avrundet gjennomsnittsalder for pasientene i CL201. Kyowa Kirin argumenterer med at dette sannsynligvis gjenspeiler gjennomsnittsalderen til dagens pasienter med XLH i Norge, og således er en relevant gjennomsnittsalder å legge til grunn for behandlingsstart i den helseøkonomiske modellen. Videre antas det at behandlingen med burosumab vil pågå frem til pasientenes epifyseplater i skjelettet er lukket, dvs. at skjelettet er ferdig utviklet. I base case er dette satt til 14 år for jenter, og 16 år for gutter. Fra pasientene stopper behandling med burosumab frem til de er 18 år, mottar alle pasientene i burosumab-armen konvensjonell behandling. Fra og med pasientene er 18 år, er det lagt til grunn at kun 65 % og 67 % av pasientene i intervensjonsarmen som befinner seg i helsetilstandene mild, moderat og alvorlig som får behandling med henholdsvis fosfat og vitamin D resten av levetiden i modellen (nærmere beskrevet i kapittel 3.3).

Det er lagt til grunn at det første behandlingsåret inneholder en dosetitreringsperiode. For å redegjøre for denne perioden er det beregnet at pasientene får 94 % av full vedlikeholdsdose dette året. For alle påfølgende år er vedlikeholdsdosen satt til 0,8 mg/kg kroppsvekt avrundet til nærmeste 10 mg, i henhold til preparatomtalen. Dette resulterer i følgende doser for de ulike aldergruppene i modellen (Tabell 9):

Tabell 9: Dosering av burosumab for de ulike aldersgruppene i Kyowa Kirins base case.

Alder	Vekt (kg)	Dose (mg)	Avrundet dose (mg)
1	9,0	7,2	10
2	11,5	9,2	10
3	13,6	10,9	10
4	15,7	12,5	10
5	17,4	13,9	10
6	19,6	15,7	20
7	22,1	17,7	20
8	25,0	20,0	20
9	27,3	21,8	20
10	30,2	24,2	20
11	33,4	26,7	30
12	37,2	29,7	30
13	42,0	33,6	30
14	47,2	37,7	40
15	51,5	41,2	40
16	55,5	44,4	40
17	57,2	45,8	50

I base case antas det at ingen pasienter avslutter behandlingen med burosumab gjennom hele behandlingsperioden.

Legemiddelverkets vurdering

I den helseøkonomiske modellen antar Kyowa Kirin at den gjennomsnittlige dosen burosumab pasientene får administrert er i henhold til anbefalingene i preparatomtalen, dvs. 0,8 mg/kg kroppsvekt, avrundet til nærmeste 10 mg. Dokumentasjon fra de kliniske studiene av burosumab, viser imidlertid at de gjennomsnittlige dosene som ble administrert var noe høyere enn dette. Selv små økninger av denne variabelen i den helseøkonomiske modellen fører til at enkelte av aldersgruppene får økt sin beregnede dose nok til at avrundet dose øker med 10 mg. Dette resulterer i en vesentlig økning i de årlige legemiddelkostnadene for de aktuelle aldersgruppene i modellen. Legemiddelverket vurderer at det er sannsynlig at det faktisk at de administrerte dosene i de kliniske studiene i gjennomsnitt er høyere enn anbefalt vedlikeholdsdose i preparatomtalen er en konsekvens av at ITT-populasjonene i studiene generelt hadde relativt høy sykdomsbyrde (se kapittel 3.1). Legemiddelverket godtar derfor den modellerte gjennomsnittsdosen på 0,8 mg/kg kroppsvekt. I scenarioanalyse har vi benyttet den gjennomsnittlige dosen fra studien CL301, som var 0,9 mg/kg kroppsvekt. Videre har Kyowa Kirin lagt til grunn at det første behandlingsåret i modellen inneholder en dosetitreringsperiode. Dette resulterer i at pasientene totalt kun får 94 % av full dose det første behandlingsåret med burosumab i modellen. Mindre justeringer av denne variabelen har generelt liten innvirkning på resultatet av analysen og Legemiddelverket har ikke vurdert dette inngående i denne saken, ettersom det virker rimelig at pasientene i gjennomsnitt vil få en noe lavere dose den første tiden av behandlingsperioden mens dosene

titreres. Legemiddelverket godtar den modellerte dosetitreringsperioden det første behandlingsåret i Kyowa Kirins base case.

Behandlingslengden med burosumab er modellert i henhold til godkjent indikasjon, dvs. til skjelettet ikke lenger er i vekst. I base case er dette satt til 14 og 16 år for henholdsvis jenter og gutter. Ifølge klinikerne Legemiddelverket har konferert med virker dette som rimelige estimater for alderen når epifyseplatene i pasientenes skjelett lukker seg, og skjelettet dermed slutter å vokse. Kyowa Kirin antar at ingen pasienter vil avslutte behandlingen med burosumab gjennom hele behandlingsperioden, ettersom ingen pasienter avsluttet behandlingen i oppfølgingstiden i de kliniske studiene. Modellen inneholder heller ikke muligheten til å modellere noen diskontinueringsrate for pasientene i burosumab-armen.

Legemiddelverket mener dette er en optimistisk antagelse, tatt i betraktning at pasientene i studiene er fulgt opp i kun ca. ett år, mens behandlingsperioden i klinisk praksis vil være vesentlig lengre enn dette. Legemiddelverket mener likevel at det er sannsynlig at majoriteten av pasientene som behandles med burosumab i klinisk praksis vil fullføre hele behandlingsperioden, ettersom burosumab synes å ha en akseptabel sikkerhetsprofil, med lav forekomst av bivirkninger som potensielt kan føre til at pasientene avslutter behandlingen permanent (se kapittel 3.4.2). Legemiddelverket godtar måten Kyowa Kirin har modellert behandlingslengden, men vil påpeke at det er usikkerhet knyttet til antagelsen om at ingen avslutter behandlingen med burosumab prematurlt.

Innspillene Legemiddelverket har fått fra kliniske eksperter har vært delt i synet på når en eventuell behandling med burosumab bør iverksettes. Noen mente dette burde være et tilbud til alle pasienter med XLH fra diagnostidspunktet, mens andre mente det først burde vurderes i de tilfeller hvor konvensjonell behandling svikter, og pasientene ikke oppnår god sykdomskontroll til tross for behandlingen de mottar. I studien CL301 måtte pasientene både ha en rakitt med relativt høy alvorlighetsgrad (total RSS-skår på minst 2 poeng), og samtidig være under behandling konvensjonell terapi ved randomiseringstidspunktet. Legemiddelverket mener derfor pasientpopulasjonen fra denne studien således kan fungere som en «proxy» for pasienter som ikke oppnår fullgod kontroll av sykdommen med konvensjonell behandling. Legemiddelverket vil derfor gjøre en scenarioanalyse basert på effektestimater fra kun CL301, for å utforske kostnadseffektiviteten ved behandling med burosumab av pasienter som svikter på konvensjonell behandling (se kapittel 0).

Oppsummering

Legemiddelverket godtar måten behandling med burosumab er modellert i Kyowa Kirins base case.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Etablert primærbehandling av barn med XLH er tilskudd av aktivt vitamin D og fosfat, vanligvis alfakalsidol og fosfat som brusetabletter. Fosfat doseres vanligvis med 30–90 mg/kg/døgn fordelt på 4–6 doser, mens alfakalsidol vanligvis doseres med 30–50 ng/kg/døgn fordelt på 1–2 doser. Behandlingen må titreres nøye for hver enkelt pasient for å optimalisere tilheling av rakitten, samtidig som risikoen for bivirkninger holdes lav. Behandlingen påbegynnes vanligvis i løpet av få måneder etter at XLH-diagnosen er stilt.

Konvensjonell behandling av XLH vil vanligvis gi forbedring av minerealhomeostase og rakitt, men vil ikke nødvendigvis gi fullstendig korrigerende avvik på skjelettaksen eller ta igjen veksttapet (7). Noen få pasienter vil i tillegg få behandling med veksthormoner, men dette skjer kun unntaksvis.

Kliniske eksperter forteller at pasientene ofte har problemer med etterlevelse ved dagens behandling. Spesielt den hyppige doseringen av fosfat (4–6 ganger daglig) kan være krevende, og vil ofte omfatte at både foreldre og lærere/barnehageansatte etc. må involveres for at dette skal gjennomføres. Videre nevnes den vonde smaken av fosfatløsningene, samt høy frekvens av gastrointestinale bivirkninger, som medvirkende årsaker til dårlig etterlevelse. Dette kan potensielt bidra til suboptimal legemiddelbehandling, og at tilheling av rakitt, korrigerende veksttap m.m. ikke når sitt fulle potensiale.

Ifølge klinikere vil pasientene ofte stoppe behandlingen idet de er ferdig utviklede, men noen vil likevel fortsette behandlingen ut i voksenlivet. Disse pasientene vil ofte redusere eller stoppe helt med inntak av fosfat, men mange vil opprettholde behandlingen med aktivt vitamin D.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Studien CL301 inkluderte pasienter som hadde vært under behandling med konvensjonell terapi i 6 til 12 sammenhengende måneder innen randomisering. Pasientene som ble randomisert til komparatorarmen i studien fortsatte på sitt eksisterende, individuelt tilpassede behandlingsregime med fosfat og aktiv vitamin D. Detaljert informasjon om pasientenes behandlingsregime i studien utover dette er ikke rapportert i den innsendte dokumentasjonen.

Detaljert informasjon om behandlingsregimene til pasientene i spørreundersøkelsen CL001 er ikke rapportert i den innsendte dokumentasjonen, utover at 99 % av barna og 66 % av de voksne som deltok i undersøkelsen på daværende tidspunkt mottok konvensjonell behandling av tilstanden. Detaljert informasjon om behandlingsregimet til pasientene i de retrospektive kohortestudiene CL002 og UK Chart er heller ikke rapportert. Alle pasientene i CL002 fikk konvensjonell behandling med fosfat og aktiv vitamin D gjennom hele studieperioden (1–2 år). Ved baseline-visitten i UK Chart mottok kun [redacted] av pasientene legemiddelbehandling. Det lave antallet pasienter i studien som fikk behandling på dette tidspunktet var en konsekvens av at majoriteten av pasientene enten ble diagnostisert ved denne visitten, eller var nylig diagnostiserte uten å ha startet behandling. Ved siste visitt hadde alle pasientene i UK Chart mottatt konvensjonell behandling, men to av pasientene hadde stoppet behandlingen innen siste visitt.

Innsendt modell

I den helseøkonomiske modellen får alle pasientene i komparatorarmen konvensjonell behandling med fosfat brusetabletter og aktiv vitamin D (alfakalsidol). Doseringen for preparatene for de ulike aldersgruppene som inngår i modellen er vist i Tabell 10.

Tabell 10: Dosering av konvensjonell behandling for ulike aldersgrupper i den helseøkonomiske modellen.

Drug	Resource use
Oral phosphate (Phosphate Sandoz®)	
Infancy (0-1)	62.5 mg/kg per day
Childhood (2-10)	52.5 mg/kg per day
Puberty (13-17)	42.5 mg/kg per day
Adults (18+)	1,000 mg per day
Vitamin D (Etalpa®)	
Infancy (0-1)	1.75 mcg per day
Childhood (2-10)	1.50 mcg per day
Puberty (13-17)	2.25 mcg per day
Adults (18+)	0.50 mcg per day

Doseringen som legges til grunn er ifølge Kyowa Kirin basert på publiserte artikler (14, 15) og innspill fra norske kliniske eksperter. Andelen pasienter som mottar behandling i voksen alder er basert på data fra CL001, samt en publisert artikkel hvor livskvaliteten til voksne pasienter med XLH ble kartlagt (16). Fra og med pasientene er 18 år, er det lagt til grunn at kun 65 % og 67 % av pasientene i begge modellarmen som befinner seg i helsetilstandene mild, moderat og severe får behandling med henholdsvis fosfat og vitamin D resten av levetiden i modellen. Ingen av pasientene avslutter behandlingen med konvensjonell terapi før fylte 18 år i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Fosfat og aktiv vitamin D er etablert primærbehandling av XLH i norsk klinisk praksis, og er dermed å anse som en relevant komparator for burosumab i denne metodevurderingen. Kyowa Kirin har oppgitt lite detaljert informasjon om behandlingsregimene til pasientpopulasjonene i studiene CL001, CL002, UK Chart og komparatorarmen i CL301. Ettersom konvensjonell behandling av pasienter med XLH tilpasses hver enkelt pasient individuelt, vil det nødvendigvis være stor variasjon fra pasient til pasient mht. hvordan behandlingsregimet er skreddersydd den enkelte. Dette bekreftes av den norske doktorgradsavhandlingen, hvor de gjennomsnittlige daglige dosene fosfat pasientene fikk varierte fra 11,1 mg/kg/døgn til 74,1 mg/kg/døgn, og de gjennomsnittlige dosene al fakalsidol varierte fra 17,2 ng/kg/døgn til 53,8 ng/kg/døgn (7). Det ville derfor vært problematisk for Legemiddelverket å skulle vurdere om behandlingsregimene pasientene i studiene fikk var optimale for den enkelte pasient. Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at pasientene i de innsendte studiene ikke har fått behandling med konvensjonell terapi som avviker vesentlig fra norsk klinisk praksis. Den innsendte dokumentasjonen bekrefter at omtrent alle barn med XLH får behandling med konvensjonell terapi, og at svært få avslutter behandlingen før de er ferdig utvokst. Dokumentasjon fra CL001 bekrefter også at mange pasienter med XLH avslutter konvensjonell behandling i voksen alder.

Legemiddelverket mener de daglige fosfatdosene som ligger til grunn for konvensjonell behandling i barneårene i modellen synes rimelige, og er i samsvar med norsk klinisk praksis. De daglige dosene med aktiv vitamin D synes å være noe høyere enn det som vanligvis benyttes i norsk klinisk praksis. De eksakte daglige dosene med fosfat og aktiv vitamin D brukes kun til å modellere kostnader ved konvensjonell behandling, og justeringer på forutsetninger knyttet til dette har svært lite å si resultatet av den helseøkonomiske analysen. Videre antas det at ingen pasienter stopper med konvensjonell behandling

som barn, og det er heller ingen mulighet til å justere på dette i modellen. Den innsendte dokumentasjonen viser at kun noen svært få pasienter stopper konvensjonell behandling som barn, og Legemiddelverket vurderer at denne antagelsen ikke har noen vesentlig innvirkning på resultatet av analysen.

Fra og med pasientene i modellen er 18 år, vil 65 % og 67 % av pasientene i begge modellarmene som ved dette tidspunktet befinner seg i helsetilstandene mild, moderat eller alvorlig fortsette behandling med henholdsvis fosfat og vitamin D resten av livet. De daglige dosene de mottar som voksne er noe redusert fra de administrerte dosene i barneårene. Innspill Legemiddelverket har fått fra kliniske eksperter antyder at dette virker rimelig, men at andelen som får fosfat potensielt er noe overestimert.

Oppsummering

Legemiddelverket godtar måten konvensjonell behandling er inkludert i den helseøkonomiske modellen.

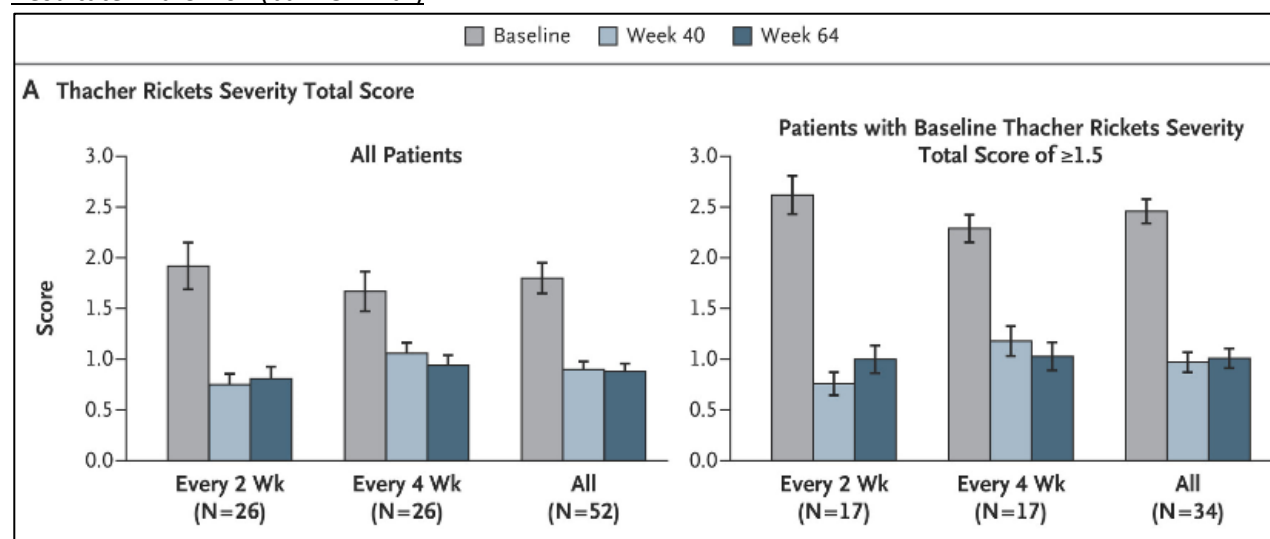
3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Forbedring fra av rakitt fra baseline målt ved total RSS-skår var det primære utfallsmålet i CL201, og et sekundært utfallsmål i CL301 og CL205. RSS-systemet er en radiografisk skåringsmetode som opprinnelig ble utviklet for å vurdere alvorlighetsgraden av ernæringsmessig rakitt, og som siden er modifisert til å også kunne anvendes til vurdering av former for arvelig rakitt som XLH. Radiografier av pasientenes håndledd og knær vurderes og tilegnes en skår fra 0–4 (håndledd) og 0–6 (knær) i inkremitter på 0,5 poeng, hvor høyere skår indikerer mer alvorlig rakitt (17). Disse skårene summeres, som resulterer i en total RSS-skår fra 0–10.

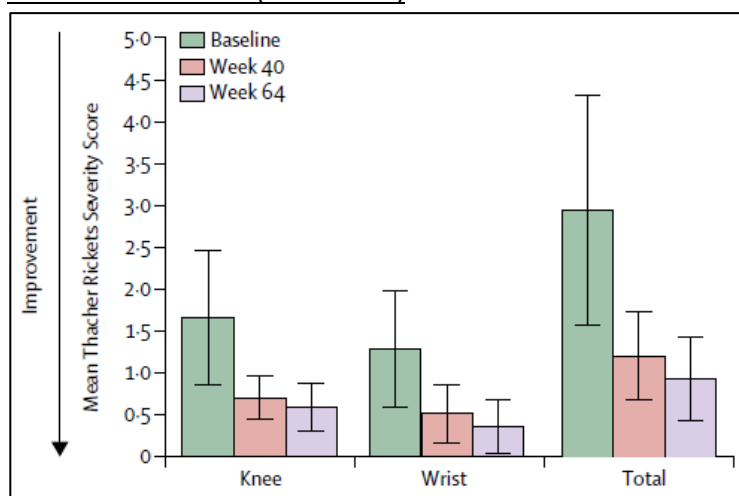
Resultater fra CL201 (barn 5-12 år)



Figur 1: RSS-resultater ved baseline, uke 40 og uke 64 i CL201 (9).

I CL201 var gjennomsnittlig total RSS-skår ved uke 40 redusert fra 1,9 til 0,8 i Q2W-gruppen (gjennomsnittlig endring -1,1, $p < 0,001$) (Figur 1). Reduksjonen ble generelt opprettholdt til uke 64. I subgruppen med pasienter med baseline total RSS-skår $\geq 1,5$ ($n=34$) var den observerte reduksjonen i total RSS større enn for ITT-populasjonen i begge grupper, med en gjennomsnittlig endring på -1,7 for Q2W-gruppen og -1,3 for Q4W-gruppen fra baseline til uke 40.

Resultater fra CL205 (barn 1-4 år)



Figur 2: RSS-resultater ved baseline, uke 40 og uke 64 i CL205 (10).

Total RSS-skår ble redusert fra et baseline-gjennomsnitt på 2,9 til 1,2 ved uke 40. Ved uke 64 var gjennomsnittlig total RSS ytterligere redusert, til en skår på 0,9 (gjennomsnittlig reduksjon fra baseline til uke 64 -2,0 poeng, $p < 0,0001$) (Figur 2).

Resultater fra CL301 (barn 1- 12 år med RSS-score 2 eller høyere)

Tabell 11: RSS-resultater ved baseline og uke 40 i CL301.

	Crysvita® Q2W (n = 29 ^b)	Conventional therapy (n = 32)	Difference (95% CI) ^a	p-value ^a
RSS Total Score				
Baseline, mean (SD)				
Week 40, mean (SD)				
Change to Week 40, LS mean (SE) ^a				
RSS Knee Score				
Baseline, mean (SD)				
Week 40, mean (SD)				
Change to Week 40, LS mean (SE)				
RSS Wrist Score				
Baseline, mean (SD)				
Week 40, mean (SD)				
Change to Week 40, LS mean (SE)				

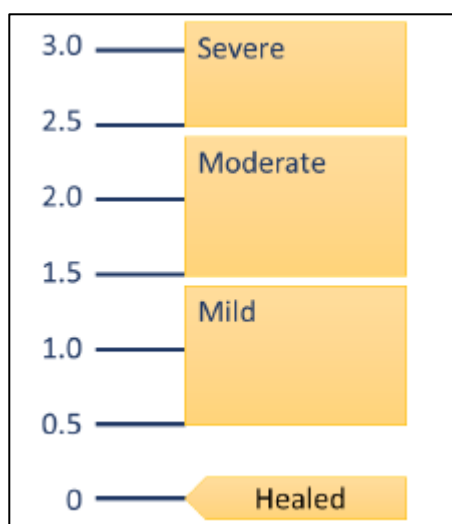
I CL301 ble det observert en reduksjon i gjennomsnittlig total RSS-skår blant pasientene i burosumab-armen fra 3,16 ved baseline til 1,13 ved uke 40. I komparatorarmen ble det også observert en reduksjon, fra 3,19 ved baseline til 2,47 ved uke 40. Størrelsen på reduksjonen i total RSS-skår var statistisk signifikant større i burosumab-armen sammenlignet med komparatorarmen (forskjell -1,34, 95 % KI: -1,74, -0,94; $p < 0,0001$) (Tabell 11). Etersom pasientene i komparatorarmen i studien bare opprettholdt sitt allerede eksisterende regime med konvensjonell terapi, hevder Kyowa Kirin at den observerte forbedringen i denne åpne studiearmen sannsynligvis er en konsekvens av at disse pasientene fikk bedre oppfølging enn vanlig i løpet av studieperioden.

Resultater fra CL002 og UK Chart

Blant studiekohorten i CL002 ble det observert en svak trend mot forbedret total RSS-skår ved behandling med konvensjonell terapi. Ved baseline var gjennomsnittlig total RSS-skår 1,24, som var redusert til 1,16 om lag ett år senere. Pasientene i UK Chart viste ingen forbedring for pasientene med tilgjengelig RSS ved baseline og etter ca. ett år (). For pasientene med tilgjengelig RSS ved baseline og etter ca. to år ble kun mindre endringer observert ().

Innsendt modell

Estimatene av den relative effekten av burosumab sammenlignet med konvensjonell behandling i den helseøkonomiske modellen er basert på resultatene fra utfallsmålet RSS fra studiene nevnt over. Ved bruk av data på pasientnivå fra studiene er pasientene inndelt i ulike helsetilstander ut fra alvorlighetsgraden av rakitten i henhold til deres totale RSS-skår. Pasienter med en RSS på 0 er i tilstanden tilhelet («healed»), fra 0,5–1,49 tilsvarer tilstanden mild, 1,50–2,49 tilsvarer moderat og 2,5 og høyere tilstanden alvorlig («severe»). Inndelingen i ulike helsetilstander basert på RSS-skår er illustrert i Figur 3.



Figur 3: Helsetilstander basert på total RSS-skår i den helseøkonomiske modellen.

Ved modellstart er pasientfordelingen mellom de ulike helsetilstandene basert på tilsvarende fordeling ved baseline i CL301 (pasienter mellom 1-12 år med inklusjonskriterie RSS-score på minimum 2). Overgangssannsynlighetene inn og ut av de forskjellige helsetilstandene for pasientene i burosumab-

armen i modellen er basert på observasjoner av individuelle pasienters forløp ved ulike tidspunkt i studiene CL201 (barn 5-12 år, kun Q2W-gruppen), CL205 (barn 1-4 år) og burosumab-armen i CL301. Tidspunktene som dannet grunnlaget for observasjonene i studiene var følgende:

- CL201: Observasjoner ved baseline, uke 40, uke 64 og uke 88 (for pasientene med tilgjengelige RSS-skår ved dette tidspunktet).
- CL205: Observasjoner ved baseline og uke 40.
- CL301: Observasjoner ved baseline og uke 40.

I alt 270 observasjoner fra de tre kliniske studiene ble benyttet til å danne en matrise som estimerer overgangssannsynligheter mellom de ulike helsetilstandene for pasientene i burosumab-armen. Overgangssannsynlighetene for burosumab-armen i Kyowa Kirins base case er vist i Tabell 12.

Tabell 12: Overgangssannsynligheter for burosumab-armen i Kyowa Kirins base case, basert på samlede data fra CL201, CL205 og CL301.

State	Healed	Mild	Moderate	Severe	Totals
Healed	0.201	0.590	0.197	0.012	1.000
Mild	0.160	0.595	0.230	0.014	1.000
Moderate	0.133	0.575	0.274	0.018	1.000
Severe	0.125	0.567	0.288	0.019	1.000

For å generere overgangssannsynligheter mellom helsetilstandene for komparatorarmen ble data på pasientnivå fra CL301, CL002 og UK Chart vurdert. Fra CL301 var kun 32 observasjoner fra komparatorarmen tilgjengelig ved datakutt, og det var ikke mulig å danne et fullt sett med overganger mellom helsetilstandene basert på disse observasjonene. En analyse av observasjonene viste at pasientene ved uke 40 hovedsakelig befant seg i samme tilstand som ved baseline (Tabell 13).

Tabell 13: Observerte overganger mellom helsetilstander for komparatorarmen i CL301.

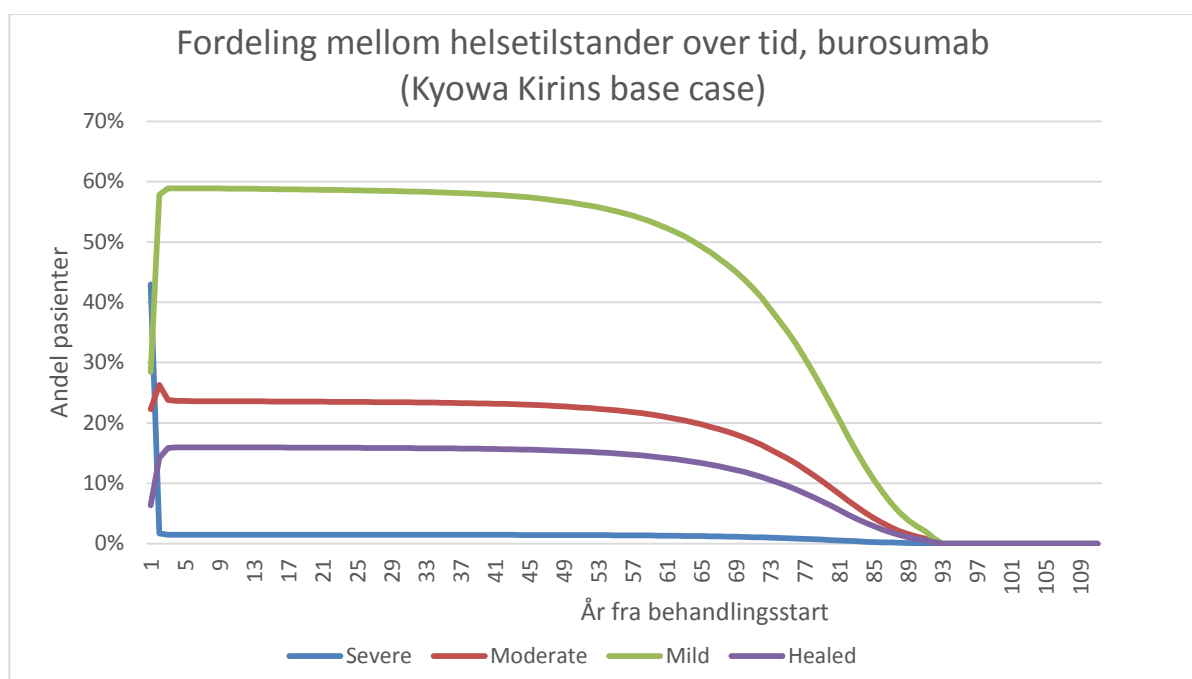
From/To	Healed	Mild	Moderate	Severe
Healed				
Mild				
Moderate				
Severe				

Videre viste analysen av RSS-resultater fra pasientene som mottok konvensjonell terapi i både CL002 og UK Chart at enkelte pasienter opplevde små forbedringer eller forverringer, men at majoriteten av pasientene i begge studier etter 1–2 år forble i samme RSS-stadium som ved baseline. Basert på disse dataene har Kyowa Kirin valgt å legge til grunn at pasientene i komparatorarmen i modellen verken opplever forbedring eller forverring av sin helsetilstand over hele modell-løpet, og dermed vil alle disse pasientene bli værende i den helsetilstanden de befinner seg i ved modellstart. Videre antas det at fra og med pasientene i begge modellarmer blir 18 år, vil de bli værende i den helsetilstanden de har ved dette tidspunktet resten av livet.

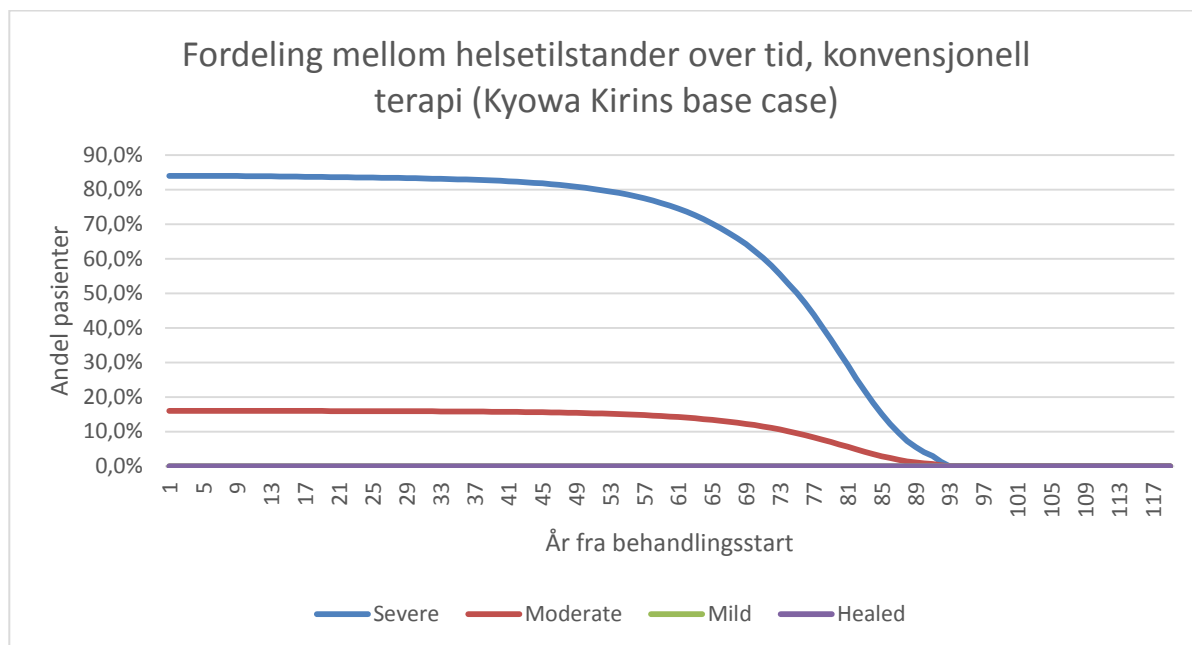
Kyowa Kirin legger til grunn at pasienter med XLH ikke har noen økt dødelighet sammenlignet med normalbefolkningen. Død er derfor ikke lagt inn som en konkurrerende hendelse i modellen, og det er

heller lagt inn en dødelighetsrate som tilsvarer dødeligheten til den generelle befolkningen i Norge for begge modellarmene, uavhengig av helsetilstand.

Legemiddelverket har benyttet Kyowa Kirins base case fra den helseøkonomiske modellen til å generere grafer over hvordan pasientkohorten i hver modellarm fordeler seg mellom de ulike helsetilstandene over hele modell-løpet, vist i Figur 4 og Figur 5.



Figur 4: Fordeling mellom helsetilstander over tid, burosumab-arm (Kyowa Kirins base case).



Figur 5: Fordeling mellom helsetilstander over tid, konvensjonell terapi-arm (Kyowa Kirins base case).

Legemiddelverkets vurdering

RSS-resultater fra de kliniske studiene danner grunnlaget for de relative effektestimaterne som informerer den helseøkonomiske modellen. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at RSS ikke er et utfallsmål som benyttes i klinisk praksis, og at de er kjent med at dette i all hovedsak benyttes innenfor rammene av kliniske studier. Ifølge klinikerne blir imidlertid radiografier av XLH-pasienters håndledd og knær brukt til å vurdere sykdomsaktivitet og effekt av behandling i klinisk praksis, men disse radiografiene blir ikke tilegnet en skår som i RSS-systemet. Klinikerne vurderer at det er rimelig at alvorligheten av pasientenes helsetilstand korrelerer med graden av rakitt som observeres på radiografiene, men siden RSS ikke blir benyttet i praksis er det vanskelig å si om forbedringen på RSS-skalaen som brukes for tildeling av helsetilstander i modellen i seg selv er rimelige. Legemiddelverket mener det er et sentralt usikkerhetsmoment i den helseøkonomiske analysen at det er vanskelig å vurdere den kliniske relevansen av forbedringen som danner grunnlaget for de ulike helsetilstandene.

Effektestimaterne for burosumab-armen i modellen er basert på sammenslåtte data fra de tre kliniske studiene CL201, CL205 og CL301. Disse studiene inkluderte ulike pasientpopulasjoner mht. alder og grad av sykdomsaktivitet, og effektdata fra studiene er sammenslått uten noen form for justering. Effekten synes å være ganske lik på tvers av studiene CL205 og CL301, med en gjennomsnittlig reduksjon i total RSS-skår fra baseline på om lag 2 poeng. Gjennomsnittlig reduksjon i total RSS-skår i Q2W-gruppen i CL201 var noe lavere enn dette, men i subgruppen med RSS-skår ved baseline $\geq 1,5$ poeng ble en lignende effekt observert. Legemiddelverket vil påpeke at denne sammenstillingen av effekt fra de ulike studiene medfører stor usikkerhet i analysen, og at dette er en metodisk tilnærming som normalt ikke aksepteres i metodevurderinger. På bakgrunn av høy alvorlighet for en liten pasientgruppe har Legemiddelverket likevel akseptert tilnærmingen for denne metodevurderingen. Den relativt korte oppfølgingstiden i de

kliniske studiene (40–88 uker) bidrar med ytterligere usikkerhet. I CL201 ble det observert en svak, men ikke statistisk signifikant, trend mot at effekten som ble observert ved uke 40 hadde begynt å avta ved uke 64, og Legemiddelverket mener derfor det er svært usikkert at effekten av behandling med burosumab i klinisk praksis vil holde seg så stabil som det gjør i den helseøkonomiske modellen (se Figur 4).

For pasientene i komparatorarmen antas det i praksis at pasientene allerede har «fått» effekt av konvensjonell behandling, og at de dermed bare holdes seg stabilt i samme helsetilstand over hele levetiden i modellen. Denne antagelsen støttes til en viss grad av data fra CL002 og UK Chart. I CL002 var gjennomsnittlig RSS ved baseline generelt lik gjennomsnittlig RSS som observert ca. ett år senere. I UK Chart var RSS uforandret for pasientene med tilgjengelig RSS ved baseline sammenlignet med ett år senere, og svakt forverret for pasientene med tilgjengelig RSS ved baseline og to år senere. Observasjonene fra UK Chart er basert på lave pasientantall, og det er ikke kjent hvordan sammensetningen mellom nydiagnostiserte og tidligere diagnostiserte pasienter var blant pasientene med tilgjengelig RSS-skår ved baseline og 1 eller 2 år senere. I komparatorarmen i CL301 ble det imidlertid observert en forbedring i RSS-status fra baseline til uke 40 (gjennomsnittlig reduksjon på -0,71). Legemiddelverket er enige med Kyowa Kirin at denne observerte forbedringen sannsynligvis i stor grad er en følge av at pasientene fikk bedre oppfølging og overvåking av helsepersonell i studieperioden enn de ellers ville ha fått i klinisk praksis. Legemiddelverket vil imidlertid påpeke at dette også vil omfatte pasientene som er behandlet med burosumab i de kliniske studiene, dvs. at noe av forbedringen som ble observert blant disse pasientene til dels kan tilskrives at de kan ha fått bedre oppfølging enn normalt i studieperioden. Legemiddelverket vurderer derfor at det er sannsynlig at effektestimaterne som inngår i modellen til en viss grad vil overestimere den relative effektgevinsten ved behandling med burosumab sammenlignet med konvensjonell terapi.

Legemiddelverket tror det er sannsynlig at antagelsen om at pasienter som er stabilisert på konvensjonell terapi ikke vil oppleve forbedring eller forverring gir en svært forenklet fremstilling av sykdomsforløpet til den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket mener likevel det ikke er helt urimelig å anta at pasienter som er stabilisert på et behandlingsregime med konvensjonell terapi ikke vil oppleve voldsomme endringer i sykdomsaktivitet. Legemiddelverket velger derfor å godta antagelsen om at pasientene i komparatorarmen ikke vil bevege seg mellom helsetilstander, gitt at de allerede er stabilisert på et regime med konvensjonell terapi.

I modellen antas det at pasienter med XLH ikke har noen økt dødelighet sammenlignet med normalbefolkningen, uavhengig av hvilken behandlingsarm og helsetilstand de befinner seg i. Ifølge klinikere kan dette være en rimelig antagelse, men de poengterer at det fins lite dokumentasjon på dette. Det kan tenkes at senkomplikasjoner forbundet med selve XLH-sykdommen eller behandlingen som mottas potensielt medfører en noe økt dødelighet, men i fravær av dokumentasjon på dette mener Legemiddelverket det er rimelig at det ikke er modellert noen forskjell i dødelighet mellom behandlingsarmene i modellen.

Som beskrevet tidligere i denne rapporten, vil Legemiddelverket vurdere scenarioer som tar for seg tre forskjellige pasientpopulasjoner. Legemiddelverket vil legge til grunn forskjellige effektestimater for de ulike scenarioene, beskrevet under. Legemiddelverket erkjenner at det vil være en stor grad av usikkerhet i de relative effektestimatene som benyttes.

Legemiddelverkets hovedanalyse – dagens norske pasientpopulasjon

For å simulere behandlingseffekten av burosumab og konvensjonell terapi på dagens eksisterende pasienter, dvs. pasienter som har fått konvensjonell behandling mot XLH over tid og deretter enten skifter til behandling med burosumab eller opprettholder sitt pågående regime med konvensjonell terapi, vil Legemiddelverket legge til grunn samme effektestimater som i Kyowa Kirins base case, beskrevet over. Effektestimatene for burosumab-armen er basert på CL201, CL205 og CL301, hvor omtrent alle pasientene var under behandling med konvensjonell terapi ved rekrutteringstidspunktet. Pasientene i komparatorarmen vil ikke endre helsetilstand, i henhold til observasjoner fra hovedsakelig CL002 og UK Review, som beskrevet over. Legemiddelverket mener således dette vil gi et bilde av forventet relativ effektgevinst av behandling med burosumab sammenlignet med å opprettholde et pågående regime med konvensjonell terapi for en pasientpopulasjon som er relativt variert med hensyn til alder og sykdomsbyrde ved baseline.

Scenario 1 – nydiagnostiserte pasienter

I scenarioet som belyser relativ effekt av behandling med burosumab sammenlignet med konvensjonell terapi av nydiagnostiserte pasienter, dvs. pasienter som ikke tidligere har fått behandling mot XLH, vil Legemiddelverket legge til grunn samme effektestimater for burosumab-armen som i Kyowa Kirins base case. For å simulere behandlingseffekten av konvensjonell terapi vil Legemiddelverket manuelt legge inn i modellen at pasientene i komparatorarmen starter med samme baselinefordeling mellom helsetilstandene som i UK Review (hvor to tredjedeler av pasientene var nydiagnostiserte), og at denne fordelingen endrer seg til baselinefordelingen fra CL002 (hvor pasientene var behandlet med konvensjonell terapi i gjennomsnitt 6 år) etter to år i modellen. Fordelingen mellom helsetilstander vil deretter holdes konstant for resten av modell-løpet. Legemiddelverket vurderer at det vil være en spesielt stor grad av usikkerhet i de relative effektestimatene i denne analysen, og at dette kun vil gi en viss pekepinn om effektgevinst ved behandling med burosumab sammenlignet med konvensjonell terapi for denne pasientpopulasjonen. Legemiddelverket mener derfor at denne analysen ikke bør tillegges vekt av betydning.

Scenario 2 – pasienter som har sviktet på konvensjonell behandling

På etterspørsel fra Legemiddelverket sendte Kyowa Kirin inn overgangssannsynligheter for begge modellarmene som kun er basert på resultater fra CL301. Ettersom denne studien hadde som inklusjonskriterier at pasientene både måtte være på behandling med konvensjonell terapi, samt ha en relativt høy sykdomsbyrde ved baseline, mener Legemiddelverket en analyse basert kun på denne studien er egnet til å belyse relativ behandlingseffekt av burosumab sammenlignet med konvensjonell terapi for pasienter som ikke får tilstrekkelig effekt av konvensjonell terapi. Legemiddelverket er enige med Kyowa Kirin i at effekten som ble observert blant pasientene i komparatorarmen i CL301 sannsynligvis i stor grad var en konsekvens av forbedret oppfølging og overvåking i studieperioden. Legemiddelverket har fått

tilsendt overgangssannsynligheter for komparatorarmen basert på den observerte effekten i denne studiearmen. Å legge disse overgangssannsynlighetene til grunn for komparatorarmen er imidlertid problematisk, som følge av at det ble observert én overgang inn i helsetilstandene mild og healed, men ingen overganger ut av de samme helsetilstandene. Dette resulterer i at disse to blir absorberende helsetilstander, og at på sikt vil alle pasientene i komparatorarmen havne i disse tilstandene. Legemiddelverket vurderer at dette er lite sannsynlig, gitt at pasientene i studien alle var behandlet med konvensjonell terapi over tid før studiestart, uten at dette hadde gitt tilstrekkelig respons. Legemiddelverket vil derfor legge til grunn at pasientene i komparatorarmen i dette scenarioet ikke opplever forbedring/forverring av helsetilstand, som i Kyowa Kirins base case.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

De hyppigst rapporterte bivirkningene fra burosumab-armene i CL201, CL205 og CL301, samt komparatorarmen i CL301 er oppsummert i Tabell 14.

Tabell 14: Bivirkninger observert i studiene CL201, CL205 og CL301.

Frequency of adverse reactions in %	CL301	CL205	CL201
Intervention			
Injection-site reaction		69.2%	57.7%
Headache		n/a	50.0%
Cough		79.9%	44.2%
Nasopharyngitis		15.4%	40.4%
Pain in the extremity		23.1%	40.4%
Upper respiratory tract infection		53.8%	34.6%
Vomiting		46.2%	34.6%
Pyrexia		61.5	30.8%
Comparator			
Headache		n/a	n/a
Cough		n/a	n/a
Nasopharyngitis		n/a	n/a
Pain in the extremity		n/a	n/a
Upper respiratory tract infection		n/a	n/a
Vomiting		n/a	n/a
Pyrexia		n/a	n/a

Den hyppigst rapporterte bivirkningen ved behandling med burosumab på tvers av alle studiene var reaksjoner på injeksjonsstedet. Disse reaksjonene var i all hovedsak milde og begrenset til huden rundt injeksjonsstedet, med en varighet på 1–2 dager. To pasienter i CL201, én i CL205 og tre i burosumab-armen i CL301 opplevde alvorlige bivirkninger, men ingen av disse ble av utprøverne vurdert å være relatert til legemiddelbehandlingen. Ingen av pasientene i noen av studiene avsluttet behandling som følge av bivirkninger.

Innsendt modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer verken kostnader eller nyttetap knyttet til bivirkninger. Kyowa Kirin argumenterer med at ettersom majoriteten av bivirkningene som ble observert i de kliniske studiene var av mild art, vil de ikke medføre kostnader eller tap av helserelatert livskvalitet av betydning. Modellen inneholder imidlertid muligheten til å inkludere nyttetap som følge av reaksjoner på injeksjonsstedet for pasientene i burosumab-armen, samt nyttetap som følge av problemer med etterlevelse for pasientene i komparatorarmen. Kyowa Kirin har utforsket innvirkningen av å inkludere dette i den helseøkonomiske analysen i sensitivitetsanalyser.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at burosumab ble generelt godt tolerert blant studiepopulasjonene i de kliniske studiene. Legemiddelverket vil likevel påpeke at dette er basert på studiedata med relativt kort oppfølgingstid (40–88 uker), som bidrar med usikkerhet rundt sikkerhetsprofilen til burosumab i et lengre tidsperspektiv. Studiene CL201 og CL205 var begge uten komparatorarm, noe som gjør det utfordrende å vurdere om de observerte bivirkningene var en konsekvens av intervensjonen, den underliggende sykdommen eller andre kortvarige sykdommer som tilfeldigvis sammenfaller i tid med studieperioden. CL301 inneholder imidlertid en direkte sammenligning mot pasienter som fikk konvensjonell behandling, og sikkerhetsdata fra denne studien viser at det ikke var vesentlig forskjeller mellom studiearmene mht. observerte bivirkninger – med det naturlige unntaket at pasientene i burosumab-armen i stor grad opplevde reaksjoner på injeksjonsstedet. Et annet usikkerhetsmoment knyttes til at datasettene er basert på pasientpopulasjoner med begrenset størrelse, som gjør at det blir mer følsomt for bivirkninger som ble opplevd av enkeltpasienter.

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer ikke kostnader og nyttetap knyttet til bivirkninger. Legemiddelverket mener dette er akseptabelt i dette tilfellet, ettersom den observerte forekomsten av bivirkninger av en alvorlighetsgrad som potensielt ville medført kostnader og/eller vesentlige plager for pasienten var lav i de kliniske studiene. Legemiddelverket vurderer at en eventuell inkludering av bivirkninger sannsynligvis ikke ville hatt vesentlig innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Kyowa Kirin har identifisert studier på livskvalitet gjennom et systematisk litteratursøk på livskvalitetsdata for XLH-pasienter. Totalt 8 publikasjoner basert på 6 studier ble inkludert i litteratursøket. En kort beskrivelse av disse er gjengitt under:

- En studie fra Storbritannia målte livskvalitet ved bruk av EQ-5D på 109 voksne pasienter med enten osteogenesis imperfecta, XLH eller fibrøs dysplasi. Av disse var 26 pasienter XLH pasienter. Studien viste et gjennomsnittlig livskvalitetsvekt på 0,684. En kernel density estimering demonstrerte at nyttevektene i studien var bi-modale rundt 0,1 og 0,8, dvs at fordelingen

hadde to topper, der noen pasienter viste svært lav livskvalitet, mens andre pasienter viste relativt høy livskvalitet (18), som vist i figuren under.

- Zhang et al. har studert EQ-5D-5L-nyttevekter på 82 pasienter med osteogenesis imperfecta, fibrøs dysplasi eller XLH. Kun abstract er tilgjengelig og dette er av begrenset informasjon (19).
- Ruppe et al. vurderte effekten av 4 måneders behandling med burosumab på livskvalitet hos 26 voksne pasienter med XLH. Studien viste forbedringer i livskvalitetsdimensjoner som smerte, fysisk funksjon og begrensninger grunnet fysisk funksjon (20).
- Che et al. vurderte livskvalitet ved bl.a SF 36 hos 52 pasienter med XLH. Kun gjennomsnittlige livskvalitetsdata er presentert i rapporten. Kyowa Kirin mener derfor det ikke er mulig å koble det sammen med alvorlighetsgrad av rakitt, som er benyttet i modellen. Dimensjoner som synes å påvirke livskvalitet mest er fysisk funksjon, smerte, generell helse, vitalitet og begrensninger grunnet fysisk funksjon. Det ble tatt bilde av studiepopulasjonens skjelett ved bruk av *EOS biplane X-ray imaging* (21).
- Pinedo-Villanueva et al. har studert livskvalitet ved 32 voksne pasienter med XLH fra Storbritannia ved bruk av SF36. Kun gjennomsnittlige livskvalitetsdata er presentert. Dimensjoner som synes å påvirke livskvalitet mest er fysisk funksjon, smerte, generell helse, vitalitet og begrensninger grunnet fysisk funksjon. Kun abstract er tilgjengelig og dette er av begrenset informasjon(22).
- Briot et al. har studert livskvalitet ved 32 voksne pasienter med XLH fra Frankrike ved bruk av bl.a. SF36. Ingen estimer av nytte er rapportert (23).

Kyowa Kirin har gjennomført en Vignett-studie. I en slik livskvalitetsstudie deltar ikke pasientene selv. Det lages beskrivelser (vignetter) av pasienter i ulike helsetilstander basert på kjennetegn ved deres symptomtrykk. Kliniske data, litteratur eller kliniske eksperter og pasienter kan brukes til å utvikle beskrivelsene. Vignettene blir så vurdert av en tredjepart, for eksempel den generelle befolkningen eller kliniske eksperter. Kyowa Kirin har bedt kliniske eksperter besvare en EQ-5D-5L-skjema slik at de kunne benytte sin kliniske ekspertise til å vurdere sykdomsbyrde ved de ulike beskrivelsene av helsetilstandene. Kyowa Kirin har undersøkt livskvalitetsdata for tre ulike aldersspenn: 1-4 år, 5-12 år og 13+.

Innsendt modell

Kyowa Kirin har brukt data fra Vignett-studien. Tabellen under oppsummerer dataene som er brukt i modellen.

Tabell 15: Nyttvekter brukt i modellen av Kyowa Kirin

The image shows three identical placeholder boxes for a table. Each box contains a large blacked-out area, likely representing redacted content. The boxes are arranged vertically and connected by yellow lines.

Kyowa Kirin har aldersjustert nyttevektene med data fra Tabell 1 i Legemiddelverkets retningslinjer (12).

Legemiddelverkets vurdering

Det er flere utfordringer knyttet til måling av helse relatert livskvalitet til pasienter i den aktuelle pasientgruppen. Jo yngre pasientgruppen er, jo mindre validitet har generiske instrumenter for måling av livskvalitet. De viktigste grunnene til dette er:

- Barna kan ikke selv rapportere egen livskvalitet.
- Livskvalitetsdimensjonene er ikke tilpasset barn.
- Tariffene er ikke tilpasset barn.

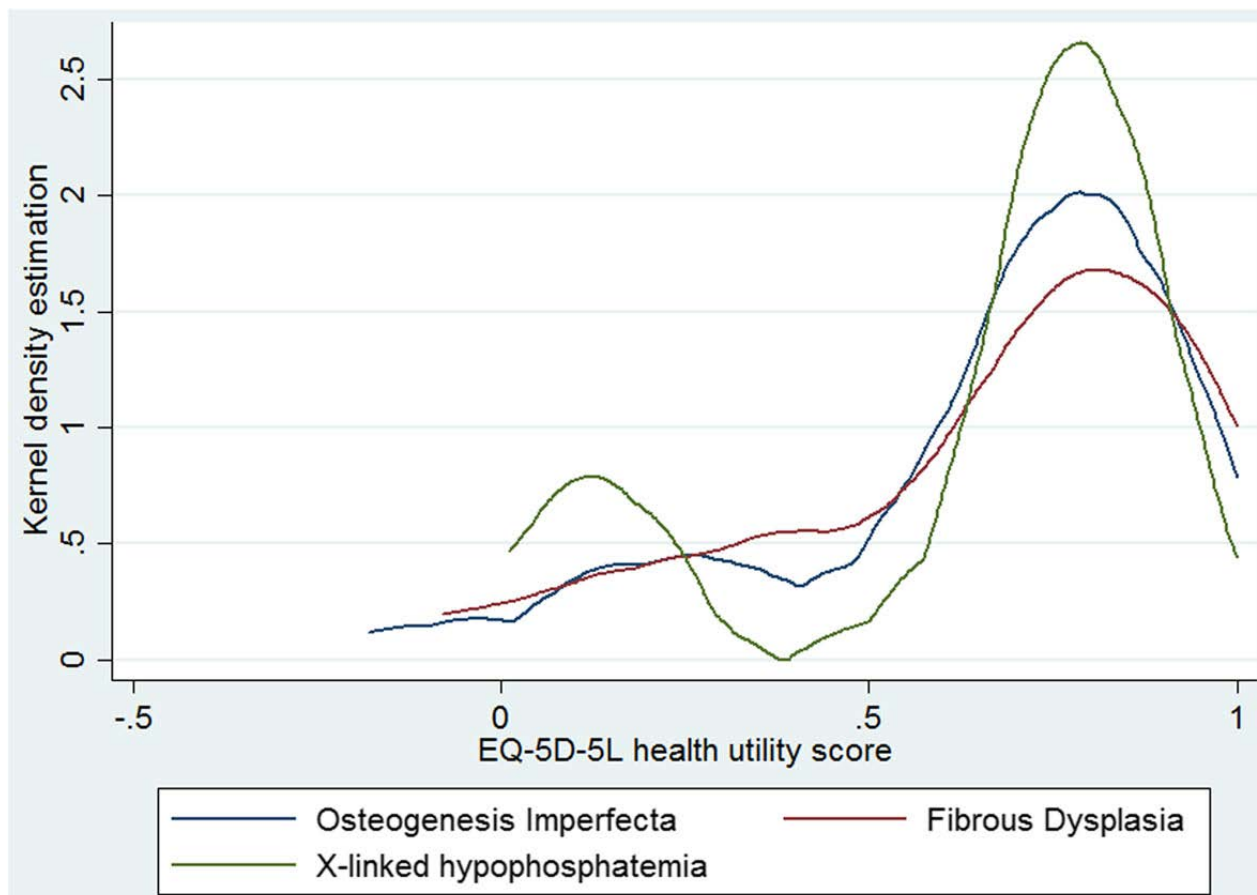
Den første utfordringen er at små barn ikke har kapasitet til å svare på EQ-5D undersøkelsen på egen hånd. Kyowa Kirin har derfor brukt en Vignett-studie. Fordelen med Vignett-studier er at kasuistikkene presenterer pasienter med tilstander tilpasset hver av helsetilstandene i modellen. Det er imidlertid en svakhet at kliniske eksperter skal vurdere fiktive pasienters livskvalitet fremfor pasientene selv. Kasuistikkene kan ikke fange opp pasientenes egne meninger om sin tilstand, men en tredjepersons mening om hva dette innebærer.

Brazier og Rowen beskriver at vignettstudier kan ha en begrenset rolle når det er umulig å oppdrive validerte metoder for måling av livskvalitetsdata. Utfordringen er at uavhengig av hvor god vignettstudien er designet, så vil den ikke fullt ut reflektere utfall for pasientene i en gitt helsetilstand (24). Anbefaling i NICE retningslinjer er at det er nærmeste omsorgsperson til pasientene som best kan svare på vegne av pasientene.

Dimensjoner som skal beskrive helse relatert livskvalitet gjennom EQ-5D har blitt utviklet for voksne og er ikke nødvendigvis relevante for barn. Barn som er inkludert i de underliggende effektstudiene er svært unge, helt fra de er nyfødt. Heller ikke friske barn som er så unge, er mobile, kan gjøre dagligdagse gjøremål eller kan sørge for egenpleie, som er tre av de fem dimensjonene som undersøkes ved EQ-5D. EQ-5D vil derfor ikke være særlig egnet til måling av livskvalitet for denne pasientgruppen. Andre instrumenter vil også ha tilsvarende utfordringer og det vil derfor være stor usikkerhet knyttet til den målte livskvaliteten til pasientene.

Selv om XLH er en sjelden sykdom er det relativt mange studier som har undersøkt livskvalitet hos disse pasientene. De fleste av disse har benyttet SF-36 som ett av instrumentene for å måle livskvalitet. Det er imidlertid ingen av studiene som kan gi en ytterligere validitet til verdiene fra Vignett-studien. Dette er blant annet fordi de rapporterer gjennomsnittsverdier som ikke kan relateres til de 4 helsetilstandene i modellen.

Kyowa Kirin har mappet SF-36 fra Che et al til EQ-5D. Gjennomsnittlig nyttevekt var målt til [REDACTED]. Dette tilsvarer at pasientene i Che et al. gjennomsnittlig tilsvarer helsetilstandene *mild* til *tilhølet*. Den britiske studien av Forestier-Zhang et al. (2016) målte livskvalitet ved bruk av EQ-5D på 26 pasienter med XLH. Studien viste et gjennomsnittlig livskvalitetsvekt på 0,684. Denne studien viste imidlertid en bimodal distribusjon, jf. Figur 6.



Figur 6 Distribusjon av EQ-5D-score i Forestier-Zhang et al (2016)(18)

Studien er kun basert på 26 pasienter og er dermed heftet med mye usikkerhet. Den kan imidlertid indikere at noen pasienter ikke får adekvat respons med dagens behandlingstilbud og dermed opplever en helt annen livskvalitet enn majoriteten. Majoriteten har en livskvalitet på om lag 0,75, figur 6.

Vignett-studien viser ulik livskvalitet for de ulike aldersgruppene. I følge studien mener de kliniske ekspertene som ble konsultert i studien at pasientenes helse vil forringes over tid, etter hvert som komorbiditeter utvikles. Artikkelen (ikke publisert) diskuterer også at en redusert livskvalitet med alder reflekterer økende psykiske og sosiale påvirkningen sykdommen har på pasientene etter hvert som de blir eldre. I mangel av bedre data godtar Legemiddelverket QALY-estimatene fra vignett-studien. I sensitivitetsanalyser vil vi utforske resultatene av at pasienter i alvorlig tilstand har en lavere livskvalitet lik 0,2, som vist i figur 6, enn det som er vist i vignettstudien, jf Tabell 15.

Nyttetap for omsorgspersoner

Legemiddelverkets retningslinjer åpner for at nytte for omsorgspersoner kan tas hensyn til i vurdering av et nytt legemiddel. Legemiddelverket ba derfor Kyowa Kirin oppdatere modellen med nyttetap for omsorgspersoner.

I følge Kyowa Kirin finnes det ikke spesifikke data om hvordan XLH påvirker nytte for omsorgspersoner. XLH kan resultere i at pasienter blir potensielt bundet til sengen eller må benytte rullestol. Omsorgspersoner for barn med aktivitetsbegrensninger, handikap og kroniske sykdommer kan erfare økt stress og en ekstra byrde i omsorgen (25). I forbindelse med søknad om refusjon til NICE i Storbritannia gjennomførte Kyowa Kirin et systematisk litteratursøk for å identifisere potensielle verdier for omsorgspersoner for sammenlignbare tilstander. Dette søket viste til en kunnskapsoppsummering av Wittenberg et al. som var en systematisk evaluering av nytte for omsorgspersoner og familiemedlemmer i 2013 (26). En av studiene var på pasienter med aktivitetsbegrensninger og ble derfor identifisert av Kuhlthau et al som rimelig estimat for nyttetap for omsorgspersoner for XLH-pasienter (25). Denne studien viste et nyttetap på 0,08 QALYs per år.

Kyowa Kirin har oppdatert modellen på forespørsel fra Legemiddelverket med en slikt nyttetap for omsorgspersoner til pasienter med moderat eller alvorlig rakitt opp til 18 års alder. Legemiddelverket godtar dette estimatet for omsorgspersoners nyttetap.

Flere omsorgspersoner av barn med XLH kan selv ha sykdommen XLH. Det kan derfor være større byrde for disse omsorgspersonene, slik at estimatet på 0,08 QALYs per år kan være for konservativt. I sensitivitetsanalyse har vi undersøkt betydningen av økt nyttetap for omsorgspersoner for barn med moderat til alvorlig rakitt.

Kyowa Kirin har aldersjustert nyttevektene i tråd med våre retningslinjer (12). Legemiddelverket godtar dette.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes burosumab med konvensjonell behandling.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

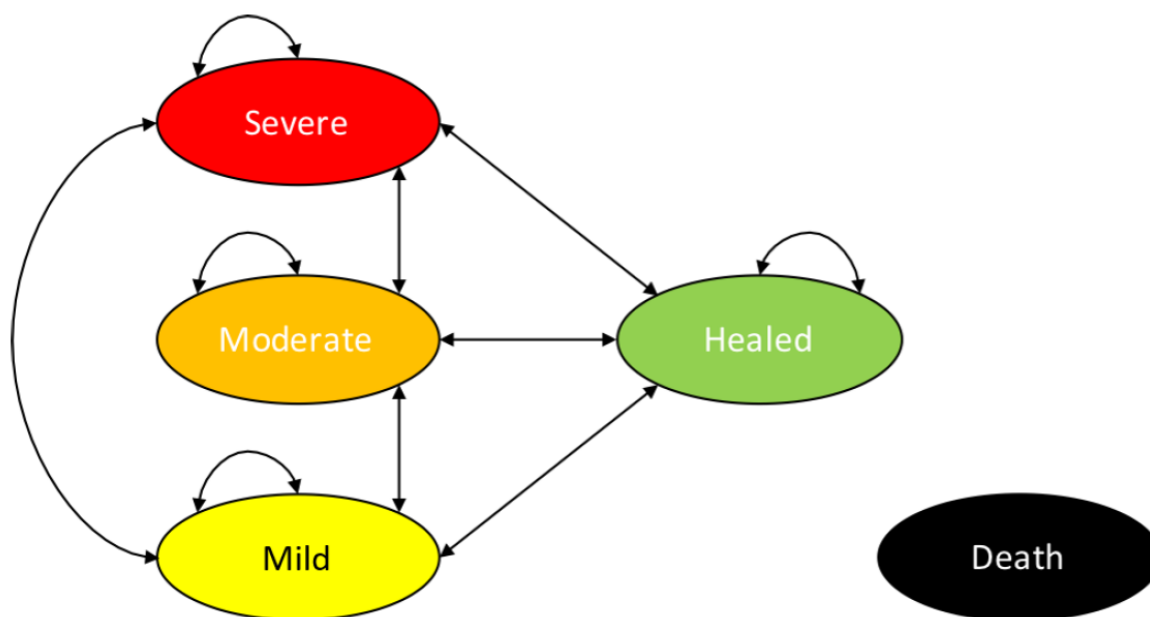
Modellbeskrivelse

Kyowa Kirin har benyttet en markovmodell i analysen av burosumab. Modellen er halvsykluskorrigert. I en markov-modell deles pasientpopulasjonen inn i ulike helsetilstander. Pasientene kan flytte seg fra en tilstand til en annen i hver **forhåndsdefinerte** syklus. Hver syklus er 1 år. Sannsynligheten for at pasientene flytter seg til en annen helsetilstand er basert på overgangssannsynlighete estimert fra de tre studiene CL201, CI205 og CL301.

De 4 helsetilstandene brukt i modellen er

- Tilhelet rakitt (RSS på 0)
- Mild rakitt (RSS på 0.5 or 1.0)
- Moderat rakitt (RSS på 1.5 or 2.0)
- Alvorlig rakitt (RSS på 2.5 eller mer)

Kyowa Kirin argumenterer for at pasientene ikke vil dø av XLH. Pasientene kan imidlertid dø av naturlige årsaker. Dette er modellert ved SSBs mortalitetstabeller.



Figur 7: Modellstruktur for den innsendte helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Markov-modeller er en vanlig metode for analyser av legemidler der pasientene kan oppnå bedre livskvalitet av behandlingen. Pasienter som får positiv effekt av behandlingen vil flytte seg til en helsetilstand som er forbundet med høyere helserelatert livskvalitet, ved for eksempel mindre smerte eller økt mobilitet.

Kyowa Kirin har brukt forholdsvis lange sykluser på ett helt år. De underliggende studiene har vært på hhv 40 og 64 uker, slik at Kyowa Kirin har måttet omberegne sannsynligheter fra andre tidsenheter og over til hele år. Siden dette er en livslang sykdom der effekten av behandlingen antas å vare livet ut, også etter at pasientene har sluttet med behandling, mener Legemiddelverket at en sykluslengde på ett år er akseptabelt.

Modellen er transparent og åpen for at Legemiddelverket kan endre på input-data.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen er i et begrenset samfunnsperspektiv.

Firma har brukt diskonteringsrate på 4% for både nytte og kostnader.

Tidshorisont er livslang, dvs inntil pasientene dør en naturlig død.

Legemiddelverkets vurdering

Kalkulasjonsrenten på 4% i Legemiddelverkets retningslinjer baseres på kalkulasjonsrenten for statlige tiltak som er beskrevet i Finansdepartementets rundskriv R-109 (27). Ifølge rundskriv R-109 skal den risikjusterte kalkulasjonsrente som angitt i tabellen under benyttes.

Tabell 16 Valg av kalkulasjonsrente for statlige tiltak. Tall i prosent (kilde: rundskriv R-109)

	0-40 år	40-75 år	etter 75 år
Risikjustert rente	4,0	3,0	2,0

Legemiddelverket velger å bruke den justerte diskonteringsraten lik tabellen over i vår hovedanalyse.

Legemiddelverket godtar perspektiv og tidshorisont.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnad burosumab

Kyowa Kirin har lagt inn legemiddelkostnader ved apotekets innkjøpspris (AIP) for burosumab.

Pakningsstørrelse	Liste pris, AIP, NOK
10 mg	32 091
20 mg	64 162
30 mg	96 244

Startdose for burosumab er 0,4mg/kg og vedlikeholdsdose er 0,8 mg/kg hver 2. uke. Grunnet en trinnvis økning i dosering det første året har Kyowa Kirin estimert kostnad til 94 % av vedlikeholdsdose.

Siden legemiddelkostnaden påvirkes av pasientenes vekt har firma estimert den årlige gjennomsnittskostnaden for hvert alderstrinn frem til 17 år.

Alder	Vekt (kg)	Dose (mg)	Avrundet dose (mg)	Pakning (10mg)	Pakning (20mg)	Pakning (30mg)	Årskostnad
1	9,0	6,8	10	1	0	0	834 366
2	11,5	8,6	10	1	0	0	834 366
3	13,6	10,2	10	1	0	0	834 366
4	15,7	11,8	10	1	0	0	834 366
5	17,4	13,0	10	1	0	0	834 366
6	19,6	14,7	10	1	0	0	834 366
7	22,1	16,6	20	0	1	0	1 668 212
8	25,0	18,8	20	0	1	0	1 668 212
9	27,3	20,5	20	0	1	0	1 668 212
10	30,2	22,7	20	0	1	0	1 668 212
11	33,4	25,0	30	0	0	1	2 502 344
12	37,2	27,9	30	0	0	1	2 502 344
13	42,0	31,5	30	0	0	1	2 502 344

14	47,2	35,4	40	1	0	1	3 336 710
15	51,5	38,6	40	1	0	1	3 336 710
16	55,5	41,7	40	1	0	1	3 336 710
17	57,2	42,9	40	1	0	1	3 336 710

Legemiddelkostnad konvensjonell behandling

Pasientene får behandling med vitamin D og fosfat. Dosering er hentet fra nordiske kliniske eksperter, samt litteratur (14, 15). Dosering er lik uavhengig av helsetilstand. Etter pasientene blir 18 år reduseres dosen. Det gir en gjennomsnittlig årskostnad som vist i tabellen under.

Tabell 17 Årskostnad konvensjonell terapi for barn

	Årskostnad barn	Årskostnad voksen
Oral fosfat	3 875	1 784
Alphacalcidol	4 239	804
Total Drug costs Children	8 114	2 588

Kostnader til oppfølging

Kostnader til oppfølging av pasientene inkluderer kostnader til spesialist, lab monitorering, radiografi, renal ultrasonografi og tannlegesjekk. Kostnadene er like for pasientene i begge behandlingsarmer. Frem til pasientene er 18 år er disse kostnadene høyere, men etter pasientene blir 18 år blir disse noe redusert. Kilde er normatariffen og tannlegeforeningen.

	Årskostnad barn	Årskostnad voksen
Spesialist konsultasjon	2 760	690
Lab monitorering	432	216
Radiografi	278	278
Renal Ultrasonografi	140	280
Tannlegesjekk	1 665	893
Totale oppfølgingskostnader	5 275	2 357

Kostnader til ortopedisk intervensjon

Ortopedisk intervensjon er nødvendig for pasienter med moderat til alvorlig rakitt. Før pasientene er 18 år er årskostnad noe høyere, mens etter 18 år er årskostnad noe lavere. Kilde brukt er Helsedirektoratets DRG-tariffer, tannlegeforeningen og hvakostertannlegen.no. Kyowa Kirin har antatt at årskostnad for alvorlig rakitt er 2 ganger moderat rakitt.

	Årskostnad barn	Årskostnad voksen
Abnormaliteter tann	1 229	4 018
Osteotomy	2 964	118
Stifting av vokseplater	377	182
Totale kostnader moderat rakitt	4 570	4 317
Totale kostnader alvorlig rakitt	9 140	8 635

Kostnader til smerte og mobilitet

Kyowa Kirin har lagt til følgende kostnader til behandling av smerte og kostnader forbundet med hjelpemidler for mobilitet.

	Årskostnad barn	Årskostnad voksen
Fysioterapi	253	1 266
Hjelpemidler til å gå	485	485
Assistanse og rullestol	9 410	390
Totale kostnader mild rakitt	253	1 266
Totale kostnader moderat rakitt	738	1 751
Totale kostnader alvorlig rakitt	9 663	1 656

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har vært i kontakt med norske klinikere for vurdering av kostnadskomponentene. Vi har fått innspill om at pasienter med smerte ofte går til fysioterapi, fra en gang i uka til en gang i måneden. Videre er det en del kostnader knyttet til tannbehandling for pasienter som har problemer med tennene. Få pasienter bruker rullestol eller andre hjelpemidler til å gå. Omtrent halvparten av pasientene hatt ortopedisk kirurgi.

Flere av kostnadsenhetene er likelydende i begge behandlingsarmene, som for eksempel tannbehandling. Kostnader forbundet med konvensjonell behandling er relativt lav og har dermed svært liten påvirkning på resultatene av analysen. Vi har derfor ikke tilført endringer i Kyowa Kirins analyse, bortsett fra kostnader til fysioterapi som kan være høyere for pasienter med mer smerter. For å ta hensyn til dette har vi lagt inn kostnader for månedlig besøk hos fysioterapeut hos pasienter med moderat rakitt og ukentlig besøk hos pasienter med alvorlig rakitt.

Legemiddelverket har endret prisene fra AIP til AUP eks. mva., jf Legemiddelverkets retningslinjer.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedalyse

Tabell 18: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Burosumab	Konvensjonell behandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	14 561 083	593 710	13 967 373
Totale QALYs	15,72	11,63	4,06
Totale leveår	24,37	24,37	-
Merkostnad per vunnet QALY			3 435 941
Merkostnad per vunnet leveår			-

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Kyowa Kirins hovedanalyse bortsett fra følgende:

Tabell 19 Endringer i Legemiddelverkets hovedanalyse

Parameter	Kyowa Kirins hovedanalyse	Legemiddelverkets hovedanalyse
Distribusjon av helsetilstand i populasjonen	Alvorlig rakitt 84 % Moderat rakitt 16 % Mild rakitt 0 % Tilhelet rakitt 0 % Kilde: CL301	Alvorlig rakitt 6 % Moderat rakitt 42 % Mild rakitt 45 % Tilhelet rakitt 6 % Kilde: CL002
Legemiddelpris	AIP	AUP ekskl. Mva.
Diskonteringsrate	4% Kilde: Legemiddelverkets retningslinjer	0-40 år: 4% 40-74 år: 3% Etter 75 år: 2% Kilde: Rundskriv R-109
Nytte omsorgspersoner	Ingen nyttetap for omsorgspersoner	Nyttetap for omsorgspersoner på 0,08 QALYs pr år ved moderat til alvorlig rakitt frem til 18 års alder.
Kostnader Fysioterapi	Årskostnad 253 kroner	Årskostnad alvorlig rakitt 52*253 kroner Årskostnad moderat rakitt 12*253 kroner

Fargekode:

Grønn: reduserer kostnad per vunne leveår

Rød: øker kostnad per vunne leveår

Tabell 20: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Burosumab	Konvensjonell behandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	14 311 471	416 682	13 894 789
Totale QALYs	15,85	17,07	1,21
Totale leveår	24,15	24,15	-
Merkostnad per vunnet QALY			11 462 548
Merkostnad per vunnet leveår			-

Den viktigste endringen i Legemiddelverkets analyse er endring i distribusjon av populasjonen lik observasjonsstudien CL002, heller enn den randomiserte studien CL301. Denne endringen alene reduseres den totale nytten av behandlingen fra om lag 4 QALYs til om lag 1,2 QALYs, dvs en økning i IKER fra om lag 3,5 millioner kroner til om lag 14,5 millioner kroner per QALY. Kostnadene er også endret noe, men dette har mindre betydning for resultatet av kostnadseffektivitetsberegningen.

Dette får to effekter på beregningen av total nytte. For det første har pasienter med mindre alvorlig rakitt mindre gevinst av behandlingen enn pasienter med mer alvorlig rakitt, jf. diskusjon i kap. 3.4.1 Figur 1 og Tabell 12. For det andre er det mindre potensial for QALY-forbedring for en pasient som er mindre alvorlig rammet av rakitt. Differansen mellom behandlingsarmene blir derfor mindre i et livsløpsperspektiv.


4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Legemiddelverket har utført to ytterligere scenarier for å belyse kostnadseffektiviteten av burosumab:

- Scenarioanalyse 1: Nydiagnostiserte pasienter
- Scenarioanalyse 2: Pasienter som ikke får respons på behandling med konvensjonell behandling.

Forutsetningene er som i Legemiddelverkets hovedanalyse bortsett fra følgende:

Tabell 21 Endringer fra SLV hovedanalyse i scenarionalyser

Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Legemiddelverkets Scenario 1 – nydiagnostiserte pasienter	Legemiddelverkets scenario 2 – Pasienter med alvorlig til moderat rakitt som ikke opplever adekvat effekt med konvensjonell behandling
Distribusjon av helsetilstand i populasjonen	Alvorlig rakitt 6 % Moderat rakitt 42 % Mild rakitt 45 % Tilhelet rakitt 6 % Kilde: CL002	 Kilde: UK Chart	Alvorlig rakitt 84 % Moderat rakitt 16 % Mild rakitt 0 % Tilhelet rakitt 0 % Kilde: CL301
Fordeling av kjønn i populasjonen	Gutter: 33,33% Jenter: 66,66% Kilde: estimat	Gutter: 33,33% Jenter: 66,66% Kilde: estimat	Gutter: 33,33% Jenter: 66,66% Kilde: estimat
Alder	9 år	2 år	9 år

Effekt burosumab	Kombinerede data fra CL201, CL205 og CL301	Kombinerede data fra CL201, CL205 og CL301	Data fra CL 301
Effekt konvensjonell behandling	Ingen endret tilstand	Observasjonsstudien CL002 fra 2 år etter start.	Ingen endret tilstand
Gjennomsnittlig dose	0,8 mg/kg kroppsvekt Kilde: SmPC	0,8 mg/kg kroppsvekt Kilde: SmPC	0,9 mg/kg kroppsvekt Kilde: CL 301

Tabell 22 Resultater fra SLVs scenarioanalyser

	Scenario 1: nydiagnostiserte pasienter			Scenario 2: alvorlig til moderat rakitt som ikke opplever adekvat effekt med konvensjonell behandling		
	Burosumab	Konvensjonell behandling	Differanse	Burosumab	Konvensjonell behandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	18 454 030	507 139	17 946 892	16 261 285	730 185	15 531 100
Totale QALYs	18,64	16,87	1,77	20,38	12,00	8,38
Merkostnad per vunnet QALY			10 121 747			1 853 371

Kostnadene ved burosumab er forbundet med behandling frem til pasientene er 14 år for jenter og 16 år for gutter. Gevinsten av burosumab antas å være livslang. Det innebærer at diskonteringsraten i større grad påvirker den totale nytten ved behandling enn hva kostnadene gjør. Legemiddelverket har presenterer også IKER uten diskonteringsrate for Legemiddelverkets tre scenarier.

I kapittel 3.4.3 diskuterte Legemiddelverket at noen pasienter som ikke oppnår effekt med konvensjonell behandling kan ha lavere livskvalitet enn den som ble vist i Vignettstudien. Vi har derfor testet effekten av lavere livskvalitet for alvorlig rakitt i de tre scenarioene.

Tabell 23 Legemiddelverkets sensitivitetsanalyser

	Input Legemiddelverkets hovedanalyse	Input sensitivitetsanalyse	IKER Base case	IKER Scenario 1 – Nydiagnostiserte	IKER Scenario 2 - Ikke adekvat respons på konvensjonell behandling
Originale beregninger	-	-	11 462 548	10 121 747	1 853 371
Nytte omsorgspersoner	-0,08	-0,16	10 232 987	8 928 487	1 734 091
Diskonteringsrate	2%-4%	0%	5 629 791	5 972 250	757 996
Nytte alvorlig rakitt	0,479 - 0,61	0,2	9 048 396	7 780 238	1 081 800
Kjønnfordeling norsk studie	33,33% gutter 66,66% jenter	25% gutter 75% jenter	11 216 907	10 024 230	1 806 082

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for burosomab sammenlignet med konvensjonell behandling:

11 462 548 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Crysvisa (burosumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 54 millioner NOK inkl. mva. hvert år.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

X-bundet hypofosfatemi

XLH er en sjelden, arvelig form for rakitt som vanligvis debuterer i løpet av barnets første 1–2 leveår. Sykdommen fører til defekt i benmineraliseringsprosessen, og manifesterer seg vanligvis som rakitt og bøyde og deformerte knokler. Barn med XLH vil ofte ha problemer med vanlige motoriske funksjoner. Skader og feilstillinger på skjelett og ledd som erverves i barneårene vil ofte vedvare inn i voksenlivet. Legemiddelverket vurderer at XLH er en alvorlig tilstand, som kan gi et betydelig tap av helse relatert livskvalitet over hele pasientens levetid. Legemiddelverket har beregnet det absolutte prognosetapet (APT) for dagens pasientpopulasjon til rett over 20 QALYs.

Dagens behandling

Dagens standardbehandling av tilstanden består av substitusjonstilskudd av fosfat og aktivt vitamin D, og iverksettes vanligvis kort tid etter at diagnosen er stilt. Slik konvensjonell terapi kan gi god effekt mht. tilheling av rakitt og forebygging av feilstillinger i skjelett hos mange pasienter, men kan være vanskelig å gjennomføre i praksis som følge av hyppige daglige administrasjoner (ofte 4–6 ganger daglig) og uttalt vond smak på fosfatmiksturen. Burosumab representerer et nytt prinsipp i behandlingen av XLH, bestående av målrettet behandlingen mot underliggende årsak til sykdommen, administrert som subkutane injeksjoner annenhver uke.

Effekt

Det er demonstrert positive resultater mht. tilheling av rakitt ved behandling med burosumab av barn med XLH i tre kliniske studier. Det er imidlertid en vesentlig grad av usikkerhet vedrørende behandlingseffekten på lang sikt, ettersom det kun foreligger resultater etter inntil 88 ukers behandling med burosumab fra de kliniske studiene. Det er også en vesentlig grad av usikkerhet knyttet til den relative effektgevinsten av burosumab sammenlignet med konvensjonell terapi, ettersom kun én av de kliniske studiene hadde kontrollarm.

Ressursbruk

Merkostnaden av behandling med burosumab består av legemiddelkostnaden ved behandling. Den totale kostnaden av behandling med konvensjonell terapi er forholdsvis lav, og behandling med burosumab vil derfor ikke innebære vesentlig besparelse av andre ressurser i helsetjenesten.

Kostnadseffektivitet

Den innsendte helseøkonomiske modellen er basert på input fra flere kliniske studier og registerstudier. I seg selv vil dette medføre en stor grad av usikkerhet i resultatet av analysen. Legemiddelverket vurderer også at de relative effektestimaterne som inngår i modellen er svært usikre, og at det er sannsynlig at den modellerte effektgevinsten ved behandling med burosumab sammenlignet med konvensjonell terapi er noe overestimert. Dette trekker i retning av at beregnet kostnad per QALY i alle scenarioer, inkludert Kyowa Kirins base case, i realiteten kan være noe underestimert.

Én av variablene i modellen som har svært stor innvirkning på resultatet er knyttet til hvordan pasientene fordeler seg mellom de ulike helsetilstandene ved baseline, ettersom dette påvirker hvor stort potensiale pasientene har for å øke sin helserelaterte livskvalitet ved behandling med burosumab sammenlignet med konvensjonell terapi. I sitt base case har Kyowa Kirin basert denne baselinedelingen på studien CL301. Legemiddelverket mener dette i liten grad vil være representativt for den aktuelle norske pasientpopulasjonen, ettersom denne studien hadde svært strenge inklusjonskriterier mht. alvorlighetsgrad av rakitt ved baseline. For å i større grad gjenspeile forventet relativ effektgevinst ved behandling med burosumab sammenlignet med konvensjonell terapi har Legemiddelverket lagt til grunn baselinedelingen mellom helsetilstander fra registerstudien CL002, ettersom Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjonen i denne studien er mer representativ for den norske pasientpopulasjonen med XLH. Denne endringen alene bidrar til en vesentlig reduksjon av relativ effektgevinst forbundet med burosumab, og dermed også til en vesentlig økning av IKER resultatet av analysen sammenlignet med Kyowa Kirins base case. Legemiddelverket vil bemerke at det også er stor usikkerhet knyttet til baselinedelingen mellom helsetilstander som er lagt til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Legemiddelverket har brukt den innsendte modellen til å belyse kostnadseffektiviteten av behandling med burosumab sammenlignet med konvensjonell terapi for to andre pasientpopulasjoner. Ut fra disse scenarioanalysene synes det å være mest hensiktsmessig å behandle pasienter som ikke får tilstrekkelig respons på konvensjonell terapi ut fra et kostnadseffektivitetsperspektiv. Dette er primært en konsekvens av at behandlingseffekten av burosumab relativt sett blir større jo mer alvorlig rakitt pasientene har ved behandlingsstart, samt at nyttegevinsten sammenlignet med konvensjonell terapi for denne pasientpopulasjonen relativt sett blir større. Det vil imidlertid være vanskelig å innføre burosumab kun til behandling av denne pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. I den kliniske studien CL301 måtte pasientene ha en total RSS-skår på ≥ 2 poeng ved baseline, men denne skalaen anvendes ikke i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har ikke vurdert om det er medisinsk eller praktisk hensiktsmessig å eventuelt avgrense populasjonen på denne måten i klinisk praksis. Legemiddelverket har heller ikke vurdert hva årsaken kan være til at enkelte pasienter ikke får adekvat respons med konvensjonell behandling. Skulle det eventuelt være aktuelt å innføre burosumab til en slik avgrenset pasientpopulasjon bør tydelige kriterier for når behandling skal iverksettes utformes i samråd med kliniske eksperter.

Skjønnsmessige vurderinger

I følge legemiddelforskriften §14-5 kan et legemiddel hvor ressursbruken ikke står i et rimelig forhold til nytten likevel i særskilte tilfeller innvilges forhåndsgodkjent refusjon dersom legemidlet er rettet inn mot særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand der forventet nytte av legemidlet er stor (28). I *Notat 13.12.2017 – Ordning for hurtig metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand* er det utarbeidet veiledende kriterier for vurdering av om et legemiddel er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand (29):

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

2. Svært alvorlig tilstand: *Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum ca. 30 tapte gode leveår*
3. Stor forventet nytte av legemiddel: *Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum ca. 2 gode leveår sammenlignet med standard behandling*

Alle de tre veiledende kriteriene skal i prinsippet være oppfylt for at et legemiddel skal kunne vurderes i henhold til legemiddelforskriften §14-5. Kriteriene er av veiledende karakter, og det skal foretas en skjønsmessig vurdering i hvert enkelt tilfelle om hvorvidt bestemmelsen skal komme til anvendelse. I denne saken er det snakk om en svært liten pasientgruppe, estimert til om lag 20 pasienter på landsbasis. I Legemiddelverkets hovedanalyse, som legger til grunn dagens totale pasientpopulasjon av barn med XLH, er imidlertid det absolutte prognosetapet beregnet til i overkant av 20 QALYs, og nytten av den aktuelle behandlingen anslått å være ca. 1,21 QALYs. Legemiddelverket har også beregnet APT og mergevinst for de pasientene som ikke får en adekvat respons med konvensjonell behandling. Disse pasientene får et større prognosetap og større gevinst av behandling. APT for denne gruppa av pasienter er estimert til ca. 30,8 QALY og mergevinsten ved den aktuelle behandlingen er estimert til ca. 8 QALYs.

Statens legemiddelverk, 05-05-2019

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Einar Andreassen
Morten Søndena
Saksutredere

REFERANSER

1. Rafaelsen S, Johansson S, Raeder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2):125-36.
2. European Medicines Agency. Preparatomtale - Crysvida 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/crysvida-epar-product-information_no.pdf.
3. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2011;26(7):1381-8.
4. Helseinformatikk N. Rakitt - engelsk syke 2017 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/barn/vekst-og-utvikling/rakitt-engelsk-syke/>.
5. Ræder RB, R. X-bundet hypofosfatemisk rakitt: Ny kunnskap om patofysiologi, behandling og oppfølging. *Pediatriisk Endokrinologi*. 2008(22):70-8.
6. Bjerknes RA, A.; Rosendahl, K.; Aarskog, D. Behandling og kontroll av X-bundet hypofosfatemisk rakitt hos barn. *Pediatriisk Endokrinologi*. 1999(13):66-74.
7. Rafaelsen S. Hereditary phosphate balance disorders in Norwegian Children - Dissertation for the degree of philosophiae doctor (PhD) at the university of Bergen. 2016.
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Etalpa 2017 [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06466.pdf.
9. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Hogler W, Linglart A, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1987-98.
10. Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, Mao M, Skrinar A, San Martin J, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019.
11. Júlíusson PBB, R. Vekststudien i Bergen 1 og 2 2008 [Available from: <http://www.vekststudien.no/>.
12. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%20151018.pdf>.
13. European Medicines Agency. Crysvida - European Public Assessment Report. 2017.
14. Cheshier D, Oddy M, Darbar U, Sayal P, Casey A, Ryan A, et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *J Inher Metab Dis*. 2018;41(5):865-76.
15. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*. 2014;3(1):R13-30.
16. Che H, Roux C, Etcheto A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart A, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):325-33.

17. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*. 2000;46(3):132-9.
18. Forestier-Zhang L, Watts L, Turner A, Teare H, Kaye J, Barrett J, et al. Health-related quality of life and a cost-utility simulation of adults in the UK with osteogenesis imperfecta, X-linked hypophosphatemia and fibrous dysplasia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2016;11(1):160.
19. Zhang L, Watts L, Turner A, Teare H, Barrett J, Wordsworth P, et al., editors. Using the RUDY study platform to capture quality of life of adults with rare diseases of the bone. *OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL*; 2016: SPRINGER LONDON LTD 236 GRAYS INN RD, 6TH FLOOR, LONDON WC1X 8HL, ENGLAND.
20. Ruppe MD, Zhang X, Imel EA, Weber TJ, Klausner MA, Ito T, et al. Effect of four monthly doses of a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) on quality of life in X-linked hypophosphatemia. *Bone reports*. 2016;5:158-62.
21. Che H, Roux C, Etcheto A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart A, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *European journal of endocrinology*. 2016;174(3):325-33.
22. Pinedo-Villanueva R, Turner A, Barrett J, Cooper C, Javaid M. Quality of life in adults with X-linked hypophosphataemia (XLH): Preservation of emotional well-being despite significant limitations in physical domains. 2017.
23. Briot K, Che H, Etcheto A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart A, et al., editors. Quality of Life Assessment of Adults Patients with X-Linked Hypophosphoremia. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*; 2014: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
24. Brazier J, Rowen DJC. Alternatives to EQ-5D for generating health state utility values. 2011(11).
25. Kuhlthau K, Kahn R, Hill KS, Gnanasekaran S, Ettner SLJM, journal ch. The well-being of parental caregivers of children with activity limitations. 2010;14(2):155-63.
26. Wittenberg E, Prosser LAJP. Disutility of illness for caregivers and families: a systematic review of the literature. 2013;31(6):489-500.
27. Finansdepartementet. Rundskriv R: Prinsipper og krav ved utarbeidelse av samfunnsøkonomiske analyser mv. 2014.
28. Forskrift om legemidler, (2010).
29. Statens legemiddelverk. Notat 13.12.2017 – Ordning for hurtig metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/notat%20om%20ordning%20av%20s%C3%A6rskilt%20sm%C3%A5%20pasientgrupper-.pdf>].

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med konvensjonell behandling.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er firmaets modell, basert på gjennomsnittsalder i CL301.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁴. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁵ og Burstrøm et al (2001)⁶. Tabell 25 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{s_A} - P_A$

⁴ SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

⁵ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁶ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

Tabell 24: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	9
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{S_A}$	61,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	40,9
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	20,4

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 20,4 QALY.

Legemiddelverket har gjort tilsvarende beregning for dersom kun de mest alvorlige pasientene skal få behandling med burosumab. Disse pasientene har et større APT fordi de ikke får en adekvat respons med konvensjonell behandling. APT for denne gruppa av pasienter er ca. 30,8 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁷.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁷ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 25: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	69,1	0,89	36	38,0	0,85	72	11,3	0,8
1	68,3	0,89	37	37,2	0,85	73	10,7	0,8
2	67,5	0,89	38	36,3	0,85	74	10,1	0,76
3	66,6	0,89	39	35,5	0,85	75	9,5	0,76
4	65,7	0,89	40	34,7	0,85	76	9,0	0,76
5	64,8	0,89	41	33,8	0,85	77	8,5	0,76
6	63,9	0,89	42	33,0	0,85	78	8,0	0,76
7	63,1	0,89	43	32,2	0,85	79	7,5	0,76
8	62,2	0,89	44	31,4	0,85	80	7,0	0,76
9	61,3	0,89	45	30,6	0,82	81	6,5	0,76
10	60,4	0,89	46	29,8	0,82	82	6,1	0,76
11	59,5	0,89	47	29,0	0,82	83	5,6	0,76
12	58,6	0,89	48	28,2	0,82	84	5,2	0,76
13	57,7	0,89	49	27,4	0,82	85	4,8	0,76
14	56,8	0,89	50	26,7	0,82	86	4,4	0,76
15	56,0	0,89	51	25,9	0,82	87	4,1	0,76
16	55,1	0,89	52	25,1	0,82	88	3,7	0,76
17	54,2	0,89	53	24,4	0,82	89	3,4	0,72
18	53,3	0,89	54	23,6	0,82	90	3,1	0,72
19	52,4	0,89	55	22,9	0,8	91	2,9	0,72
20	51,6	0,89	56	22,1	0,8	92	2,7	0,72
21	50,7	0,87	57	21,4	0,8	93	2,5	0,72
22	49,9	0,87	58	20,7	0,8	94	2,3	0,72
23	49,0	0,87	59	20,0	0,8	95	2,1	0,72
24	48,2	0,87	60	19,3	0,8	96	2,0	0,72
25	47,3	0,87	61	18,6	0,8	97	1,9	0,72
26	46,5	0,87	62	17,9	0,8	98	1,8	0,72
27	45,6	0,87	63	17,2	0,8	99	1,6	0,72
28	44,8	0,87	64	16,5	0,8	100	1,5	0,72
29	43,9	0,87	65	15,8	0,8	101	1,5	0,72
30	43,1	0,87	66	15,1	0,8	102	1,5	0,72
31	42,2	0,87	67	14,5	0,8	103	1,3	0,72
32	41,4	0,87	68	13,8	0,8	104	1,1	0,72
33	40,5	0,87	69	13,2	0,8	105	0,8	0,72
34	39,7	0,87	70	12,5	0,8			
35	38,8	0,85	71	11,9	0,8			

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Legemiddelkostnadene utgjør 98,1 prosent av de totale kostnadene ved behandling med bursosumab. Legemiddelverket har derfor beregnet budsjettkonsekvenser kun med legemiddelkostnader uten andre budsjettkonsekvenser for helsetjenesten.

A.1.2 Estimert av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Crysvida (bursosumab) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i tabellene under.

Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i pasientpopulasjonen kartlagt i Rafaelsen et al på 21 pasienter. Siden det er omtrent 1 nytt tilfelle hvert årskull har vi antatt at det totale antallet pasienter er stabilt. Vi antar at alle pasienter får tilbud om Crysvida dersom det innføres i spesialisthelsetjenesten.

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Crysvida og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Crysvida tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Crysvida (bursosumab)*	21	21	21	21	21
Konvensjonell terapi	0	0	0	0	0

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Crysvida og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Crysvida IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Crysvida (bursosumab)	0	0	0	0	0
Konvensjonell terapi	21	21	21	21	21

A.1.3 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Tabell 3: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Crysvida blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Crysvida legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	2 578 627	2 578 627	2 578 627	2 578 627	2 578 627
Konvensjonell behandling legemiddelutgift	10 142	10 142	10 142	10 142	10 142

for kohorten som starter behandlingen dersom Crysvita ikke blir tatt i bruk					
---	--	--	--	--	--

6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 4: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Crysvita (burosumab) får offentlig finansiering	54 151 167	54 151 167	54 151 167	54 151 167	54 151 167
Crysvita (burposumab) ikke får offentlig finansiering	212 982	212 982	212 982	212 982	212 982
Budsjettvirkning av anbefaling	53 938 185	53 938 185	53 938 185	53 938 185	53 938 185

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Crysvita (burosumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 54 millioner NOK inkl mva hvert år. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk sensitivetsanalyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene.

Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Comments to NoMA report 'ID2018_021 Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi'

X-linked hypophosphatemia

In the description of X-linked hypophosphatemia (XLH), the Norwegian Medicines Agency (NoMA), describes XLH as severe form of rickets. XLH is a rare, inherited, genetic, serious, and chronically debilitating metabolic disease caused by elevated FGF23, resulting in abnormal phosphate homeostasis. In childhood the most common clinically evident manifestations of XLH are *short stature and limb deformities*, and most affected children exhibit clinical evidence of rickets [1].

Rickets is primarily associated with childhood but XLH is a lifelong disease with reduced mobility acquired during childhood, continued into adulthood with continuing osteomalacia that leads to long-term complications, including pseudofractures in many patients. **Dental abscesses** can occur beginning in childhood, and enthesopathy, osteophytes, and osteoarthritis may occur as later complications of the disease [2]. In addition to the substantial impacts on skeletal disease, low serum phosphorous in XLH patients may contribute to **muscle dysfunction, reduced mobility and physical functioning, and fatigue**. Some people with XLH may also experience **hearing loss** [3].

The multiple manifestations profoundly affect the individual's day-to-day functioning and quality of life, starting from an early age and throughout life. The severity of the disease is manifested in the absolute shortfall calculated by NoMA, estimated to be 20-30.8 QALYs depending on the assumed population.

Conventional therapy, population, and variability of disease

Symptoms of XLH usually begin in early childhood and can vary in both type, age of onset of various symptoms, and severity between individuals [1]. When discussing the severity of XLH it is important to be specific regarding the context. No evidence of rickets at a young age should not be taken for evidence of mild or non-severe XLH. Further, absence of rickets at an older age should not be used as evidence of the effectiveness of conventional therapy (combined treatment with vitamin D and phosphate). Crysvita® is the only approved therapy for XLH that treats the underlying pathophysiology of elevated FGF23-induced hypophosphatemia [12, 13]. Combined treatment with vitamin D and phosphate is generally used, although current outcomes of this therapy have demonstrated that the therapy is not effective [4], and the combination does not treat the underlying cause of the disease [9]. Several studies have described the high burden of XLH, finding for example that quality of life of children is impacted due to chronic pain, diminished mobility and functional limitations associated with rickets and wider manifestation of XLH, [1, 5, 6], all of these studies were performed with patients having access to conventional therapy. The limitation of current treatment options is centred around the complex and the highly challenging administration schedule as well as tolerability issues and lack of efficacy, which all could adversely affect adherence to treatment [7]. Norwegian clinicians confirm the mentioned issues associated with conventional therapy. For administration, the rapid excretion by the kidneys and side effects, requires

that the dose of oral phosphate is divided and administered every four to six hours; which may be a substantial challenge with smaller children (e.g. doses may interrupt sleep, where caregivers are required to wake a child in order to administer a dose). For tolerability, there are both gastrointestinal distress and diarrhoea and a need for regular frequent monitoring, dose adjustments and other treatments to reduce the risk of hypercalcemia, hypercalciuria, nephrocalcinosis, and secondary hyperparathyroidism [1, 5, 819]. But most importantly, conventional treatment does not address the cause of hyperphosphatemia and the associated rickets. It does not correct the renal reabsorption of phosphate but instead results in higher levels of FGF23; a proportion of patients remain highly symptomatic despite years of continued treatment [1, 10]. The long-term goal of therapy in children with XLH is to improve bone mineralisation through correction of phosphate homeostasis which drives improved bone mineralisation and thus the healing of rickets to promote growth, progressively correct leg deformities, and facilitate tooth mineralization [20]. However, evidence of rickets remains despite long-term conventional treatment [11-13, 21-24] and short stature often persists into adulthood, especially among those with severe leg deformities [14]. This could result in long-term pain, disability and corrective surgery, and residual skeletal deformity; in its turn yielding a high burden on healthcare resource use. [1, 10, 14, 20, 25].

NoMA criticizes the cost-utility analysis performed by Kyowa Kirin to include a *'theoretical population'* (based on the study population in CL301) and argues that the Norwegian population is better represented by the (less severe in terms of rickets) population in CL002. It should be highlighted that NoMA appears to base this assumption on the XLH population described by the 21 patients identified in the study by Rafaelsen [8], which then also forms the basis for NoMA's preferred base case. We'd like to emphasize that XLH is a variable disease and the features of the disorder can vary widely, even among affected members of the same family. Mildly affected individuals may have hypophosphataemia without other signs and symptoms. However, this variability should not be ascribed to the effectiveness of conventional therapy. This is also evident in the indication of Crysvida® which is restricted to patients with radiographic evidence of bone disease. We believe that NoMA's alternative scenario (scenario 2) is more representative of the population that is eligible for treatment with Crysvida® but that it is the manifestation of XLH rather than the inadequacy of conventional therapy that should be used for the treatment decision.

The health economic analysis

We'd like to address NoMA's critique of the analysis presented by Kyowa Kirin – *'NoMA are critical of the use of data from several sources... NoMA is of the opinion that there is substantial uncertainty in the analysis.'* We have aimed to follow (as closely as possible) the guidelines for health economic analysis provided by NoMA as well as international best practice in health economic modelling. The very use of a modelling in the estimation of the cost-effectiveness of new treatments is to be able us to synthesize evidence from several sources. We do not believe that the analysis of Crysvida® is any different from other costeffectiveness analysis in this regard. We do agree that any analysis of this type is associated with uncertainties and it is particularly challenging when modelling a rare disease, where evidence and data is scarce. However, we have strived to include all to us known evidence in order to present as complete of an analysis as possible.

References

1. Carpenter, T.O., et al., *A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia*. J Bone Miner Res, 2011. **26**(7): p. 1381-8.
2. Reid, I.R., et al., *X-linked hypophosphatemia: a clinical, biochemical, and histopathologic assessment of morbidity in adults*. Medicine (Baltimore), 1989. **68**(6): p. 336-52.
3. Chesher, D., et al., *Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations*. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2018.
4. Uday, S., et al., *Association of serum alkaline phosphatase with radiological rickets severity in children with X-linked hypophosphataemia on conventional therapy - Academic in confidence*, in *9th International Conference on Children's Bone Health, to be held 22-25 June 2019*. 2019: Salzburg.
5. Carpenter, T.O., et al., *Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia*. J Clin Invest, 2014. **124**(4): p. 1587-97.
6. Holm, I., M. Econs, and T. Carpenter, *Familial hypophosphatemia and related disorders*, in *Pediatric Bone: Biology & Diseases*. 2003, Academic Press: San Diego, CA. p. 603–631.
7. Ingersoll, K.S. and J. Cohen, *The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature*. J Behav Med, 2008. **31**(3): p. 213-24.
8. Rafaelsen, S., et al., *Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications*. Eur J Endocrinol, 2016. **174**(2): p. 125-36.
9. Carpenter, T.O., et al., *Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia*. N Engl J Med, 2018. **378**(21): p. 1987-1998.
10. Imel, E.A. and T.O. Carpenter, *A Practical Clinical Approach to Paediatric Phosphate Disorders*. Endocr Dev, 2015. **28**: p. 134-61.
11. Makitie, O., et al., *Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(8): p. 3591-7.
12. Carpenter, T.O., et al., *24,25 dihydroxyvitamin D supplementation corrects hyperparathyroidism and improves skeletal abnormalities in X-linked hypophosphatemic rickets - A clinical research center study*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1996. **81**(6): p. 2381-2388.
13. Kruse, K., G.K. Hinkel, and B. Griefahn, *Calcium metabolism and growth during early treatment of children with X-linked hypophosphatemic rickets*. European Journal of Pediatrics 1998. **157**(11): p. 894-900.
14. Nielsen, L.H., et al., *Treatment of hypophosphatemic rickets in children remains a challenge*. Danish medical journal, 2014. **61**(7): p. 48-74.
15. Quinlan, C., et al., *Growth in PHEX-associated X-linked hypophosphatemic rickets: the importance of early treatment*. Pediatr Nephro 2012. **27**: p. 581-588.
16. Verge, C.F., et al., *Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets*. New England Journal of Medicine 1991. **325**(26): p. 1843-1848.
17. Sullivan, W., et al., *A prospective trial of phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ therapy in symptomatic adults with X-linked hypophosphatemic rickets*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1992. **75**(3): p. 879-885.

18. Ozono, K., et al., *Therapeutic use of oral sodium phosphate (Phosribbon combination granules) in hereditary hypophosphatemic rickets*. Clinical Pediatric Endocrinology 2014. **23**(1): p. 9-15.
19. Brasseur, B. and A. Linglart, *Retrospective review of a cohort of X-linked hypophosphatemic rickets adolescent patients: How could we do better?* Hormone Research in Paediatrics 2011. **76**: p. 62.
20. Linglart, A., et al., *Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood*. Endocr Connect, 2014. **3**(1): p. R13-30.
21. Che, H., et al., *Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms*. Eur J Endocrinol, 2016. **174**(3): p. 325-33.
22. Theret, C., et al., *Patients with mutations in *pheX* or *FGF23* share *FGF23* excess but present distinct *BONE* and mineral metabolism features*. Endocrine Reviews Conference: 95th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, 2013. **34**(3).
23. Capelli, S., et al., *Clinical and molecular heterogeneity in a large series of patients with hypophosphatemic rickets*. Bone, 2015. **79**: p. 143-149.
24. De Paula Colares Neto, G., P.H. Silveira Corre, and R.M. Martin, *Evaluation of nephrocalcinosis and nephrolithiasis in eleven children with X-linked hypophosphatemic rickets confirmed with mutations in *PHEX* gene*. Hormone Research in Paediatrics 2013. **80**: p. 219.
25. Fukumoto, S., *Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society*. Journal of Bone and Mineral Metabolism 2015. **33**(5): p. 467-473.