

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Burosumab (Crysvita) til behandling av FGF23-relatert hypofosfatemi hos pasienter ≥ 1 år med tumorindusert osteomalasi (TIO) assosiert med fosfataturiske mesenkymale svulster som ikke kan lokaliseres, eller ikke er egnet for kirurgisk fjerning

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden fikk MT i USA i juni 2020. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: M05BX05
Virkestoffnavn: burosumab
Handelsnavn: Crysvita
Legemiddelform: injeksjonsvæske, oppløsning
MT-søker/innehaver: Kyowa Kirin Holdings B.V. (2, 3)

1.3 Metodetype

Legemiddel
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Endokrine sykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger
 Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering
Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet
Kommentar:

Juridiske konsekvenser
 Etske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslere. Metodevarslere som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere og hvordan disse brukes, se Om MedNytt.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Tumorindusert osteomalasi (TIO) er et ekstremt sjeldent syndrom som klinisk er preget av skjelettsmerter, brudd og muskelsvakhet. Det er forårsaket av svulster (tumorer) som frigjør fibroblast vekstfaktor 23 (FGF23), noe som reduserer fosfatreabsorpsjon. Dermed kan svulsten forårsake hypofosfatemi og osteomalasi:

- Hypofosfatemi er en tilstand med for lav konsentrasjon av fosfat i blodet, som fører til muskelsvakhet og skjelettsmerter.
- Osteomalasi er en skjelettsykdom som skyldes redusert innhold av kalsiumsalter i knoklene. Skjelettet blir demineralisert, og dette fører til at knoklene kan bøyes og deformeres.

Årsakene til svulstene som forårsaker TIO er ukjent. Det er mest sannsynlig at disse svulstene utvikler seg ved en tilfeldighet. De fleste svulstene som forårsaker TIO er små og langsomt voksende, og er kjent som fosfataturiske mesenchymale svulster. Disse svulstene forekommer oftest i huden, muskler eller i skjelettet i armer og bein, og er som oftest godartede (noe som betyr at de ikke er forbundet med kreft).

TIO forekommer vanligvis hos voksne, men syndromet kan også forekomme hos barn. Gjennomsnittsalderen er på 40-45 år ved diagnosetidspunkt, og syndromet har en lik kjønnsfordeling. Cirka 500 tilfeller av TIO har blitt rapportert over hele verden, noe som betyr at syndromet er svært sjeldent. Metoden er tilkjent orphan drug designation (5-7).

Dagens behandling

Osteomalasi behandles ved å korrigere årsaken til demineraliseringen. Det første behandlingsalternativet er fullstendig reseksjon av svulstene som forårsaker TIO (dvs. fjerning av svulstene). Kirurgi regnes som det eneste kurative behandlingsalternativet. Noen ganger er fullstendig reseksjon ikke mulig på grunn av at svulstene befinner seg i områder som er vanskelige å nå eller fordi kirurgi sannsynligvis vil føre til betydelig sykkelighet. Lokalisering av disse svulstene er ofte utfordrende siden de vanligvis er veldig små i størrelse og langsomt voksende. Når det ikke er mulig å oppdage og/eller fullstendig fjerne svulsten, består behandlingen av å korrigere fosfatmangel, samt kosttilskudd med vitamin D. Dette bør fortsettes så lenge svulsten ikke er fjernet. Behandling med fosfat tatt peroralt fører ofte til bivirkninger som magesmerter, diaré, og redusert nyrefunksjon (5)(7).

Virkningsmekanisme

Burosumab er et humant monoklonalt IgG1 antistoff som gjenkjenner og binder fibroblast vekstfaktor 23 (FGF23). Bindingen hemmer den biologiske aktiviteten av FGF23, som har en nøkkelrolle i regulering av nyrenes utskillelse av fosfat og dannelse av vitamin D3. Den antatte effekten av burosumab kommer av økt fosfatreopptak i nyrene, samt økt produksjon av vitamin D3, som bidrar til å øke absorpsjon av fosfat og kalsium i tarmen (3-4).

Tidligere godkjent indikasjon

Behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) med radiografisk verifisert bensykdom hos barn som er 1 år eller eldre og ungdom med skjelett i vekst (3).

Mulig indikasjon

«Treatment of FGF23-related hypophosphataemia in tumour-induced osteomalacia (TIO) associated with phosphaturic mesenchymal tumours that cannot be curatively resected or localised in patients aged 1 year and over» (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av kliniske studier (åpne fase II-studier uten kontrollgruppe).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (≥ 18 år) med TIO/ENS*-relatert osteomalasi som ikke kunne kureres ved fjerning av den underliggende svulsten, og som har hypofosfatemie (N = 17) (*ENS: epidermal nevus syndrom)	0,3 mg/kg kroppsvekt burosumab gitt som subkutane injeksjoner hver 4. uke. Dosen kunne økes opptil en maksimaldose på 2,0 mg/kg hver 2. uke.	Ingen.	<u>Primære:</u> andel deltakere som oppnår normalisering av fosfatnivå, ++ <u>Sekundære:</u> livskvalitet (SF-36), bivirkninger, ++	NCT02304367 Åpen, fase II-studie uten kontrollarm.	Resultater foreligger.
Pasienter (≥ 18 år) med TIO/ENS som ikke kunne kureres ved fjerning av den underliggende svulsten, og som har hypofosfatemie (N = 13)	Burosumab gitt som subkutane injeksjoner hver 4. uke (doseringen var pasientavhengig).	Ingen.	<u>Primære:</u> fosfatnivå ved hvert testtidspunkt <u>Sekundære:</u> bivirkninger, ++	NCT02722798 Åpen, individuell dosejusteringsstudie (fase II) uten kontrollarm.	Interim resultater foreligger. Estimert til å være avsluttet i desember 2020.

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden, men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2018_021 og ID2019_129).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1)(7).

4. Referanser

- (1) Burosumab. Specialist Pharmacy Service. [oppdatert 1 februar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/burosumab/>
- (2) Committee for medicinal products for human use (CHMP). Agenda for the meeting on 25-29 January 2021. European Medicines Agency. [oppdatert 26 januar 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting_.pdf
- (3) Preparatomtale Crysvida. European Medicines Agency. [oppdatert 26 februar 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvida-epar-product-information_no.pdf
- (4) Burosumab (Crysvida) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH). MedNytt. [oppdatert 7 mars 2018]. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2018_021_Burosumab%20\(Crysvida\)\(Metodevarsel\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2018_021_Burosumab%20(Crysvida)(Metodevarsel).pdf)
- (5) Osteomalasi. Store medisinske leksikon. [oppdatert 12 november 2020]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/osteomalasi>
- (6) Hypofosfatemi. Store medisinske leksikon. [oppdatert 13 oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/hypofosfatemi>
- (7) Burosumab for tumour-induced osteomalacia. National Institute for Health Research (NIHR) Innovation Observatory. [oppdatert januar 2021]. Tilgjengelig fra: http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2021/01/11027-TSID_10507-Burosumab-for-Hypophosphataemia-in-Tumour-Induced-Osteomalacia-V1.0-JAN2021-NON-CONF.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
23.04.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.