

## Notat til Bestillerforum RHF

<b>Til:</b>	Bestillerforum RHF
<b>Fra:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Dato:</b>	02.12.2021

### Ad bestilling:

**ID2019\_129: Burosumab (Crysvita) - Indikasjon II - Behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos ungdom og voksne.**

## 1 BAKGRUNN

---

Bestillerforum RHF ga den 27.01.2021 følgende oppdrag til Statens legemiddelverk for ID2019\_129: «*En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos ungdom og voksne*».

Legemiddelverket har bedt innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT), Kyowa Kirin, om å levere dokumentasjon til metodevurdering. Kyowa Kirin har i e-post av 03-11-2021 informert Legemiddelverket om at de ikke kommer til å sende inn dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering av dette oppdraget i henhold til bestillingsordlyden (kostnad-nytttevurdering), og begrunner dette med at det finnes få voksne pasienter med symptomatisk XLH i Norge som er aktuelle for behandling med burosumab (7 pasienter ifølge Kyowa Kirin). Legemiddelverket informerte Kyowa Kirin i en e-post av 04-11-2021, om at vi ville utarbeide et notat til Bestillerforum RHF basert på denne informasjonen, og at dette ville danne grunnlag for en eventuell beslutning om bruken av burosumab til voksne med XLH i Norge.

I dette notatet beskriver Legemiddelverket den aktuelle sykdommen og resultatene fra den pivotale kliniske studien som lå til grunn for MT, presenterer forenklede kostnadsberegninger og gir en overordnet vurdering knyttet til prioriteringskriteriene.

Legemiddelverket gjorde i 2019 en metodevurdering av burosumab til behandling av XLH hos barn som er 1 år eller eldre og ungdom med skjelett i vekst, ID2018\_021. Beslutningsforum besluttet å innføre burosumab til undergruppen av barn/ungdom med XLH som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling med fosfat og vitamin D. Et vilkår i beslutningen var at Legemiddelverket skulle gjennomføre en oppdatert metodevurdering basert på oppdatert dokumentasjon i løpet av 2021. Legemiddelverket leverte en oppdatert vurdering 10-09-2021. Oppdaterte studiedata fra de kliniske studiene bekrefter i all hovedsak effektdataene som dannet grunnlaget for Legemiddelverkets metodevurdering fra 2019.

## 2 X-BUNDET HYPOFOSFATEMI (XLH)

---

### X-BUNDET HYPOFOSFATEMI (XLH)

XLH er en sjelden, nedarvet, genetisk betinget sykdom, og er den vanligste formen for arvelig rakitt (1). Pasienter med XLH har inaktiverende mutasjoner i et gen som kalles PHEX, som er lokalisert på X-kromosomet. Dette fører til økte nivåer av proteinet FGF23, som er et protein som hemmer reabsorpsjon av fosfat i nyrene. Dette resulterer i økt utskillelse av fosfat via urin, som igjen fører til defekt i benmineraliseringsprosessen. Dette manifesterer seg vanligvis hos pasienten i form av rakitt og bøyde og deformerte knokler (osteomalasi). XLH er en progressiv sykdom som vanligvis debuterer når barnet begynner å gå. Da vil vektbelastningen føre til at leggene bøyes utover og forårsaker hjulbenthet. Sykdommen vil ofte påvirke barnets normale fysiske utvikling, og kan føre til defekter i vekstplatene i knoklene og permanent tap av vekstpotensialet. XLH er en livslang sykdom, og skader i skjelett og ledd, osteomalasi og redusert mobilitet som erverves i barndommen kan vedvare inn i voksenlivet.

Det er estimert at det fødes om lag ett barn med XLH hvert år i Norge (2). Kyowa Kirin viser til data fra The National Board of Health and Welfare i Sverige, hvor det er registrert 76 voksne pasienter med XLH og at 56 av disse pasientene mottar standardbehandling (ikke burosumab). Svenske kliniske eksperter har uttalt til Kyowa Kirin at voksne pasienter som har nytte av standardbehandling sannsynligvis ikke kommer til å bytte behandling til burosumab.

### BEHANDLING AV XLH

Hovedprinsippet for behandlingen er substitusjonsterapi bestående av tilførsel av fosfat og aktivt vitamin D for å kompensere for den økte utskillelsen av fosfat og den relative mangelen på 1,25-dihydroksyvitamin D (1). 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. Legemiddelbehandling etter at barnet er ferdig utvokst er ikke rutinemessig anbefalt, men mange pasienter fortsetter likevel behandling med fosfat og vitamin D livet ut.

Burosumab er innført til behandling av XLH hos barn som er 1 år eller eldre og ungdom med skjelett i vekst som ikke har fått tilstrekkelig effekt av dagens behandling ved tilførsel av fosfat og vitamin D (3). I beslutningen er det fastsatt en rekke kriterier for start og stopp av behandling med burosumab.

### BEHANDLING MED BUROSUMAB

#### *Indikasjon (4)*

Behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn og ungdom 1-17 år med radiografisk verifisert bensykdom, og hos voksne.

Denne vurderingen gjelder XLH hos voksne.

#### *Virkningsmekanisme (4)*

Burosumab er et monoklonalt antistoff, som gjenkjenner og binder seg til proteinet FGF23. Ved å binde seg til FGF23 fører burosumab til at proteinet ikke kan hemme reabsorpsjonen av fosfat i nyrene, som igjen fører til normaliserte nivåer av fosfat i blodet.

#### *Dosering (4)*

Burosumab gis subkutant. Den anbefalte startdosen hos voksne er 1,0 mg/kg kroppsvekt, avrundet til nærmeste 10 mg opp til en maksimaldose på 90 mg, gitt hver 4. uke. Fastende serumfosfat måles regelmessig, og dosen reduseres dersom serumfosfat er over øvre grense for normalområdet.

#### *Bivirkninger (4)*

De vanligste legemiddelbivirkningene rapportert hos voksne pasienter i kliniske studier var ryggsmarter (23 %), hodepine (21 %), tanninfeksjon (19 %), rastløse ben-syndrom (13 %), muskelspasmer (12 %), vitamin D-reduksjon (15 %) og svimmelhet (11 %).

## 3 KLINISK STUDIE

---

Studie UX023-CL303 er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 134 voksne XLH-pasienter (5). Studien består av en 24 ukers placebokontrollert behandlingsfase etterfulgt av en 24 ukers åpen periode hvor alle pasienter fikk burosumab. Burosumab ble administrert i en dose på 1 mg/kg hver 4. uke. Studiens primære utfallsmål var normalisering av serumfosfat i den dobbeltblindede 24 ukersperioden.

Ved studiestart var gjennomsnittlig pasientalder 40 år (variasjonsbredde 19 til 66 år), og 35 % var menn. Ved baseline var gjennomsnittlig (SD) serumfosfat 0,62 (0,10) mmol/l og 0,66 (0,1 mmol/l) i henholdsvis placebo- og burosumabgruppen.

For det primære utfallsmålet var det 94 % av pasientene behandlet med burosumab som oppnådde et gjennomsnittlig serumfosfatnivå over nedre grense for normalområdet (LLN) sammenlignet med 8 % i placebogruppen. EMA beskriver at dette er en solid og overbevisende effekt på serumfosfat, og at selv om dette er et surrogatutfallsmål, er kronisk hypofosfatemi et viktig bidrag til patofysiologi og progresjon av sykdommen.

I studien viste burosumab også en statistisk signifikant forbedring i pasientrapportert stivhet ved uke 24 sammenlignet med placebo. Burosumab viste imidlertid ikke statistisk signifikant forbedring i pasientrapportert smerte og fysisk funksjon. EMA vurderte at effekten av burosumab på de pasientrapporterte utfallsmålene er beskjeden, men gir en indikasjon på at effekten er meningsfull.

Oralt fosfat og aktivt vitamin D-analoger var ikke tillatt i studien. Relativ effekt av burosumab sammenlignet med dagens standardbehandling er derfor ikke kjent.

## 4 LEGEMIDDELKOSTNADER

Legemiddelpriser basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) inkludert merverdiavgift (inkludert mva.) er vist i tabellen under.

Tabell 1 Legemiddelpriser – AUP inkl. mva.

Varenummer	Handelsnavn	Legemiddelform	Mengde per hetteglass	Maks AUP Gyldig
429792	Crysvita	Injeksjonsvæske, oppløsning	10 mg	41 140,00
589244	Crysvita	Injeksjonsvæske, oppløsning	20 mg	82 243,80
089121	Crysvita	Injeksjonsvæske, oppløsning	30 mg	123 348,90

Doseringen av burosumab er avhengig av pasientens vekt. Den anbefalte startdosen hos voksne er 1,0 mg/kg kroppsvekt, avrundet til nærmeste 10 mg opp til en maksimaldose på 90 mg, gitt hver 4. uke. Legemiddelkostnad ved ulik kroppsvekt er vist i tabellen under.

Tabell 2 Legemiddelkostnad (AUP inkl. mva.) ved ulik kroppsvekt

Kroppsvekt	Antall hetteglass	Kostnad per måned	Kostnad per år
40 kg	2 x 20 mg	164 487,60	1 973 851,20
50 kg	1 x 20 mg + 1 x 30 mg	205 592,70	2 467 112,40
60 kg	2 x 30 mg	246 697,80	2 960 373,60
70 kg	2 x 30 mg + 1 x 10 mg	287 837,80	3 454 053,60
80 kg	2 x 30 mg + 1 x 20 mg	328 941,60	3 947 299,20
>90 kg	3 x 30 mg	370 046,70	4 440 560,40

## 5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

I kliniske studier er det vist at burosumab normaliserer serumfosfat i større grad enn placebo. Relativ effekt av burosumab sammenlignet med dagens standardbehandling (fosfat og aktivt vitamin D) er ikke kjent. Legemiddelkostnaden per pasient er avhengig av kroppsvekt, og er ca. 2,5 millioner NOK per år for en pasient som veier 50 kg og ca. 4,4 millioner NOK per år for en pasient som veier over 90 kg (maksimal AUP inkl. mva.). Behandlingen er livslang. Kyowa Kirin har valgt å ikke levere dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering i henhold til bestillingsordlyden, og merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for burosumab sammenlignet med dagens behandling hos voksne med XLH er ikke kjent.

I beslutningen om å innføre burosumab til undergruppen av barn og ungdom som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling, ble det vurdert at denne undergruppen oppfyller kriteriene for legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Det ble derfor akseptert en høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak. XLH hos barn/ungdom med skjelett i vekst, som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling, er svært alvorlig (absolutt prognosetap ca. 30 QALYs), pasientgruppen er særskilt liten (totalt om lag 21 barn med XLH i Norge, færre i aktuell subgruppe), og forventet nytte av behandling med burosumab er stor (ca. 8 QALYs). Burosumab til behandling av voksne oppfyller trolig ikke de veiledende kriteriene om svært alvorlig tilstand og stor forventet nytte, og det kan dermed ikke aksepteres en høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak.

Legemiddelverket beregnet kostnadseffektiviteten for burosumab til behandling av XLH hos barn og ungdom med skjelett i vekst. I Legemiddelverkets hovedanalyse ble merkostnad per vunne QALY for totalpopulasjonen av barn og ungdom med XLH beregnet til ca. 11,5 millioner NOK (maksimal AUP, uten mva.), og ca. ■■■ millioner NOK (uten mva.) med LIS-AUP. I scenarioanalysen av pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt av konvensjonell terapi ble merkostnad per vunne QALY beregnet til ca. 1,9 millioner NOK (maksimal AUP, ekskl. mva.), og ca. ■■■ millioner NOK (uten mva.) med LIS-AUP.

Merkostnad per vunne QALY antas å være høyere enn dette for burosumab til behandling av XLH hos voksne. For det første vil symptomer og patofysiologi ved XLH i større grad være modifiserbare hos barn og ungdom med skjelett i vekst enn hos voksne. Forventet nytte av behandlingen antas derfor å være lavere hos voksne enn hos barn. For det andre antas legemiddelkostnaden per pasient i gjennomsnitt å være høyere for voksne pga. høyere kroppsvekt, selv om burosumab doseres hyppigere til barn (hver 2. uke).

Med dagens pris er det lite sannsynlig, at prioriteringskriteriene er oppfylt for burosumab til behandling av voksne med XLH.

### Referanser

1. Metodevarsel: Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos ungdom og voksne. <https://nyemetoder.no/metoder/burosumab-crysvita-indikasjon-ii>.
2. Rafaelsen. Hereditary phosphate balance disorders in Norwegian children: University of Bergen; 2016.
3. Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 23.09.2019: <https://nyemetoder.no/metoder/burosumab-crysvita>.
4. Preparatomtale Crysvita: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_no.pdf).
5. Crysvita: EPAR - Assessment Report - Variation: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crysvita-h-c-4275-ii-010-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crysvita-h-c-4275-ii-010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

---

### Learnings from meeting with Norwegian Clinicians regarding Crysvisa for adults 2021-11-22

---

According to Norwegian experts the target adult population for burosumab is defined as “**adults with a confirmed diagnosis of XLH who have evidence of progressive disease due to chronic hypophosphataemia and are experiencing persistent and debilitating symptoms despite prior treatment with conventional therapy**”. Thus, those few patients with symptoms that are not benefiting from treatment with oral phosphate and/or active vitamin D could become eligible for treatment with burosumab. Today there are 11 identified adult patients in Norway with XLH whereof we know that 3 who would benefit from treatment immediately. On 2021-11-22 we reached out to the treating clinicians in Norway to fully understand:

- ✓ how many symptomatic adult XLH-patients they have identified in Norway- that can be eligible for treatment with burosumab?
- ✓ why it is important to treat the symptomatic adult patients who have failed on, or are not able to tolerate conventional therapy with oral phosphate and active VitaminD? What is the societal gain by treating those patients with burosumab? What are the risks associated with patients not receiving treatment for their underlying cause of the disease?

We learnt that in total there will be only up to 7 adult patients in Norway who are symptomatic and thus could be eligible for treatment with burosumab, whereof 3 patients seem currently most likely to be able to benefit from treatment with burosumab sooner. Furthermore, the treating clinicians explains the need to treat the symptomatic adult patients for the following reasons:

- Burosumab is the only treatment for adults with XLH that is targeting the underlying pathophysiology of XLH (increased activity of FGF23).<sup>1</sup> In adults, persistent hypophosphataemia resulting in osteomalacia and the presence of limb deformities acquired in childhood lead to the development of further disease morbidities including pseudofractures, fractures, osteoarthritis, osteophytes, enthesopathy, spinal stenosis, hearing problems as well as continued problems with dental abscesses<sup>2-4</sup>
- HRQoL is much lower than that of the general population for those with active disease and results in significant burden for affected patients including impact on the ability to perform daily activities, and limit their social, family and work life<sup>3,5,6</sup>
- Treatment with burosumab will thus result in improved phosphate reabsorption, and increased serumphosphate levels within the normal range that are stabilised over time for the duration of treatment.<sup>1</sup> Whereas treatment with standard of care does NOT target the underlying cause of XLH (e.g., increased levels of FGF23) and phosphate homeostasis cannot be achieved.

Further details on the three key issues discussed with the experts in Norway are included below:

#### **1. In adults with XLH, chronic hypophosphataemia may lead to multiple body system morbidities characterised by early onset in younger adults that are not usually expected until later in life, with increasing severity and frequency of progression with age<sup>4</sup>**

- With or without standard of care treatment are at an increased risk to suffer from further morbidities and complications in the long run by not addressing the pathophysiology of XLH.
- There are several musculoskeletal morbidities in adults that develop because of osteomalacia in combination with a misaligned skeleton. These include fractures, pseudofractures, osteoarthritis, osteophytes, enthesopathy, spinal stenosis, and decreased muscle strength and function, which can present as early as young adults in their 20s<sup>3,4</sup> Dental and hearing complications are also known complications.

- Due to the progressive nature of the clinical morbidities of XLH, the burden of disease is severe and changes in nature over the lifetime, resulting in a significant impact on patient Health Related Quality of Life and daily burden.<sup>3,11</sup>

## **2. The risk-benefit profile of conventional therapy is unclear and is associated with long-term complications**

- The general practice and guidance<sup>7</sup> is to stop conventional treatment at end of growth, and only treat symptomatic adults with XLH.
- Conventional treatment in adults is sub-optimal and requires careful monitoring as it is associated with hypercalcemia, hypercalciuria, hyperparathyroidism requiring parathyroidectomy, nephrocalcinosis, nephrolithiasis and potentially chronic kidney disease.<sup>5,7</sup>
- All these complications have associated cost to management, and indeed the expert clinicians we consulted reported that 3 adults have gone on to develop chronic kidney failure, leading to kidney transplant which is associated with significant costs to the healthcare system
- Neither new or clinically meaningful worsening of nephrocalcinosis nor ectopic mineralisation have been observed in clinical trials of patients with XLH treated with burosumab to achieve normal serum phosphate levels<sup>1</sup>

## **3. Surgical intervention in adulthood is common due to the presence of multiple musculoskeletal morbidities (in an online survey 94% of adults reported need for surgical intervention<sup>3</sup>):**

- Treatment with burosumab, addresses the low serum phosphate levels and subsequent effects on bone structure, and has been shown to improve fracture healing.<sup>8-10</sup>
- As a result, experts believe this will promote recovery after surgical intervention such as osteotomy.
- A faster and full recovery after an osteotomy will enable the patient to lead a normal life where they can take entire care of themselves without assistance and they can maintain their QoL and have a normal work life.

## **Conclusion**

**For adults with a confirmed diagnosis of XLH who have evidence of progressive disease due to chronic hypophosphataemia and are experiencing persistent and debilitating symptoms despite prior treatment with conventional therapy** it is a life-long disease. In the paediatric setting there is a strong focus on skeletal health and growth, whereas for the highly symptomatic adult patients there is a strong need to focus on preventing long term multi-system complications and morbidities by treating the underlying cause and burden of the disease.

Treatment with burosumab addresses the underlying pathophysiology of XLH, resulting in phosphate homeostasis resulting in improved osteomalacia bone histomorphometric measures and improved healing of fractures and pseudofractures versus placebo.<sup>8-10</sup> Furthermore treatment with burosumab results in improved mobility, decrease in pain, improved stiffness and physical function, and improved HRQoL all with an acceptable safety profile.<sup>8-10</sup> Therefore, experts believe that having the option of treating adults with debilitating symptoms of XLH will help the patients and the society in the sense that the patients can; have a normal life with educations and work life, maintain a high HRQoL, take full care of themselves without assistance, avoid long-term safety complications of conventional therapy.

---

#### References

1. Burosumab Summary of Product Characteristics
2. Chesher D, et al. *J Inherited Metab Dis* 2018;41(5): 865-876
3. Skinrar A et al. *J Endocrine Soc* 2019;3(7):1321-1334
4. Javaid MK et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2021 Oct 12;dgab739.doi10.1210/clinem/dgab739. Online ahead of print
5. DeLacey S, et al. *Bone* 2019;127:386-392
6. Hawley S et al. *Rheumatology* 2021; 60(9): 4055-4062
7. Haffner D et al. *Nature Rev Nephrol* 2019;15(7):435-455
8. Insogna KL et al. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1383-93.
9. Portale AA et al. *Calcif Tissue Int.* 2019;105(3):271-84.
10. Insogna KL et al. *J Bone Miner Res.* 2019;34(12):2183-91.
11. Cheung M et al. *J Endo Soc* 2021; 5(8): 1-12