

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018\_021

Oppdatert vurdering av burosumab  
(Crysvita) til behandling av X-bundet  
hypofosfatemi (XLH) hos barn over et  
år og ungdom med skjelett i vekst

Vurdering av innsendt dokumentasjon

10-09-2021

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Oppdatert metodevurdering av legemiddelet Crysvida (burosumab). Legemiddelverket har oppsummert nye data fra kliniske studier av burosumab til behandling med barn med X-bundet hypofosfatemi (XLH), i henhold til Beslutningsforums beslutning den 23.09.2019 angående ID2018\_021, «Statens legemiddelverk vil i 2021 gjennomføre en oppdatert metodevurdering basert på oppdatert dokumentasjon (jf. at Burosumab har fått betinget markedsføringstillatelse og i løpet av 2019-2020 er forpliktet til å sende inn oppdaterte resultater fra pågående studier)».

### Bakgrunn

Legemiddelverket utførte i 2019 en hurtig metodevurdering av burosumab til behandling av XLH hos barn som er 1 år eller eldre og ungdom med skjelett i vekst. På bakgrunn av denne metodevurderingen besluttet Beslutningsforum å innføre burosumab til en undergruppe av barn og ungdom med XLH som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling med tilførsel av fosfat og vitamin D. Et vilkår i beslutningen var at Legemiddelverket i løpet av 2021 skulle gjennomføre en oppdatert metodevurdering. Dette var sett i sammenheng med at burosumab var innvilget betinget markedsføringstillatelse og Kyowa Kirin i løpet av 2019–2020 var forpliktet til å sende inn oppdaterte resultater fra pågående kliniske studier til det europeiske legemiddelbyrået for å oppfylle disse betingelsene.

### Oppdatert effektdokumentasjon

Legemiddelverket har mottatt oppdaterte studiedata fra de tre kliniske studiene som dannet grunnlaget for modellering av behandlingseffekten av burosumab i den helseøkonomiske analysen fra 2019. De oppdaterte resultatene viser at effekten av burosumab mht. bedring av rakittsykdom i hovedsak var på samme nivå som ved datakuttet som dannet grunnlaget for modelleringen av relativ effekt i Legemiddelverkets metodevurdering av burosumab fra 2019. Spesielt langtidsdata fra studien CL201 viser at effekten som ble observert etter 40 uker i all hovedsak ble opprettholdt etter 3 år (160 uker) med pågående behandling med burosumab.

### Legemiddelverkets vurdering

Oppdaterte studiedata fra de tre kliniske studiene bekrefter i all hovedsak de samme effektdataene som dannet grunnlaget for Legemiddelverkets metodevurdering fra 2019. De oppdaterte resultatene gir i tillegg styrke til en sentral forutsetning i Legemiddelverkets metodevurdering fra 2019, nemlig at effekten som oppleves i løpet av første behandlingsår vedvarer livet ut.

Legemiddelverket mener det er lite sannsynlig at en ny kost-nytte-analyse basert på oppdaterte resultater fra de kliniske studiene av burosumab vil føre til endringer av betydning for beregnet merkostnad per vunnet QALY.

**LOGG**

|   |   |
|---|---|
| <b>Bestilling:</b>                                      | ID2018_021: Oppdatert vurdering av burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatem i (XLH) hos barn over et år og ungdom med skjelett i vekst.         |
| <b>Legemiddelfirma:</b>                                 | Kyowa Kirin   |
| <b>Preparat:</b>  | Crysvita  |
| <b>Virkestoff:</b>                                      | Burosumab   |
| <b>Indikasjon:</b>                                      | Behandling av X-bundet hypofosfatem i (XLH) hos barn og ungdom i alderen 1-17 år med radiografisk verifisert bensykdom.   |
| <b>ATC-nr:</b>  | M05B X05  |
| <b>Prosess</b>  |   |
| Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjon utvidelsen | 19-02-2018  |
| Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket               | 15-02-2021  |
| Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket  | 02-03-2021  |
| LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.      | 04-08-2021  |
| Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon      | 07-07-2021  |
| Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket   | 29-07-2021  |
| Rapport ferdigstilt:                                    | 10-09-2021  |
| Saksbehandlingstid:                                     | 192 dager hvorav 22 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 170 dager. |
| Saksutreder:  | Morten Søndena  |

## ORDLISTE

---

|      |   |
|------|---|
| APT  | Absolutt prognosetap                    |
| AUP  | Apotekenes utsalgspris                  |
| EMA  | European Medicines Agency               |
| IKER | Inkrementell kostnadseffektivitetsratio |
| LIS  | Sykehusinnkjøp, Divisjon legemidler     |
| MT   | Markedsføringstillatelse                |
| Mva  | Merverdiavgift                          |
| Q2W  | Hver 2. uke                             |
| Q4W  | Hver 4. uke                             |
| QALY | Kvalitetsjustert leveår                 |
| RSS  | Thacher rakitt alvorlighetskala         |
| XLH  | X-bundet hypofosfatemi                  |

# 1 BAKGRUNN

---

## PROBLEMSTILLING

Oppdatert metodevurdering av legemiddelet Crysvida (burosumab). Legemiddelverket har oppsummert nye data fra kliniske studier av burosumab til behandling med barn med X-bundet hypofosfatemi, i henhold til Beslutningsforums beslutning av 23.09.2019 angående ID2018\_021, «Statens legemiddelverk vil i 2021 gjennomføre en oppdatert metodevurdering basert på oppdatert dokumentasjon (jf. at Burosumab har fått betinget markedsføringstillatelse og i løpet av 2019-2020 er forpliktet til å sende inn oppdaterte resultater fra pågående studier)». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Kyowa Kirin.

## Bakgrunn

Legemiddelverket utførte i 2019 en hurtig metodevurdering av burosumab til behandling av XLH hos barn som er 1 år eller eldre og ungdom med skjelett i vekst (1). På bakgrunn av denne metodevurderingen besluttet Beslutningsforum å innføre burosumab til en undergruppe av barn og ungdom med XLH som ikke har fått tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling med tilførsel av fosfat og vitamin D. I beslutningen ble det fastsatt en rekke kriterier for start og stopp av behandling med burosumab. Det ble i beslutningen poengtert at behandling av undergruppen av pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling oppfyller kriteriene for legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand.

Det ble i beslutningen satt vilkår om at Legemiddelverket i løpet av 2021 skulle gjennomføre en oppdatert metodevurdering basert på oppdatert dokumentasjon. Dette sett i sammenheng med at burosumab var innvilget betinget markedsføringstillatelse (MT) og Kyowa Kirin i løpet av 2019–2020 var forpliktet til å sende inn oppdaterte resultater fra pågående kliniske studier til det europeiske legemiddelbyrået (EMA) for å oppfylle disse betingelsene.

For utfyllende informasjon henvises det til Legemiddelverkets opprinnelige metodevurdering (1) og protokoll fra Beslutningsforum for nye metoders møte i september 2019 (2).

## 2 OPPSUMMERING AV LEGEMIDDELVERKETS TIDLIGERE METODEVURDERING AV BUROSUMAB TIL BEHANDLING AV X- BUNDET HYPOFOSFATEMI

---

### X-bundet hypofosfatemi

XLH er en sjelden, arvelig, genetisk betinget sykdom, og er den vanligste formen for arvelig rakitt (3). Rakitt 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 fører til veksthemming og forsinket skjelettutvikling og 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 mutasjoner i et fosfatregulerende gen på X-kromosomet. Dette gir reduserte nivåer av aktivt vitamin D i kroppen, som igjen fører til defekt i benmineraliseringsprosessen (5).

Det kliniske sykdomsbildet blant pasienter med XLH kan variere i alvorlighetsgrad (6). 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 permanent tap av vekstpotensiale. XLH er en livslang sykdom, og skader i skjelett og ledd, deformerte knokler og redusert mobilitet som erverves i barndommen kan vedvare inn i voksenlivet (3).

I Legemiddelverkets opprinnelige metodevurdering av burosumab fra 2019 ble det estimert at det var i alt 21 barn i alderen 0–18 år med XLH i Norge, og at pasientantallet forventes å være stabilt på dette nivået i årene fremover. Antall barn med XLH som faller inn under subgruppen som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling med fosfat og vitamin D ble ikke tallfestet i Legemiddelverkets metodevurdering.

### Behandling av X-bundet hypofosfatemi

Legemiddelbehandling av barn og ungdom med XLH har som formål å tilhele rakittskader på skjelettet, 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 alfa-kalsidol, 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. Dosene av fosfat og vitamin D må titreres nøye for hver pasient (5). Sykdommen debuterer vanligvis ved 1–2 årsalder når barnet begynner å gå, og behandling påbegynnes vanligvis kort tid etter diagnosen er stilt og bør vedvare frem til barnet når sin endelige høyde og epifyseplatene i knoklene er lukket, vanligvis mot slutten av puberteten. 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).

### **Burosumab**

Burosumab er en målrettet behandling mot underliggende årsak til sykdommen, og representerer et nytt prinsipp i behandlingen av XLH. Pasienter med XLH har unormalt høye nivåer i blodet av et protein som kalles FGF23, som fører til at nyrene har redusert evne til å reabsorbere fosfat tilbake i blodstrømmen. 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.

Burosumab administreres som subkutane injeksjoner annenhver uke. Pasienter som mottar behandling med vitamin D og fosfat må seponere dette minst en uke før oppstart med burosumab.

### **Alvorlighetsgrad og prognosetap**

XLH er en livslang sykdom som gir nedsatt helserelatert livskvalitet blant annet som følge av deformiteter i skjelettet og vedvarende smerter i muskler og ben. XLH påvirker ikke direkte pasientens levetid.

I den opprinnelige metodevurderingen av burosumab beregnet Legemiddelverket at det absolutte prognosetapet (APT) for totalpopulasjonen av pasienter med XLH som mottok konvensjonell behandling med fosfat og vitamin D var ca. 20 kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Legemiddelverket beregnet i tillegg APT for subgruppen med pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig respons på konvensjonell behandling til ca. 30 QALYs.

### **Helseøkonomisk analyse**

I Legemiddelverkets metodevurdering fra 2019 ble behandling med burosumab sammenlignet med konvensjonell terapi (dvs. fosfat og vitamin D) i en kostnad-per-QALY-analyse. Den helseøkonomiske analysen var basert på en indirekte sammenligning hvor behandlingseffekten av burosumab i hovedsak var basert på de to åpne, érnarmede fase II-studiene CL201 og CL205, samt den åpne, randomiserte, kontrollerte fase III-studien CL301. Effekten av konvensjonell behandling var sammensatt av data fra to registerstudier av pasienter med XLH og komparatorarmen i CL301.

I den helseøkonomiske analysen var behandlingseffekten av burosumab basert på endring fra baseline i pasientenes alvorlighetsgrad av rakitt, målt ved Thacher rakitt alvorlighetskala (RSS). RSS-systemet er en radiografisk skåringsmetode som opprinnelig ble utviklet for å vurdere alvorligheten av ernæringsmessig rakitt, og som siden er modifisert til å også kunne anvendes til vurdering av former for arvelig rakitt som XLH. Røntgenbilder av pasientenes håndledd og knær vurderes og tilegnes en skår fra 0 til 4 (håndledd) og 0 til 6 (knær), hvor høyere skår indikerer mer alvorlig rakitt. Disse skårene summeres og resulterer i en total RSS-skår mellom 0 og 10 (8).



Legemiddelverket påpekte at det var en vesentlig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen, spesielt knyttet til estimeringen av den relative effektgevinsten av burosumab sammenlignet med konvensjonell terapi. Varigheten av behandlingseffekten var et sentralt moment i estimeringen av relativ effekt, og det var lagt til grunn at effekten pasienten oppnådde i løpet av første behandlingsår vedvarte livet ut.

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, ekskl. mva.), og [REDACTED] NOK (ekskl. 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. [REDACTED] NOK (ekskl. mva) med LIS-AUP.

## **2.1 BRUK AV BUROSUMAB I NORGE ETTER INNFØRING**

Positiv beslutning om innføring av burosumab forelå september 2019, men preparatet ble ikke tatt i bruk i spesialisthelsetjenesten før januar 2020. Dette året var helseforetakenes totale legemiddelutgifter for burosumab 27 millioner NOK (maksimal AUP, inkl. mva). Med LIS-AUP (inkl. mva) var legemiddelutgiftene [REDACTED] millioner NOK dette året. I perioden fra januar til og med juni 2021 var legemiddelutgiftene 23,7 millioner NOK (maksimal AUP, inkl. mva), og [REDACTED] millioner NOK med LIS-AUP (inkl. mva). Dette antyder at bruken av burosumab fortsatt er stigende, og at legemiddelutgiftene totalt vil bli en del høyere i 2021 sammenlignet med 2020.

I Legemiddelverkets metodevurdering av burosumab ble det estimert at å behandle hele pasientpopulasjonen av barn og ungdom i Norge med XLH ville ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 54 millioner NOK (maksimal AUP, inkl. mva) hvert år. Med LIS-AUP (inkl. mva) var de årlige budsjettkonsekvensene estimert til ca. [REDACTED] millioner NOK. Ved tidspunktet for publisering av metodevurderingen var det ikke fastsatt hva som skulle være eventuelle kriterier for å klassifiseres som å ikke oppnå tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket kunne dermed ikke tallfeste størrelsen på denne subgruppen og gjorde derfor ikke beregninger av budsjettkonsekvensene ved en eventuell innføring av burosumab kun til denne subgruppen.

### 3 OPPDATERTE DATA FRA KLINISKE STUDIER

---

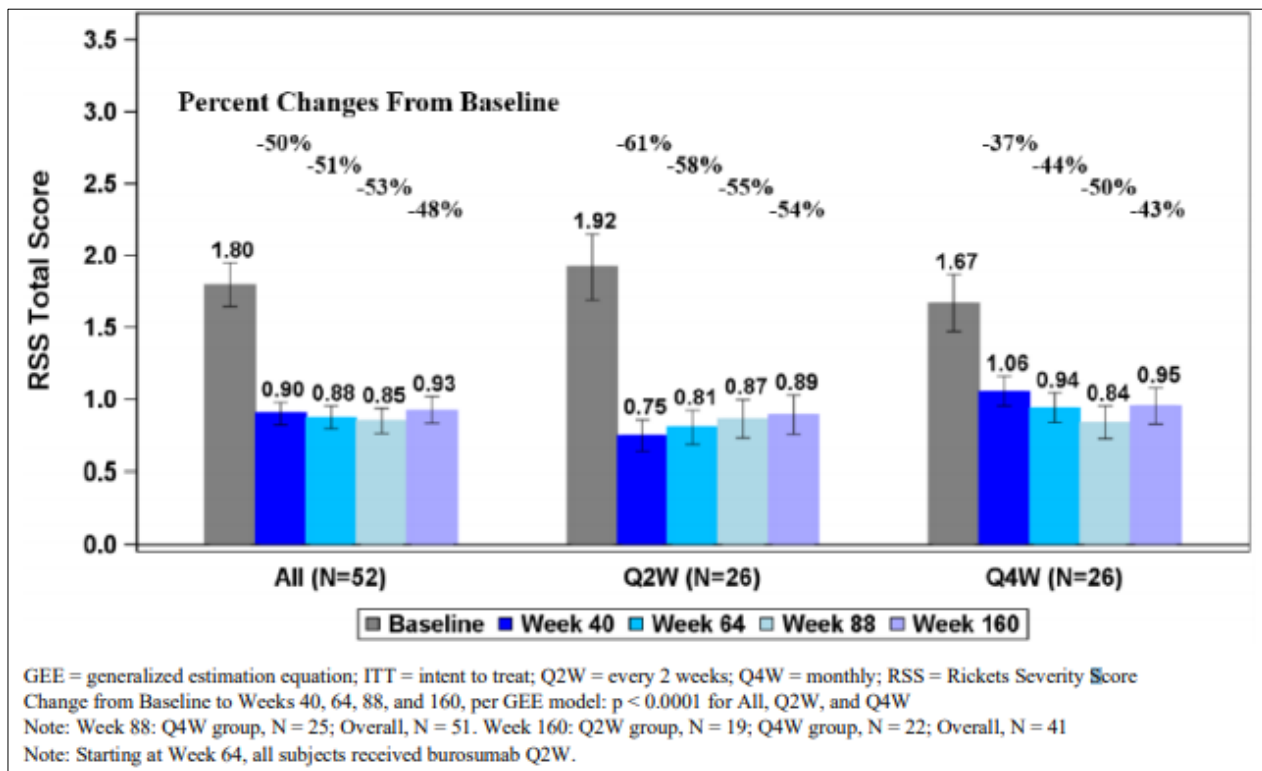
I henhold til Beslutningsforum beslutning fra september 2019 har Kyowa Kirin levert oppdaterte data fra de kliniske studiene som lå til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelse for burosumab. De samme studiene dannet også det viktigste kliniske dokumentasjonsgrunnlaget for metodevurderingen av burosumab. Oppdaterte studiedata fra disse tre studiene er også levert til EMA for å oppfylle betingelsene knyttet til den betingete markedsføringstillatelsen som ble innvilget for burosumab (9).

Under følger en oppsummering av de tre kliniske studiene med resultatene som forelå på tidspunktet for Legemiddelverkets metodevurdering i 2019 samt oppdaterte resultater. Siden det kun var studieresultater for utfallsmålet RSS som inngikk i den helseøkonomiske analysen fra 2019, er det resultater fra dette utfallsmålet i de tre studiene som gjengis under.

#### Studie CL201 og CL205

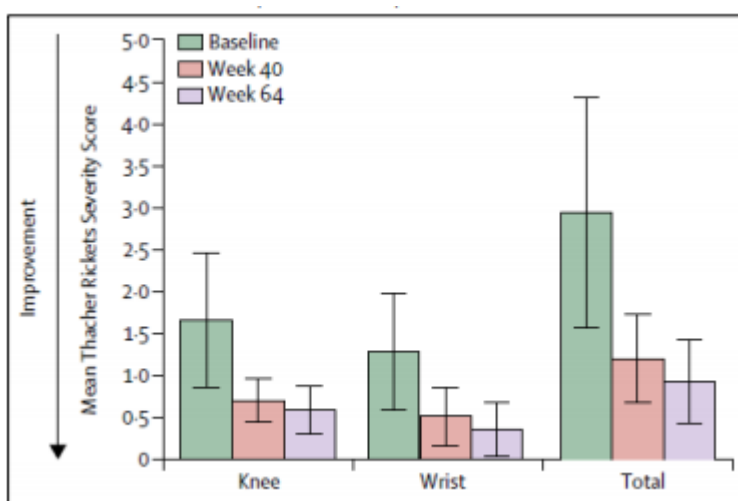
CL201 og CL205 var begge åpne, ukontrollerte fase II-studier av pediatriske pasienter med XLH i aldergruppen 5–12 og 1–4 år. I studiene ble det inkludert henholdsvis 52 og 13 pasienter. Forbedring av rakitt fra baseline målt ved RSS-skår var det primære utfallsmålet i CL201, og et av de sekundære utfallsmålene i CL205. I CL201 ble pasientene randomisert 1:1 til å få burosumab administrert enten hver 2. (Q2W) (n=26) eller hver 4. (Q4W) uke (n=26). Ved uke 64 gikk imidlertid alle pasientene i studien over til Q2W-dosering. Det var kun resultater fra Q2W-gruppen som inngikk i den opprinnelige helseøkonomiske modellen. I CL205 fikk alle pasientene burosumab administrert Q2W. Pasientene i begge studier kunne ikke motta samtidig behandling med vitamin D og fosfat under hele studieperioden.

I den opprinnelige helseøkonomiske modellen inngikk RSS-resultater fra CL201 basert på observasjoner ved baseline, uke 40, uke 84 og uke 88 (for pasienter med tilgjengelig RSS-skår ved dette tidspunktet). Det foreligger nå RSS-resultater etter 160 ukers oppfølging av pasientene fra CL201. Gjennomsnittlig RSS-skår ved baseline, uke 40, uke 64, uke 88 og uke 160 er vist i figuren under.



Figur 1: RSS-skår ved baseline, uke 40, uke 64, uke 88 og uke 160 fra CL201 (barn 5–12 år) (10).

I den opprinnelige helseøkonomiske modellen inngikk også RSS-resultater fra CL205 basert på observasjoner ved baseline og uke 40. Det foreligger nå resultater fra uke 64. Gjennomsnittlig RSS-skår ved baseline, uke 40 og uke 64 i CL205 er vist i figuren under.

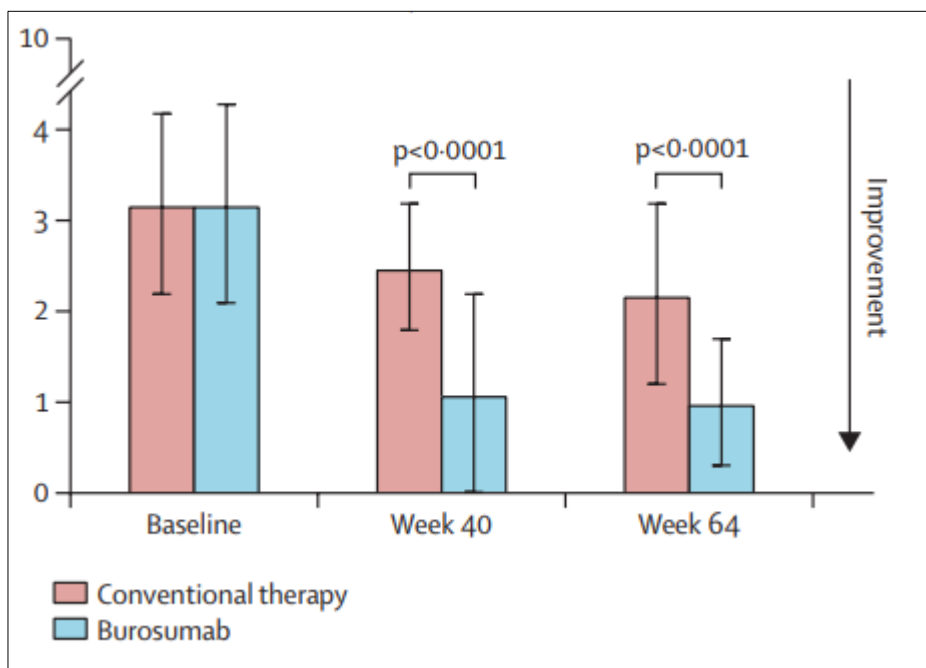


Figur 2: RSS-skår ved baseline, uke 40 og uke 64 i CL205 (barn 1–4 år) (11).

### Studie CL301

Studie CL301 var en åpen, randomisert, kontrollert fase III-studie. Pasientene ble randomisert 1:1 til å motta behandling med enten burosumab som monoterapi (n=29) eller konvensjonell behandling bestående av fosfat og aktivt vitamin D (n=32). 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  $\geq 3$  år) eller 6 sammenhengende måneder (for barn  $< 3$  år) før randomisering. Videre måtte pasientene ha en total RSS-skår på minst 2 poeng for å kvalifisere for deltakelse i studien. Endring i RSS-skår fra baseline var et sekundært utfallsmål i studien. Pasientene i burosumab-armen fikk legemiddelet administrert Q2W, mens pasientene i komparatorarmen fikk et konvensjonelt behandlingsregime som var individuelt tilpasset hver enkelt studiedeltaker.

I den opprinnelige helseøkonomiske modellen inngikk RSS-resultater fra CL301 basert på observasjoner ved baseline og uke 40. Det foreligger nå resultater fra uke 64. Gjennomsnittlig RSS ved baseline, uke 40 og uke 64 blant pasientene i CL301 er vist i figuren under.



Figur 3: RSS-skår ved baseline, uke 40 og uke 64 i studie CL301 (barn 1–12 år) (12).

**Legemiddelverkets vurdering**

I studiene CL205 og CL301 ble det etter 64 uker med behandling med burosumab observert en potensiell svak tendens mot forbedring i pasientenes gjennomsnittlige RSS-skår sammenlignet med uke 40. Det må likevel presiseres at utvalgsstørrelsene er svært små (n=13 i CL205 og n=29 i burosumab-gruppen i CL301) og resultatene må tolkes med varsomhet. Basert på foreliggende resultater fra disse studiene virker det likevel sannsynlig at effekten mht. forbedring i pasientenes rakitt som observeres innen uke 40 generelt opprettholdes frem til uke 64.

CL201 er studien med lengst oppfølgingstid, med effekt- og sikkerhetsdata fra inntil ca. 3 års (160 uker) behandling med burosumab. Blant Q2W-gruppen i studien ble det observert en svak tendens mot gradvis avtakende effekt fra uke 40. En tilsvarende tilsynelatende avtakende effekt kunne imidlertid ikke observeres i Q4W-gruppen, selv om pasientene i denne gruppen endret til Q2W-dosering ved uke 64. RSS-resultater fra begge studiegruppene samlet viste at effekten på bedring av rakitt som ble observert ved uke 40 i all hovedsak var opprettholdt ved uke 160. I EMA sin utredningsrapport av langtidsresultater fra studie CL201 påpekes det også at de gunstige effektene av behandling med burosumab som ble observert ved uke 40 ble opprettholdt ut studieperioden, og at ingen nye eller uventede sikkerhetsfunn ble observert ved langtidsbehandling med burosumab (10).

## 4 KONKLUSJON

---

De oppdaterte resultatene fra de kliniske studiene som undersøker effekten av burosumab til behandling av XLH hos pediatriske pasienter bekrefter i all hovedsak de samme effektdataene som dannet grunnlaget for Legemiddelverkets metodevurdering fra 2019. Spesielt resultatene fra studien CL201 bekrefter at effekten som observeres i løpet av det første behandlingsåret holder seg relativt stabil i nærmere 3 år fra behandlingsstart. Dette gir noe redusert usikkerhet rundt en sentral forutsetning i Legemiddelverkets metodevurdering av burosumab fra 2019, dvs. at effekten som oppnås i løpet av det første behandlingsåret vedvarer livet ut for pasienter som opprettholder behandlingen med burosumab til skjelettet er ferdig utviklet. I seg selv gir de oppdaterte resultatene fra de kliniske studiene styrke til den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (IKER) som Legemiddelverket beregnet i metodevurderingen fra 2019. De tre aktuelle kliniske studiene er nå avsluttet, og det forventes ikke oppdaterte resultater med enda lengre tidshorisont fra disse.

Legemiddelverket mener det er lite sannsynlig at en ny kost-nytte-analyse basert på siste tilgjengelige resultater fra de kliniske studiene av burosumab, men med samme forutsetninger for øvrig som ved forrige metodevurdering, vil føre til endringer av betydning for beregnet merkostnad per vunnet QALY.

Statens legemiddelverk, 10-09-2021

Elisabeth Bryn  
Enhetsleder

Morten Søndena  
Saksutreder

## REFERANSER

---

1. Statens legemiddelverk. IDnr 2018\_021: Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi 2019 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/C/Crysvita\\_hypofosfatemi\\_2019.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/C/Crysvita_hypofosfatemi_2019.pdf)].
2. Beslutningsforum for nye metoder. Godkjent protokoll for Beslutningsforum for nye metoder, møte 23.09.2019. 2019 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Godkjent%20protokoll%20Beslutningsforum%2023SEPT2019.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. *Pediatrik Endokrinologi.* 2008(22):70-8.
6. Bjerknes RA, A.; Rosendahl, K.; Aarskog, D. Behandling og kontroll av X-bundet hypofosfatemisk rakitt hos barn. *Pediatrik 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. 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.
9. European Medicines Agency. Crysvita - European Public Assessment Report. 2017.
10. European Medicines Agency. Crysvita - Assessment report for paediatric studies submitted in accordance with article 46 of regulation (EC) No 1901/2006, as amended 2019 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crysvita-h-c-4275-p46-006-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crysvita-h-c-4275-p46-006-epar-assessment-report_en.pdf)].
11. 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.
12. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10189):2416-27.

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT**

---

Kyowa Kirin har ikke levert kommentarer til denne metodevurderingen.