

Underlag för beslut i landstingen; tilläggsanalyser

Crysvita (burosumab)

Injektionsvätska, lösning till subkutan injektion

Utvärderad indikation

Crysvita är indicerat för behandling av X-kromosombunden hypofosfatemisk rakit med radiologisk evidens för bensjukdom hos barn 1 år och äldre och ungdomar med växande skelett.

Datum för expediering av underlag: 2019-05-03

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete fattar TLV inte några beslut, utan tar fram hälsoekonomiska underlag för beslut i landstingen.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till landstingen baserat på TLV:s underlag.

TLV:s underlag är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Cecilia Brolin (medicinsk utredare) och Andreas Pousette (hälsoekonom)

Företag: Kyowa Kirin

Diarienummer: 0461/2018

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

1 Bakgrund

TLV har tidigare tagit fram ett underlag för beslut i landstingen för Crysvida vid X-kromosombunden hypofosfatemisk rakit med radiologisk evidens för bensjukdom hos barn ett år och äldre och ungdomar med växande skelett.

I tidigare underlag framhöll TLV svårigheterna att bedöma nyttan med behandlingen för patienter med mild och symtomfri XLH. Att undvika progression av sjukdomen hos dessa patienter skulle sannolikt innebära stora hälsofördelar på längre sikt.

TLV har, med företagets hjälp, gjort kompletterande känslighetsanalyser på NT-rådets förfrågan. Känslighetsanalyserna är gjorda med samma modell som används i TLV:s hälsoekonomiska utredning av Crysvida (Dnr: 0461/2018)¹. Syftet med känslighetsanalyserna är att beskriva nyttan av behandling med Crysvida för en patientpopulation i tidigare hälso-stadie och innan sjukdomen hunnit progrediera.

2 Känslighetsanalyser

2.1 Känslighetsanalys 1

Den första känslighetsanalysen baseras på CL201-studien. CL201-studien är en randomiserad, öppen, dos-respons-, fas II-studie med syfte att kartlägga farmakodynamik och säkerhet för burosumab hos patienter med XLH. Studien inkluderar 52 barn mellan fem till 12 år med växande skelett. CL201-studien beskrivs närmare under avsnitt 1.4.1 sammanfattning av kliniska studier i TLV:s hälsoekonomiska underlag för beslut i landstingen.

I känslighetsanalysen har patientkaraktäristika justerats till nio år vilket motsvarar medelåldern i CL201². Fördelningen av patienter vid modellens start återspeglar utgångsvärden för RSS³ i CL201: 43 procent i det svåra, 28 procent i det måttliga, 25 procent i det milda och 5 procent i det symtomfria hälsostadiet. Övriga hälsoekonomiska antaganden är i enlighet med TLV:s tidigare grundscenario.

Crysvitas behandlingseffekt skattas endast från CL201-studien, vilket leder till övergångssannolikheterna i tabell 1 nedan.

Tabell 1 Övergångssannolikheter för Crysvida baserat på CL201-studien

Från/till	Symtomfri	Mild	Måttlig	Svår
Symtomfri	[--]	[--]	[--]	[--]
Mild	[--]	[--]	[--]	[--]
Måttlig	[--]	[--]	[--]	[--]
Svår	[--]	[--]	[--]	[--]

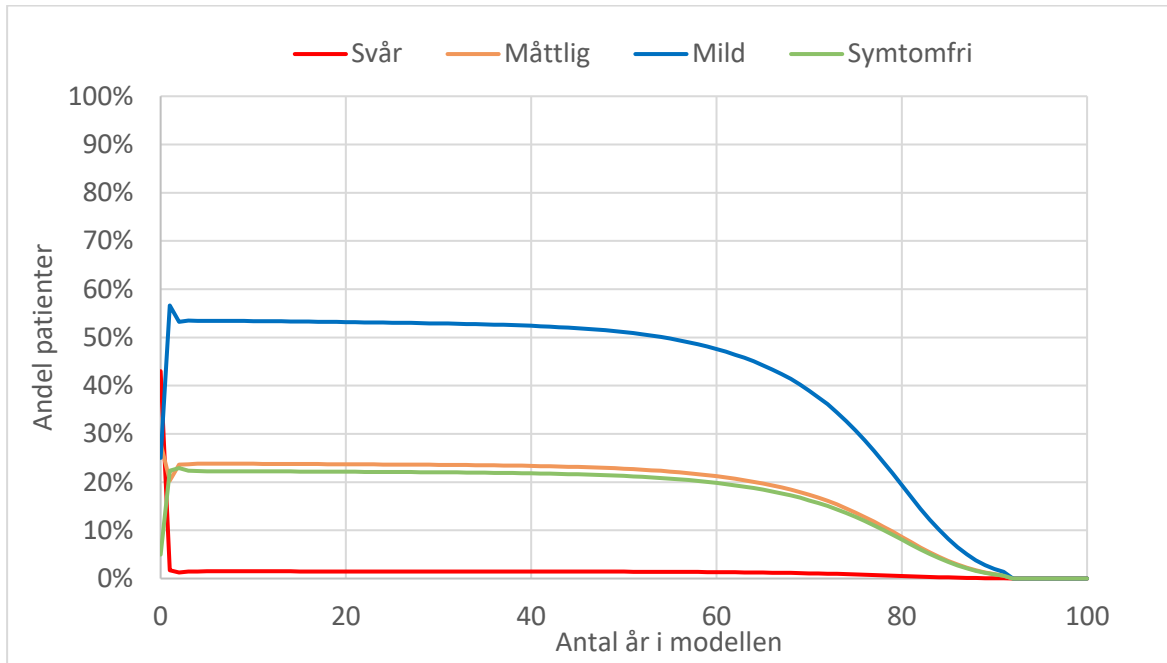
För konventionell behandling görs antagandet att patienter inte kan förflyttas mellan hälsostadierna.

¹ https://tlv.se/download/18_5104f339168e641fc1724448/1550145997779/bes190205_underlag_crysvida.pdf

² Medelåldern i CL201-studien var 8,5 år vilket avrundades till närmast heltal (9 år i modellen).

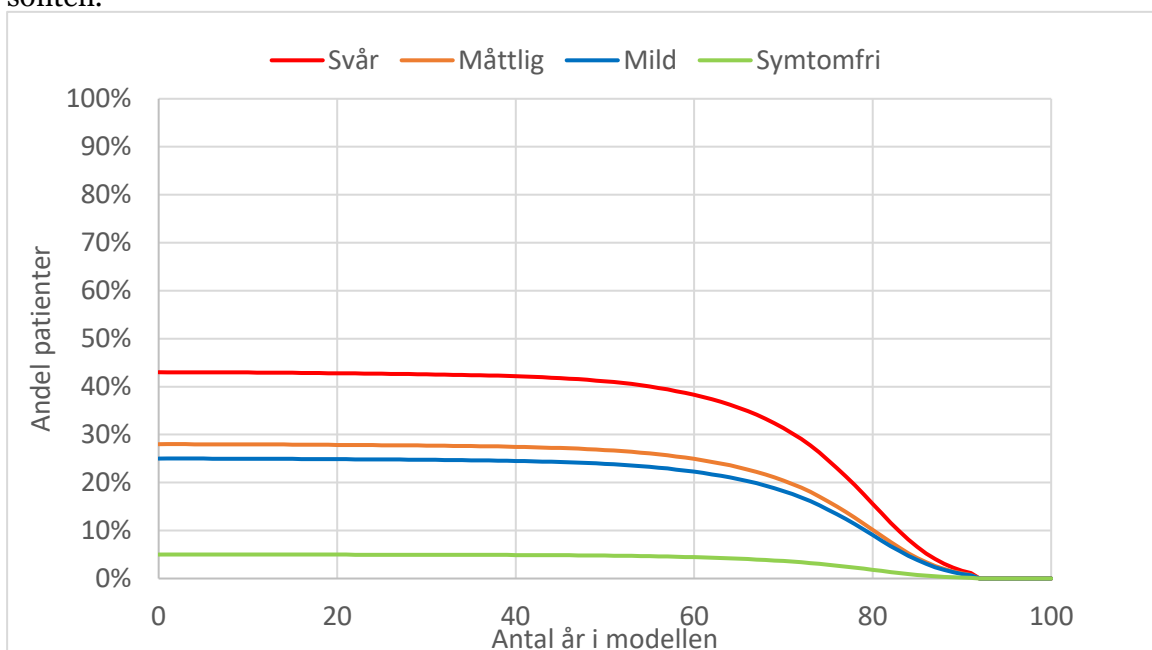
³ RSS =Rickett Severity score = en tiogradig poängskala som används för att bedöma sjukdomens svårighetsgrad. En fastställd metod som bedömer hand- och knäleder baserat på mekanisk nötning, konkavitet och andel påverkade tillväxtplattor. Skattingen görs genom bedömning av röntgenbilder av den aktuella leden före och efter behandling. Varje röntgenbild poängsätts enskilt utan att bedömare vet om den är tagen före eller efter behandling, vilket medför att bedömningen är blindad för behandlingsstatus.

Figur 1 nedan visar Crysvidas effekt i modellen genom att visa hur patienterna förflyttas mellan hälsostadierna över tid. Övergångssannolikheterna som används innebär att nästan alla patienters förflyttning från ett hälsostadie till ett annat sker under den första cykeln, där de sedan är kvar under modellens resterande tidshorisont. Majoriteten av patienter förflyttas den första tidsperioden till det milda hälsostadiet, där de alltså kvarstår hela tidshorisonten tills de avlider.



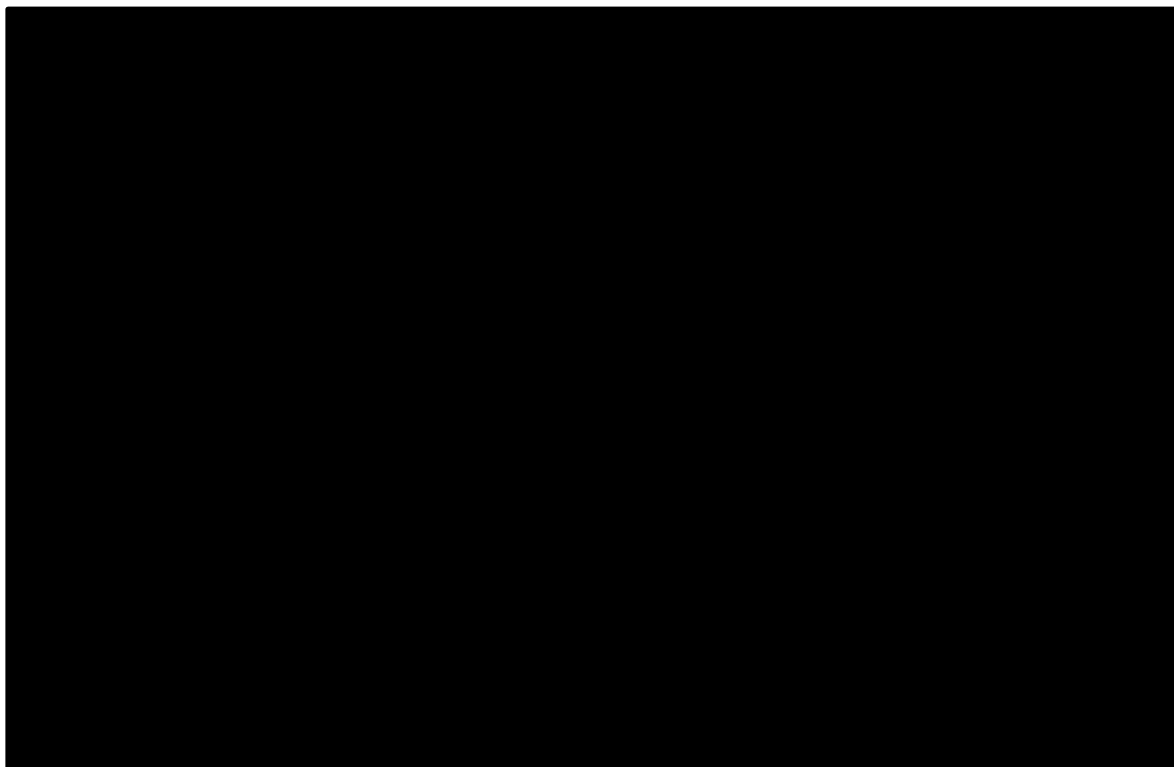
Figur 1 Patientfördelning mellan hälsostadierna över tid för de patienter som behandlas med Crysvida.

Figur 2 nedan visar effekten av konventionell behandling i modellen. Då antagandet om att patienterna inte kan förflyttas mellan hälsostadier på konventionell behandling gjorts kvarstår den ursprungliga fördelningen av patienter vid modellens start under hela tidshorisonten.



Figur 2 Patientfördelningen mellan hälsostadierna över tid för de patienter som behandlas med konventionell behandling.

För att illustrera modellens prediktioner hur behandlingen påverkar livskvaliteten visar figur 3 genomsnittlig livskvalitetsvikt över tid för de patienter som är i liv under modellens tidshorisont. Den genomsnittliga livskvalitetsvikten beror på vikt hälsostadie som patienten befinner sig i samt den uppskattade livskvaliteten för respektive hälsostadie. Enligt figuren är den genomsnittliga livskvaliteten oförändrad efter ett fåtal cykler till fördel för Crysvida.



Figur 3 Genomsnittlig livskvalitetsvikt för de patienter som lever utan åldersjustering och diskontering för effekt

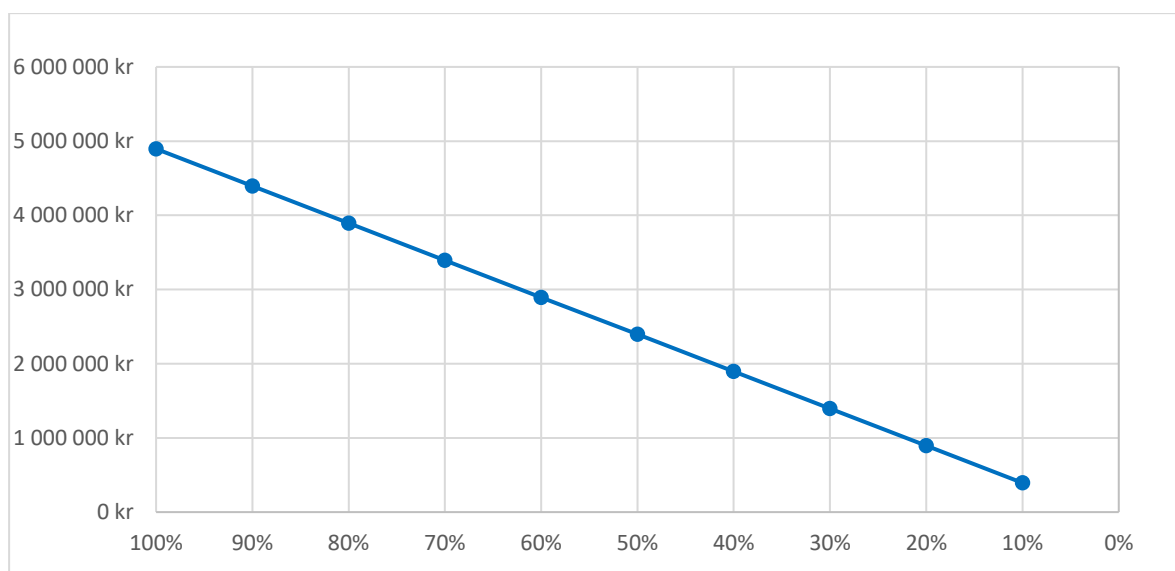
Tabell 2 nedan visar resultatet av känslighetsanalys 1.

Tabell 2 Resultat känslighetsanalys 1

	Crysvida	Vitamin D och fosfat	Skillnad
Läkemedelskostnad	16 184 506 ¹ kr	139 809 kr	16 044 697 kr
Övriga sjukvårdskostnader	232 363 kr	506 113 kr	-273 750 kr
Kostnader, totalt	16 428 645 kr	645 922 kr	15 782 723 kr
Levnadsår (LY)	30,50	30,50	-
QALYs	19,82	16,59	3,22
Kostnader per vunnet levnadsår			Inga vunna levnadsår med Crysvida
Kostnader per vunnet QALY			4 895 476 kr

¹ Patienter som avslutar behandling med Crysvida fortsätter med behandling med vitamin D (65 %) och eller fosfat (59 %), den totala kostnaden redovisas här.

Figur 4 nedan visar kostnaden per vunnet QALY för olika prisnivåer i känslighetsanalys 1. I grafen motsvarar 100 procent företagets nuvarande pris för Crysvida och varje punkt i grafen visar kostnaden per vunnet QALY till följd av en tioprocentig sänkning av företagets pris.



Figur 4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer för känslighetsanalys 1

2.2 Känslighetsanalys 2

Den andra känslighetsanalysen består av företagets grundscenario till TLV med de antaganden NICE gör om behandlingseffekt⁴. Crys vitas behandlingseffekt i NICE analys skattas med data från CL201, CL205 och CL301. CL205 är en öppen, fas II-studie med syfte att utvärdera säkerhet, farmakodynamik och effekt, studien inkluderar 13 barn mellan 1–4 år med XLH. CL301 är en randomiserad, öppen, fas III-studie med syfte att utvärdera effekt och säkerhet för burosumab i jämförelse med konventionell behandling med vitamin D och fosfat. CL301 inkluderar 61 patienter mellan 1–12 år med XLH.

I känslighetsanalys 2 är fördelningen av patienter vid modellens start densamma som i känslighetsanalys 1, enligt utgångsvärden från CL201-studien: 43 procent i det svåra hälsostadiet och 28 procent i det måttliga, 25 procent i det milda och 5 procent i det symptomfria. För att skatta Crys vitas behandlingseffekt poolade NICE effektdata från CL201, CL205 och CL301 för att beräkna övergångssannolikheter (tabell 3).

Tabell 3 Övergångssannolikheter för Crys vita enligt NICE antagande om effekt

Från/till	Symtomfri	Mild	Måttlig	Svår
Symtomfri	[--]	[--]	[--]	[--]
Mild	[--]	[--]	[--]	[--]
Måttlig	[--]	[--]	[--]	[--]
Svår	[--]	[--]	[--]	[--]

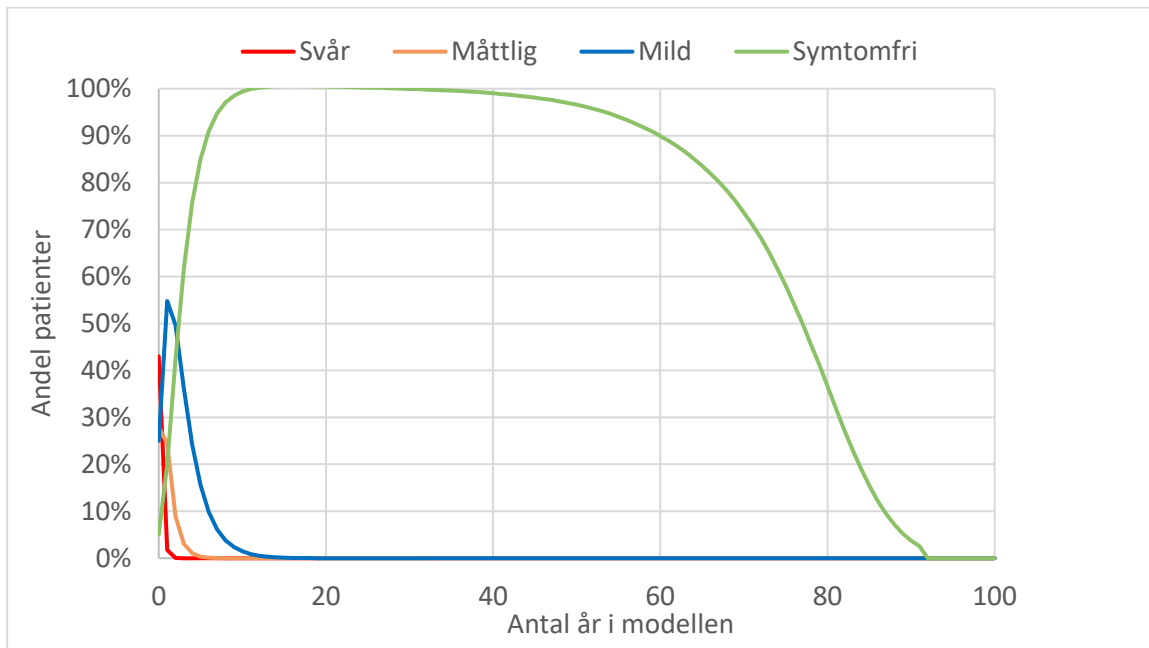
För att skatta behandlingseffekten av konventionell behandling utgick NICE från observationsdata från Storbritannien samt studien CL301. I tabell 4 visas NICE övergångssannolikheter för konventionell behandling.

Tabell 4 Övergångssannolikheter för konventionell behandling enligt NICE antagande om effekt

Från/till	Symtomfri	Mild	Måttlig	Svår
Symtomfri	[--]	[--]	[--]	[--]
Mild	[--]	[--]	[--]	[--]
Måttlig	[--]	[--]	[--]	[--]
Svår	[--]	[--]	[--]	[--]

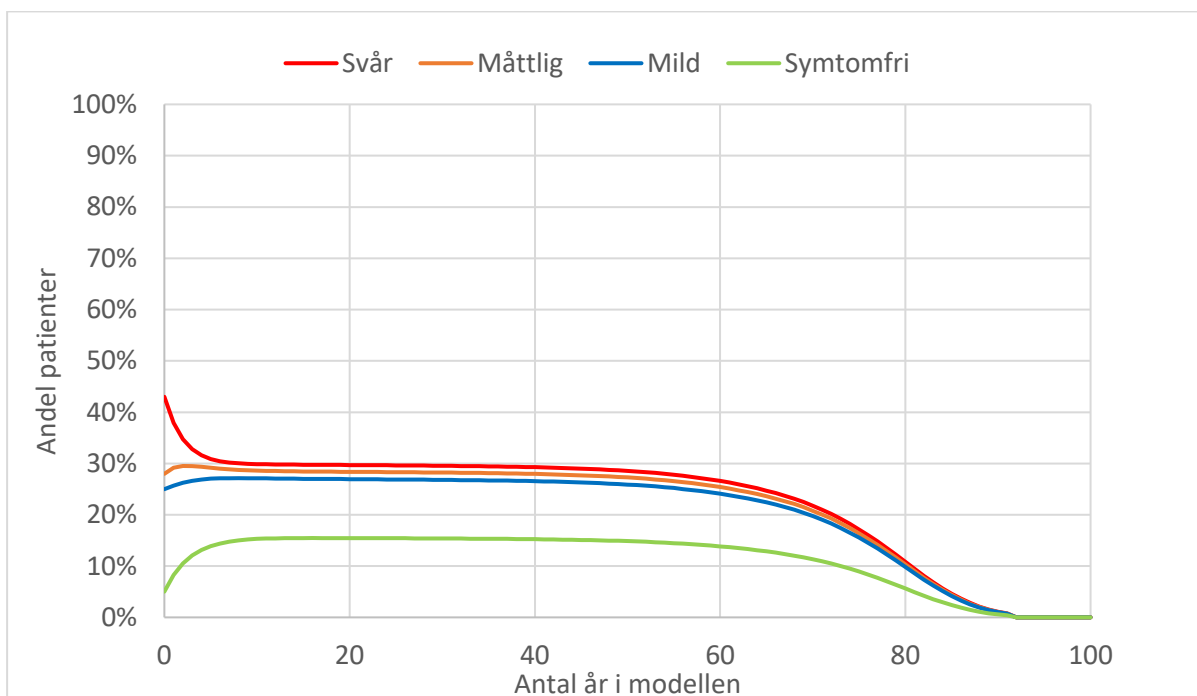
⁴ NICE utvärdering av Crys vita: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst8> (2018;2019-04-29)

Figur 5 nedan visar Crysvidas effekt i modellen genom att visa hur patienterna förflyttas mellan hälsostadierna över tid utifrån NICE antaganden. Enligt modellen har alla patienter förflyttats till det symptomfria hälsostadiet efter tio år.



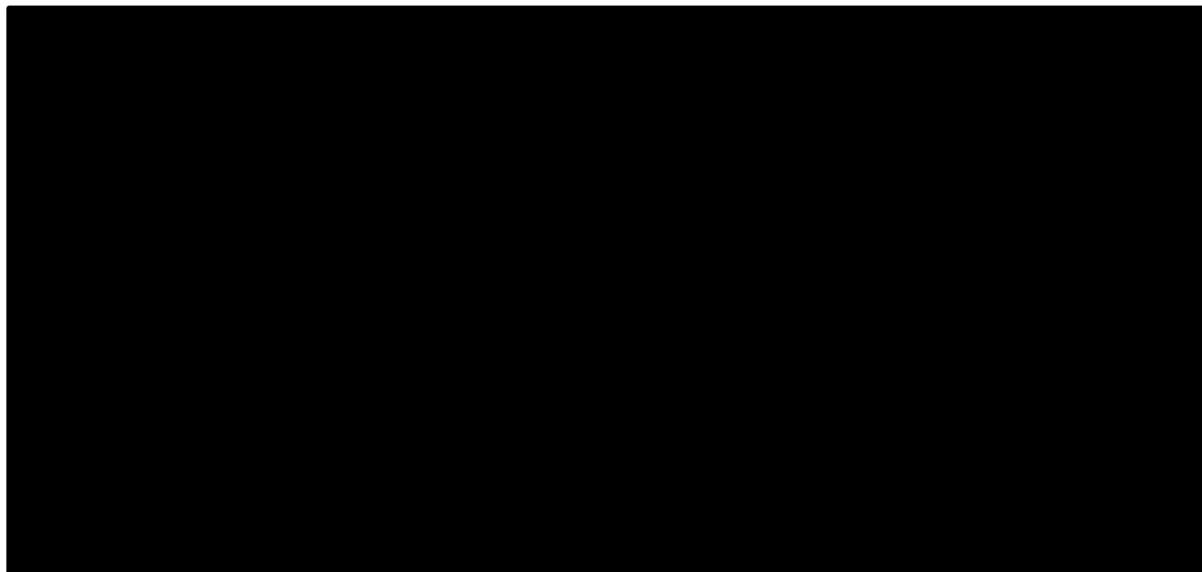
Figur 5 Patientfördelning mellan hälsostadierna över tid för de patienter som behandlas med Crysvida

Figur 6 nedan visar effekten av konventionell behandling i modellen genom att visa hur patienterna förflyttas mellan hälsostadierna över tid baserat på NICE antaganden. Enligt modellen ökar andelen patienter i det symptomfria hälsostadiet samtidigt som andelen patienter i det svåra hälsostadiet minskar.



Figur 6 Patientfördelning mellan hälsostadierna över tid för de patienter som behandlas med konventionell behandling

Figur 7 nedan visar den genomsnittliga livskvalitetsvikten över tid i modellen för de patienter som är vid liv under modellens tidshorisont. I likhet med känslighetsanalys 1 är livskvaliteten oförändrad efter ett fåtal cykler i modellen till fördel för Crysvida.



Figur 7 Genomsnittlig livskvalitetsvikt för de patienter som lever utan åldersjustering och diskontering för effekt

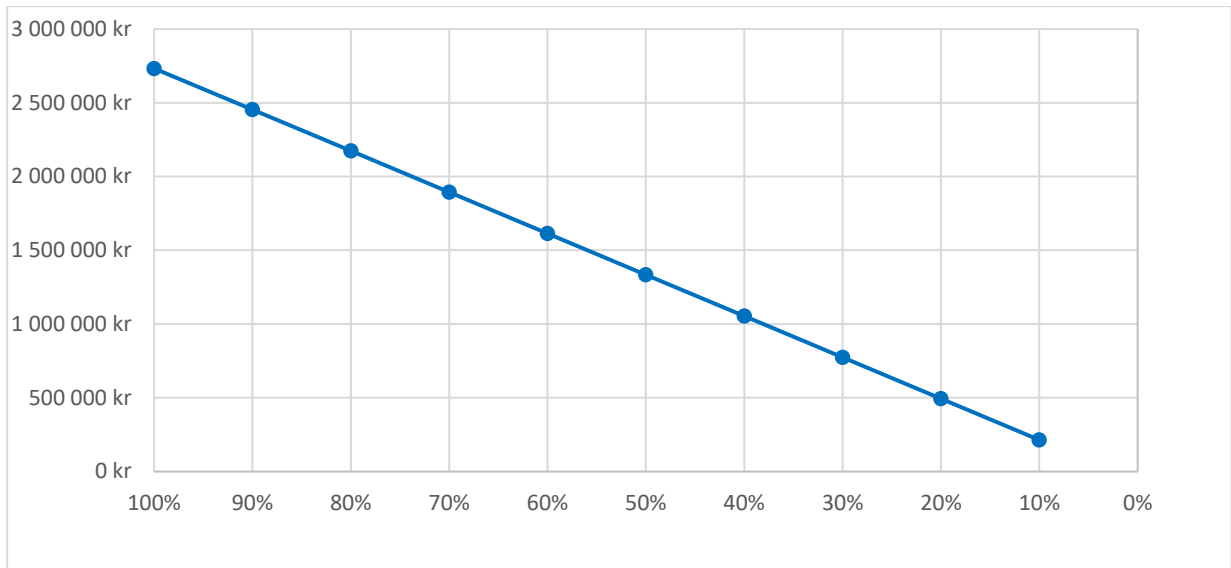
I tabell 5 nedan redovisas resultatet av de antaganden NICE gör avseende behandlingseffekt.

Tabell 5 Resultat för känslighetsanalys 2: företagets grundscenario till TLV med NICE antaganden om effekt.

	Crysvida	Vitamin D och fosfat	Skillnad
Läkemedelskostnad	16 125 278 ¹ kr	134 798 kr	15 990 480 kr
Övriga sjukvårdskostnader	178 890 kr	432 058 kr	-253 168 kr
Kostnader, totalt	16 315 944 kr	566 856 kr	15 749 088 kr
Levnadsår (LY)	30,50	30,50	-
QALYs	23,47	17,70	5,76
Kostnader per vunnet levnadsår			Inga vunna levnadsår med Crysvida
Kostnader per vunnet QALY			2 732 500 kr

¹ Patienter som avslutar behandling med Crysvida fortsätter med behandling med vitamin D (65 %) och eller fosfat (59 %), den totala kostnaden redovisas här.

Figur 8 nedan visar kostnaden per vunnet QALY för olika prisnivåer i känslighetsanalys 2. I grafen motsvarar 100 procent företagets nuvarande pris för Crysvida och varje punkt i grafen visar kostnaden per vunnet QALY till följd av en tioprocentig sänkning av företagets pris.



Figur 8 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer gällande NICE antagande om effekt