
BUROSUMAB (CRYSVITA)

X-BUNDET HYPOFOSFATÆMI (XLH) HOS BØRN OG
UNGE

OPSUMMERING

Baggrund

Burosumab (Crysvita) er indiceret til behandling af X-bundet hypofosfatæmi (XLH) med radiografisk evidens for knoglesygdom hos børn i alderen 1 år og ældre og unge med skeletvækst. Der er på nuværende tidspunkt omkring 10 patienter, der kandiderer til behandling med burosumab (Crysvita), mens der fødes omkring en ny patient med XLH årligt. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Kyowa Kirin.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med burosumab (Crysvita) sammenlignet med peroralt fosfat og alfacalcidol (aktivt D-vitamin).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af burosumab (Crysvita) sammenlignet med peroralt fosfat og alfacalcidol. De inkrementelle omkostninger er angivet i sygehusapotekets indkøbspriser (SAIP).

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for burosumab (Crysvita) ca. [REDACTED] sammenlignet med peroralt fosfat og alfacalcidol for en 1-18 år behandling. Hvis analysen udføres med apotekets indkøbspris (AIP) bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 20,3 mio. DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af burosumab (Crysvita) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] ved år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 17,9 mio. DKK om året.

Konklusion

Behandling med burosumab (Crysvita) er forbundet med ekstremt høje meromkostninger sammenlignet med behandling med peroralt fosfat og alfacalcidol. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for burosumab (Crysvita). Resultatet af Amgros' analyse baseres på et 17 år langt behandlingsforløb for patienter i alderen 1-18 år, da patienter antages at starte behandling ved 1-årsalderen.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment report
PHEX	PHosphate regulating gene with homologies to Endopeptidases located on chromosome X
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	Summary of Product Characteristics
XLH	X-bundet hypofosfatæmi

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med burosumab (Crysvita)	7
1.4.1 Komparator	7
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	11

3 Resultater	12
3.1 Ansøgers hovedanalyse	12
3.2 Amgros' hovedanalyse	12
3.3 Amgros' følsomhedsanalyse	13

4 Budgetkonsekvenser	14
4.1 Ansøgers estimater	14
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	14
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	14
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	15
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	15

5 Diskussion	17
---------------------	-----------

6 Referencer	18
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Kyowa Kirin
Handelsnavn:	Crysvita
Generisk navn:	Burosumab
Indikation:	Behandling af X-bundet hypofosfatæmi (XLH) med radiografisk evidens for knoglesygdom hos børn i alderen 1 år og ældre og unge med skeletvækst
ATC-kode:	M05BX05

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	18-07-2019
Endelig rapport færdig:	08-11-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	114 dage
Arbejdsgruppe:	Mark Friborg Line Brøns Jensen Lianna Geertsen Louise Greve Dal Pernille Winther Johansen

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund af sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepreiser (AIP).

1 BAGGRUND

Burosumab (Crysvita) er indiceret til behandling af X-bundet hypofosfatæmi (XLH) med radiografisk evidens for knoglesygdom hos børn, i alderen 1 år og ældre, og unge med skeletvækst. Kyowa Kirin (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af burosumab (Crysvita) og har den 18.07.2019 indsendt en sundhedsøkonomisk ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af burosumab (Crysvita) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt, som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne, ved anbefaling af burosumab (Crysvita) som standardbehandling på danske hospitaler, af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med burosumab (Crysvita) med behandling med peroralt fosfat og alfacalcidol.

1.2 Patientpopulation

XLH er en dominant arvelig sygdom med komplet penetrans for tab af fosfat i urinen. XLH forårsages af inaktiverende mutationer i PHEX-genet (PHosfat regulerende gen med Endopeptidaser på kromosom X). PHEX-koder for et enzym, der nedbryder fibroblast vækstfaktor 23, som hæmmer reabsorption af fosfat og 1-alfa-hydroxylasen i nyrerne. Derfor øges nyrernes fosfatudskillelse hos patienter med XLH, hvilket medfører lav fosfatkoncentration i blodet, og nedsætter aktiveringen af D-vitamin i nyrerne (1).

Den kliniske præsentation af sygdommen kan variere meget, selv inden for den samme familie, og spænder over isoleret hypofosfatæmi (lav fosfatkoncentration i blodet) til svære skeletforandringer. Hos børn medfører XLH rakis (nedsat mineralisering af skelettet omkring vækstpladerne) med væksthæmning, knogledeformiteter i specielt underekstremiteter, kranie misdannelser, forringet tandmineralisering og tandabscesser, gangproblemer, knoglesmerter og osteomalaci (undermineralisering af knogle) (2,3). Senere kan sygdommen i voksenalderen føre til entesopati (sygdom i ledbånd og sener) og ledsygdom.

XLH har en incidens på 3,9/100.000 levendefødte og en prævalens blandt børn under 15 år på 4,8/100.000 (4). Fagudvalget for sjældne knoglemetaboliske sygdomme i Medicinrådet vurderer, at der på nuværende tidspunkt er 33 børn og unge (1-18 år) med XLH i Danmark. Hertil vurderer fagudvalget, at der fødes ca. 2-3 børn med XLH årligt (5).

Fagudvalget redigerede efterfølgende deres estimat i deres vurderingsrapport, da de valgte at anvende Rakitis score som en måde at afgrænse populationen på. Det nye antal kandidater til behandling ligger nu på ca. 10 patienter og ca. 1 ny patient om året (6). Dette estimat er anvendt i Amgros' hovedanalyse, hvorimod ansøgers hovedanalyse beror på det oprindelige estimat fra protokollen.

1.3 Nuværende behandling

Der findes på nuværende tidspunkt ingen behandling af den underliggende årsag til hypofosfatæmi hos patienter med XLH. Patienterne behandles i stedet med fosfat, som gives peroralt 3-5 gange i døgnet, for at kompensere for det forhøjede fosfattab via nyrerne og ligeledes gives aktiveret D-vitamin (calcitriol eller alfacalcidol) (2).

Behandling af patienter med XLH omfatter desuden ofte en række andre interventioner såsom kirurgi, fysioterapi, hyppige tandkontroller mm. De primære mål med behandlingen af XLH er at fremme helingen af epifysen (vækstzonen i de lange rørknogler) og øge legemshøjden, reducere omfanget af skeletdeformiteter, foruden at korrigere eller minimere rakis (2).

I litteraturen rapporteres der om delvis korrigerende af deformiteter i underekstremiteterne, reduceret behov for kirurgi samt øget højde, hvis den nuværende standardbehandling gives under vækst. Dokumentationen for effekten af den nuværende standardbehandling er dog begrænset, og gavnlige effekt på rakis er ikke undersøgt jf. EPAR for burosumab (Crysvita) (1).

Behandling med peroralt fosfat og D-vitamin er associeret med en række bivirkninger, herunder mavesmerter og diarré, samt risiko for hyperkalkæmi foruden komplikationer såsom nefrocalcinose, nyreinsufficiens og sekundær eller tertiær hyperparathyreoidisme. Det er derfor nødvendigt at monitorere patienten løbende (2,3,7).

1.4 Behandling med burosumab (Crysvita)

Indikation

Behandling af X-bundet hypofosfatæmi (XLH) med radiografisk evidens for knoglesygdom hos børn i alderen 1 år og ældre og unge med skeletvækst.

Virkningsmekanisme

Burosumab er et rekombinant fuldt humant monoklonalt antistof (IgG1), der binder til og hæmmer aktiviteten af FGF23. Ved at hæmme FGF23 øger burosumab den tubulære reabsorption af fosfat samt serumkoncentrationerne af fosfat og D-vitamin.

Dosering

Burosumab (Crysvita) skal administreres subkutant. Den anbefalede startdosis er 0,4 mg/kg legemsvægt. Dosis titreres efter fastende serumfosfat for at nedsætte risikoen for ektopisk mineralisering, og der stiles mod det nedre normalområde af fosfat i serum. Den typiske vedligeholdelsesdosis er 0,8 mg/kg legemsvægt hver 2. uge. Den maksimale dosis er 2 mg/kg legemsvægt eller 90 mg hver 2. uge. Behandling med burosumab (Crysvita) forventes at skulle seponeres, når væksten stopper jf. den godkendte indikation.

1.4.1 Komparator

Medicinerådet har defineret peroral behandling med fosfat (40-60 mg/kg/døgn), som fordeles over 3-5 doser, og alfacalcidol (1-2 µg/døgn) som komparator. Denne kombination gives samlet.

1.5 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af burosumab (Crysvita) i forhold til nedenstående kliniske spørgsmål:

- Hvad er den kliniske merværdi af burosumab (Crysvita) sammenlignet med standardbehandling til børn i alderen 1 år og ældre og unge med skeletvækst, som er diagnosticeret med XLH samt har radiografisk evidens for knoglesygdom?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af de inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med burosumab (Crysvita) med behandling med peroral behandling med fosfat og alfacalcidol. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitorering, administration, patienttid og -transport.

Ansøger har indsendt en analyse der sammenligner burosumab (Crysvita) med behandling med peroral behandling med fosfat og alfacalcidol.

Analysen er lavet på baggrund af et dataudtræk fra Landspatientregistret og Sygesikringsregistret. Derudover har ansøger bygget en række antagelser baseret særligt på fase 3 studiet CL301 (8). Studiet er et randomiseret, open-label multicenter studie, som sammenligner burosumab (Crysvita) med Medicinrådets definerede komparator. Dette studie er også det primære studie, som ligger til grund for den kliniske merværdi. Patienterne, der indgår i studiet, er i alderen 1-12 år.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøgers analyse har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved behandling af XLH. Behandling med burosumab (Crysvita) initieres når patienten fylder 1 år og definerer modellens startpunkt.

Ansøger har baseret behandlingslængden for burosumab (Crysvita) på den typiske skeletvækst, som ses på vækstkurver fra danske vækstkurver.dk (9). Væksten for børn aftager ved 18-årsalderen. Ansøger antager, at den gennemsnitlige patient vil modtage burosumab (Crysvita) i 17 år, fra 1-18 år. Dette står også i henhold til populationen defineret i Medicinrådets protokol (5).

Ansøger har valgt at udføre dataudtræk, der beskriver og sammenligner XLH populationen, behandlet med nuværende standardbehandling, med baggrundspopulationen. Modellen er baseret på et registerudtræk af XLH-diagnosticerede patienter og en kontrolgruppe bestående af baggrundspopulationen, på denne måde fandt ansøger DRG-registreringer for XLH-patienter ved at fratække de takster der forekom i de XLH-diagnosticerede patienter i forhold til baggrundspopulationen. Data er trukket fra Landspatientregistret og Sygesikringsregistret. Ydelserne er trukket fra Landspatientregistreret

Dette registerudtræk viser, at patienter med XLH i gennemsnit bruger 17 ydelser per patient, i forhold til 8 ydelser per patient i baggrundspopulationen. Ydelserne er fordelt på 35 forskellige specialer i årene 1990-2016. Da patientpopulationen er meget lille, har ansøger valgt at anvende en af de mindre omkostningstunge takster fra hvert speciale. Tandpleje er ikke inkluderet i ansøgers analyse, da det ikke var muligt at udrede, hvilke ydelser børn fik. Dog fandt Sundhedsstyrelsen i 2010, at XLH-patienter havde et merforbrug på over 7.000 DKK pr. patient pr. år, i forhold til den generelle population (10).

Ansøger bemærker at grundet den lille patientpopulation har ansøger oplevet høj diskretionering i forbindelse med deres udtræk af ydelser på denne population. Der er visse problematikker med denne tilgang, som ansøger har forsøgt at kompensere for ved konservative antagelser.

Amgros' vurdering

Ansøger antager, at den skeletale vækst stopper ved 18 år. EMA-indikationen og populationen defineret i Medicinrådets protokol tillader dog behandling længere end 18 år. Amgros har bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise i behandling af XLH og har på den baggrund konsulteret en kliniker, som mener, at det er en rimelig antagelse, at burosumab (Crysvita) seponeres ved en gennemsnitlig alder på 18 år. Det vil sige, at den grundlæggende antagelse er, at behandlingslængden beror på klinikernes vurdering af hvornår skeletvækst er stoppet, og indtil da, kan patienten modtage burosumab (Crysvita).

Amgros gør opmærksom på at lægemiddelomkostninger på burosumab (Crysvita) udgør ca. 99 % af de samlede omkostninger. Amgros vurderer, at de øvrige omkostninger er af minimal betydning. Amgros vælger at acceptere ansøgers tilgang. Amgros vælger dog også at præsentere ansøgers følsomhedsanalyser for en kortere behandlingslængde.

Amgros accepterer de antagelser, der ligger til grund for ansøgers hovedanalyse. Der er flere usikkerheder forbundet med estimeringen af hospitalsomkostninger, fysioterapi og patientomkostninger. Overordnet er de baseret på et dataudtræk, som er udsat for kraftig diskretionering grundet den lille patientpopulation. Set i lyset af lægemiddelomkostningerne har de dog mindre betydning for det samlede resultat og accepteres derfor af Amgros.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorizont på 17 år. Dette er valgt, da ansøger argumenterer, at den gennemsnitlige behandlingslængde med burosumab (Crysvita) og komparator ligger inden for denne tidshorizont. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 % per år.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og accepteres. Analysens tidshorizont på 17 år er valideret af førnævnte kliniker og accepteres ligeledes.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler. Anvendte doser er i tråd med de respektive lægemidlers SPC'er og Medicinrådets protokol for burosumab (Crysvita). Priserne er fra Amgros, se tabel 1 (5,11).

Tabel 1: Anvendte lægemiddelpriser pr. 07.10.2019, SAIP.

Lægemiddel	Styrke	Mg/dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Burosumab (Crysvita)	20 mg	0,8 mg/kg	1 stk.	████████	Amgros
Fosfat	300 mg	40-60 mg/kg	100 stk.	████████	Glostrup Apotek (magistrelt fremstillet)
Alfacalcidol	1 µg	1-2 µg	100 stk.	████████	Amgros

Amgros' vurdering

Ansøgers tilgang accepteres.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til administration af lægemidlerne. Det er gjort i form af DRG-takster, se tabel 2. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger for laboratorietests og diagnostiske tests, da disse antages at være ens for komparator og intervention. Ansøger korrigerer taksterne for forskel i frekvens i forhold til baggrundspopulationen som er den nuværende XLH-population.

Den grundlæggende antagelse bag denne fremgangsmåde er, at det totale ydelsestræk for en gennemsnitspatient vurderes gennem retrospektivt registerdata og derefter antager ansøger, på baggrund af studiedata og klini-

kerudsagn, at burosumab (Crysvita) har et lavere ydelsestræk i forhold til den nuværende XLH-population. I forbindelse med administrationen af burosumab (Crysvita) er der oplæring af pårørende. Denne takst er inkluderet i analysen for både 0-6-årige og for mindst 7-årige. Nedenstående komparator behandling består af 77 forskellige DRG-takster, som ansøger har vurderet, er de mest hyppige takster for den gennemsnitlige XLH-patient.

Tabel 2: Omkostninger til lægemiddeladministration.

	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
Komparator behandling	13.972	Består af 77 DRG-takster	DRG-takster 2019
0-6 år, oplæring af pårørende	2.654	BVDY50 10MA99	DRG-takster 2019
Mindst 7-årige, oplæring af pårørende	1.525	BVDY50 10MA98	DRG-takster 2019
Aldersvægtet gennemsnitspatient	1.923	Vægtet gennemsnit ud fra ovenstående takster	Beregning af de to ovenstående takster
Klinisk kontrol	1.923	ZZ0151	DRG-takster 2019
Opstarts år for burosumab (Crysvita)	17.311	Antages 9 hospitalsbesøg inklusiv oplæring	Beregning
Efterfølgende år for burosumab (Crysvita)	7.692	Antages 4 årlige besøg i forbindelse med klinisk kontrol	Beregning

Amgros' vurdering

Amgros er blevet gjort opmærksom på, at der potentielt kan være større udgifter til tandpleje hos disse patienter. Der er dog intet data på disse omkostninger og klinikere kan ikke estimere omfanget af disse udgifter som tidligere beskrevet. Amgros vurderer, at der ikke er tilstrækkeligt data tilgængelig til at inkludere omkostningerne for tandpleje.

Mange omkostninger er enten diskretioneret til et meget usikkert niveau, eller baseret på ældre og unøjagtige estimater. Da ansøgers estimat i høj grad hviler på register data, accepterer Amgros ansøgers tilgang, men gør dog opmærksom på, at det dog kan være en underestimering af de egentlige omkostninger, for både komparator og burosumab (Crysvita) behandlingen. Tandpleje er en kommunal omkostning i dette tilfælde, da det gives til børn og unge under 18 år. Omkostninger til tandpleje er udeladt af ansøger, hvilket accepteres af Amgros, da der ikke fra klinikere eller ansøgers side kunne estimeres en forskel i omkostningen mellem komparator og burosumab (Crysvita). Tandpleje var ellers formodet af ansøger at være en mulig besparelse for burosumab (Crysvita), men da ansøger ikke kunne fremskaffe data, blev omkostninger til tandpleje udeladt fra analysen. Derudover viser CL301 studiet mod forventning flere tand/mund relaterede bivirkninger for burosumab (Crysvita) armen i forhold til komparator (8). Amgros vælger derfor at acceptere udeladelsen, da hverken ansøger eller klinikere har kunne estimere et konkret ressourceforbrug for disse patienter.

Ansøgers tilgang accepteres, Amgros mener dog, at dette er en potentiel konservativ tilgang, da der kan forefindes besparelser for disse patienter. Dette er dog kun en formodning af klinikere.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har ikke inkluderet bivirkninger, da de bivirkninger der forekommer i CL301 ikke er tilstrækkelige ressource-tunge (8). Ressourcerne brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger har ansøger baseret på DRG-takster. Ansøger har i forbindelse med ressourceforbruget ved bivirkninger antaget, at de lægemidler, der benyttes i forbindelse med bivirkninger, ikke udgør en stor omkostning og har derfor valgt at ekskludere dem, se tabel 3.

Tabel 3: Rapporterede grad 3 eller 4 bivirkningsfrekvenser ved behandling med burosumab (Crysvita) og komparator.

Burosumab (Crysvita) [%]	Komparator [%]
14	9

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at både bivirkningen "hypersensitivitet" og bivirkningen "reaktion på injektionsstedet" er acceptable at ekskludere, da omkostningerne er ubetydelige, sammenlignet med lægemiddelomkostningerne.

Patientomkostninger

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til patienttid og patienttransport. Dette er gjort på baggrund af lægemiddelmonitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer den effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger har registreret 9 ekstra ydelser per år for XLH-patienter og har antaget, at der i gennemsnit bliver registreret to ydelser per besøg. Ansøger har udført beregningerne jf. Amgros metodevejledning og har anvendt en mikrotilgang, som forsøger at estimere tid og omkostninger, ned til hver enkelte hospitalsbesøg. Ansøgers opsummerede estimerede patientomkostninger kan ses i tabel 4.

Tabel 4: Ansøgers estimat af omkostninger for patient og pårørende, DKK.

Element	18 års behandling med burosumab (Crysvita)	18 års behandling med komparator
Transportomkostninger	8.065	15.765
Tidsforbrug for patient	18.859	72.219

Amgros' vurdering

Ansøgers antagelser om administration af pårørende og patienten blev påpeget af den udpegede kliniker, som Amgros fik stillet til rådighed af Danske regioner. Da visse patienter og pårørende har udfordringer ved den nuværende behandling, mente klinikerne, at disse udfordringer muligvis også kan vise sig ved behandling med burosumab (Crysvita), hvilket vil kræve administration på hospital af sundhedspersonale. Disse compliance udfordringer med medicinadministration til børn, kan ifølge kliniker forekomme i mindre ressourcestærke familier. Dette vil øge omkostningerne forbundet med administration.

Amgros accepterer ansøgers antagelser, men vurderer at disse er baseret på antagelser som er meget usikre. De er derudover baseret på et dataudtræk som Amgros ikke selv kan efterprøve. Antagelserne omkring færre hospitalsbesøg hos burosumab (Crysvita) armen er dermed baseret på en uprøvet antagelse og et kraftigt diskretioneret dataudtræk, som Amgros ikke kan efterprøve selv.

2.2 Følsomhedsanalyser

Da alder har stor indflydelse på resultatet, har ansøger suppleret med forskellige scenarier i forhold til den behandlingskrævende alder af patienten. Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i patientens behandlingstid undersøges.

- Scenarie 1: 1 til 12 år

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 5. Ansøgers hovedanalyse baserer sig på scenariet behandling i alderen 1-18 år.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for burosumab (Crysvita) sammenlignet med komparator til at være ca. [REDACTED] i SAIP.

Tabel 5: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK.

	Burosumab (Crysvita)	Komparator	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	106.941	176.778	-69.837
Primærsektoromkostninger	7.693	22.142	-14.449
Patientomkostninger	26.923	87.984	-61.060
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Amgros' vurdering

Ansøger har i deres primærsektoromkostninger inkluderet omkostninger til fysioterapi og privatpraktiserende læger og speciallæger. Amgros accepterer denne inklusion af omkostninger.

Amgros mener, at ansøgers estimering af disse omkostninger er baseret på et usikkert grundlag, som tidligere beskrevet i vurdering af ansøgers model. Amgros vurderer dog, på trods af det usikre grundlag, at lægemiddelomkostningerne er ansvarlige for ca. 99 % af meromkostningerne. Amgros udarbejder egen hovedanalyse hvor kun lægemiddelomkostninger indgår, grundet usikkerheden i de øvrige omkostninger.

3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse med undtagelse af samtlige øvrige omkostninger. Disse omkostninger er udtaget grundet usikkerheden i den registerdata som omkostningerne er baseret på. Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 6.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for burosumab (Crysvita) sammenlignet med komparator på ca. [REDACTED].

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for burosumab (Crysvita) ca. 20,3 mio. DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 20,3 mio. DKK per patient.

Tabel 6: Resultatet af Amgros' hovedanalyse ved sammenligning med komparator, DKK.

	Burosumab (Crysvita)	Komparator	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	██████████	██████████	██████████
Totale omkostninger	██████████	██████████	██████████

3.3 Amgros' følsomhedsanalyse

Følsomhedsanalysen på 1-12 år er baseret på patientpopulationens alder i CL301-studiet, der inkluderer patienter mellem 1 og 12 år (8). Ansøger bemærker dog, at de færreste patienters skeletvækst vil være stoppet i 12-årsalderen. Da drenge og pigers naturlige vækstkurver ikke er ens, er der en potentiel forskel i behandlingsslængden.

- Scenarie 1: 1 til 12 år

Tabel 7: Amgros' følsomhedsanalyse, inkrementelle omkostninger, DKK, SAIP

	Inkrementelle omkostninger
Base case (1-18 år)	██████████
Behandling af patienter 1-12 år	██████████

Amgros' vurdering

Følsomhedsanalysen viser, at resultatet er meget følsomt overfor behandlingsslængden. Behandlingsslængden vil, ifølge den udpegede kliniker, kunne bestemmes ved hjælp af en væksthastighedsmåling, der udføres årligt eller halvårligt. Denne måling kan være et vigtigt hjælpemiddel for klinikerens vurdering af optimal seponering af burosumab (Crysvita).

Amgros mener, at følsomhedsanalyserne er relevante, men er enig med ansøger i, at 1-18 år er det mest hensigtsmæssige scenarie, for at vurdere omkostningerne forbundet med behandling med burosumab (Crysvita), eftersom den udpegede kliniker validerede, at det var en rimelig antagelse, at de fleste patienter sandsynligvis vil følge den normale vækstkurve, i forhold til hvornår deres vækst vil aftage.

Amgros vurderer derfor, at scenariet 1-18 år er mest sandsynligt, på trods af den manglende evidens for patienter i denne alder.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at burosumab (Crysvita) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Burosumab (Crysvita) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Burosumab (Crysvita) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Tabel 8 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt. Ansøger har estimeret budgetkonsekvenserne samlet for burosumab (Crysvita) og komparator. Ansøger antager et 100 % markedsopslag ved anbefaling. De 33 patienter antages at være fordelt ligeligt over aldersintervallet, med tilføjelse af 2,5 patienter per år. Da der vil udgå ca. 2 patienter per år fra intervallet, hvor patienter bliver behandlet, vil patientpopulationen være svagt stigende som det fremgår af Tabel 8. Ansøger har ligeledes antaget en kønsfordeling på ca. 61 % piger og 39 % drenge.

Tabel 8: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år.

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales ikke som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Burosumab (Crysvita)	33	34	34	35	35	0	0	0	0	0
Komparator	0	0	0	0	0	33	34	34	35	35

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Ansøger følger Medicinrådets protokol og anvender det prævalens- og incidensdata, der er opgivet i protokollen. Amgros finder ansøgers antagelse om, at patienter er ligeligt fordelt over aldersintervallet, rimelig. Amgros accepterer også kønsfordelingen af patientpopulationen, da den er repræsenteret i både CL301-studiet og ansøgers registeranalyse (8,12). Amgros accepterer også ansøgers antagelse om et markedsopslag på 100 %.

Da der i vurderingsrapporten på burosumab (Crysvita) blev vurderet, at patientpopulationen vil afgrænses til ca. 10 patienter, vælger Amgros at foretage sin egen budgetkonsekvensanalyse med dette patientantal. Denne afgrænsning beror på at CL301 studiet kun medtager patienter med en RSS score over 2. Derfor vælger fagudvalget for sjældne knoglemetaboliske sygdomme af afgrænse patientpopulationen, hvilket de estimer til 10 patienter og en ny patient årligt. Amgros har været i tæt dialog med Medicinrådets sekretariat om dette patientestimat.

Amgros accepterer ansøgers antagelser. Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse med nyt patientantal estimat.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen, med undtagelse af patientomkostninger og transportomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af burosumab (Crysvita) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] ved år 5 ved 33 patienter og 2,5 nye patienter per år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 9.

Tabel 9: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, SAIP, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Amgros' vurdering

Ansøgers antagelser vedrørende markedsoptag og kønsfordelingen i populationen findes rimelige af Amgros.

Amgros accepterer ansøgers tilgang.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Amgros anvender patientantallet på 10 patienter med en incidens på en patient per år, oplyst af Fagudvalget for sjældne knoglemetaboliske sygdomme

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af burosumab (Crysvita) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted]. DKK per år efter 5 år, se tabel 10.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 17,9 mio. ved år 5.

Tabel 10: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser ved et markedsoptag på 100%, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

Amgros inkluderer en følsomhedsanalyse af en begrænset patient population der står til mål med studiedata på patienter på 1-12 år. Amgros gør dog opmærksom på, at hverken merværdien eller indikationen begrænser sig til denne patientpopulation.

Ved samme antagelser som i Amgros' hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men ved en behandlingstid på 1-12 år, vil de årlige budgetkonsekvenser være ca. [redacted] efter 5 års anbefaling, se tabel 11.

Amgros inkluderer denne følsomhedsanalyse for at belyse en patientpopulation der afgrænser sig til studiepopulationen.

Tabel 11: Amgros' følsomhedsanalyse, budgetkonsekvenser over 5 år, DKK

Budgetkonsekvenser	
Base case	██████████
Behandling af patienter 1-12 år	██████████

5 DISKUSSION

Behandling med burosumab (Crysvita) er forbundet med ekstremt høje meromkostninger sammenlignet med behandling med komparator. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for burosumab (Crysvita). Øvrige omkostninger som hospitalsomkostninger og patientomkostninger har mindre betydning for det samlede resultat af analysen.

Resultatet er følsomt overfor behandlingens længde, grundet lægemidlets pris. Derfor er alderen for seponering af burosumab (Crysvita) det mest følsomme parameter i analysen, udover lægemidlets pris. Amgros har valgt at vise scenariet der følger 1-12-årige patienter, fordi det er den patientgruppe der findes evidens for i skrivende stund. Amgros bemærker, at prisen for behandling stiger i takt med patientens kropsvægt, som må siges at være tæt forbundet med både alder og effekt af behandling. Derfor vil behandling ud over 18 år også udgøre en tilsvarende stigende omkostning.

Konservative estimater på DRG-takster og omkostninger forbundet med administration af lægemidlerne har minimale påvirkninger på resultatet, da lægemiddelprisen på burosumab (Crysvita) i overvejende grad driver meromkostningerne. Amgros vurderer dog, at på trods af det usikre grundlag, så er lægemiddelomkostninger ansvarlige for over 99% af omkostningerne.

6 REFERENCER

1. EMA. European Public Assessment report. 2018;44(December 2017).
2. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2011 Jul [cited 2019 Jul 23];26(7):1381–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21538511>
3. Thakker R V. Genetics of bone biology and skeletal disease.
4. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2019 Jul 23];160(3):491–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095780>
5. Medicinrådets fagudvalg vedrørende sjældne knoglemetaboliske sygdomme. Medicinrådets protokol for vurdering af burosumab til behandling af X-bundet hypofosfatæmi (XLH). 2019;
6. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af burosumab til behandling af X-bundet hypofosfatæmi (XLH) hos børn og unge med skeletvækst.
7. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* [Internet]. 1999 Feb [cited 2018 Nov 28];37(2):126–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10024117>
8. 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* [Internet]. 2019 Jun 15 [cited 2019 Jul 24];393(10189):2416–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31104833>
9. Afdeling for Vækst og Reproduktion på Rigshospitalet. Danske vækstkurver 2014 [Internet]. [cited 2019 Aug 9]. Available from: <http://vækstkurver.dk/om-os.html>
10. Sundhedsstyrelsen. Bidrag til besvarelse af spørgsmål til ministeren stillet af Folketingets Sundhedsudvalg d. 10.februar 2010 i forbindelse B10 [Internet]. 2010 [cited 2019 Jul 30]. Available from: <https://www.ft.dk/samling/20091/beslutningsforslag/b10/spm/1/svar/698181/817453/index.htm>
11. EMA - European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Crysvita. 2017;(February):2017.
12. DLIMI. Danish health care costs of X-Linked Hypophosphatemia - an indicator. 2019.

