

Medicinrådets vurdering af burosumab til behandling af X-bundet hypofosfatæmi (XLH) hos børn og unge med skeletvækst

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen

Vurderingen af et nyt lægemiddel er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	25. september 2019
Ikrafttrædelsesdato	25. september 2019
Dokumentnummer	57500
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 25. september 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	3
2	Medicinrådets konklusion.....	3
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund.....	6
6	Metode.....	7
7	Litteratursøgning.....	7
8	Databehandling.....	8
9	Lægemidlets værdi.....	8
9.1	Konklusion, klinisk spørgsmål.....	8
9.1.1	Gennemgang af studier.....	9
9.1.2	Resultater og vurdering.....	10
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	20
10	Andre overvejelser.....	20
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	22
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	24
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	24
14	Referencer.....	25
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	27
16	Versionslog.....	28
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	29
17.1	Cochrane Risk of Bias.....	29
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af burosumab	31

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Crysvita
Generisk navn	Burosumab
Firma	Kyowa Kirin
ATC-kode	M05BX05
Virkningsmekanisme	Burosumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof (IgG1), som binder og inhiberer aktiviteten af fibroblast vækstfaktor 23 (FGF23). Herved øges den tubulære reabsorption af fosfat fra nyren og serumkoncentrationen af aktivt vitamin D.
Administration/dosis	Subkutan injektion der gives hver 2. uge. Startdosis er 0,4 mg/kg. Vedligeholdelsesdosis er typisk 0,8 mg/kg.
EMA-indikation	Behandling af X-bundet hypofosfatæmi (XLH) med radiografisk evidens for knoglesygdom hos børn i alderen 1 år og ældre og unge med skeletvækst.

2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at burosumab giver merværdi af ukendt størrelse, som antages at være moderat til stor sammenlignet med standardbehandling (peroral fosfattilskud 4-6 gange dagligt og peroral alfacalcidol én gang om dagen) til behandling af XLH hos børn og unge med skeletvækst. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Medicinrådet tilslutter sig fagudvalgets vurdering af, at behandling med burosumab kun opstartes hos patienter med RSS-score på minimum 2, da der kun foreligger komparativ evidens for denne gruppe.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold, er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

3 Forkortelser

CI:	<i>Confidence interval</i> (konfidensinterval)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FGF23:	Fibroblast vækstfaktor 23
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IgG1:	Immunoglobulin G1
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
OR:	<i>Odds ratio</i>
PHEX:	<i>PHosphate regulating gene with homology to Endopeptidases located on the X chromosome</i>
PODCI:	<i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i>
POSNA:	<i>Pediatric Orthopedic Society of North America</i>
PROMIS:	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>
RGI-C:	<i>Radiographic Global Impression of Change score</i>
RR:	Relativ risiko
RSS:	<i>Thacher Rickets Severity Score</i>
SD:	<i>Standard deviation</i> (standardafvigelse)
XLH:	X-bundet hypofosfatæmi
6MWT:	<i>The 6-minute walk test</i> (6-minutters gangtest)

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af burosumab til XLH er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(er)).

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om burosumab kan anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

X-bundet hypofosfatæmi

X-bundet hypofosfatæmi (XLH) er en dominant arvelig sygdom med komplet penetrans for tab af fosfat i urinen. XLH forårsages af inaktiverende mutationer i PHEX-genet (*PHosphate regulating gene with homologues to Endopeptidases located on chromosome X*). PHEX koder for et enzym, der nedbryder fibroblast vækstfaktor 23 (FGF23), som hæmmer reabsorption af fosfat og 1-alfa-hydroxylasen i nyrene. Hos patienter med XLH øges derfor nyrenes fosfatudskillelse, hvilket medfører lav fosfatkoncentration i blodet og nedsætter aktiveringen af vitamin D (1,25(OH)₂D) i nyrene [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 osteoid knogle) [2,3]. Hos voksne ses osteomalaci og spontane frakturer, der overvejende optræder i vægtbærende knogler, foruden knoglesmerter. Artrose og entesopati (sygdom i ledbånd og sener) er hyppigt forekommende, og såvel frakturer som leddeformiteter og artrose medfører ofte behov for kirurgiske interventioner.

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 vurderer, at der på nuværende tidspunkt findes 33 børn og unge (1-18 år) med XLH i Danmark. Hertil vurderer fagudvalget, at der fødes ca. 2-3 børn med XLH årligt.

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 fosfatab via nyrene og ligeledes gives aktiveret vitamin D (calcitriol eller alfacalcidol) [2]. Behandling af patienter med XLH omfatter desuden ofte en række andre interventioner såsom kirurgi, fysioterapi, hyppige tandkontroller m.m. De primære mål med behandlingen af XLH er at fremme helingen af epifysen (vækstzonen i de lange rørknogler) og legemshøjden, reducere omfanget af skeletdeformiteter foruden at korrigere eller minimere rakis [2].

I litteraturen rapporteres der om delvis korrigerende af deformeriteter 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 [1].

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

[2,3,5].

Anvendelse af det nye lægemiddel

Burosumab er godkendt af EMA til behandling af XLH med radiografisk evidens for knoglesygdom hos børn i alderen 1 år og ældre og unge med skeletvækst.

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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Burosumab 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. Behandling med burosumab forventes at skulle seponeres, når væksten stopper, jf. den godkendte indikation.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 26. marts 2019.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer værdien af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenvejer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler, hvor burosumab er sammenlignet direkte med komparator. Der er fundet et randomiseret fase 3-studie (NCT02915705), som kan anvendes til direkte sammenligning af de

definerede effektmål. Virksomheden har derfor ikke søgt efter yderligere litteratur. Foruden publikationen for fase 3-studiet er EMAs European Assessment report (EPAR) konsulteret. Det omtalte fase 3-forsøg er:

Imel et al. Burosumab versus continuation of conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;6736(19):1–12. [6]

8 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Ansøger har i den endelige ansøgning inkluderet data, som ikke fremgår af publicerede peer-reviewede kilder, og som derfor ikke anvendes i Medicinrådets vurdering. Dette gælder for livskvalitet, andelen af patienter som opnår en ændring af RSS-scoren på mindst 0,5, andelen af patienter som opnår normalisering af serum basisk fosfatase og den gennemsnitlige ændring i gangdistance hos *subpopulationen* af patienter med gangfunktion på 80 % af forventet normal gangfunktion eller derunder.

For at belyse effektmålene bedst muligt er publicerede effektestimater inddraget som alternativ, hvor det er vurderet muligt: Den gennemsnitlige ændring i serum basisk fosfatase og den gennemsnitlige ændring i gangdistance for den samlede population.

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion, klinisk spørgsmål

Hvad er værdien af burosumab sammenlignet med standardbehandling til børn i alderen 1 år og ældre og unge med skeletvækst, som er diagnosticeret med XLH samt har radiografisk evidens¹ for knoglesygdom?

Fagudvalget vurderer, at burosumab giver merværdi af ukendt størrelse, som dog vurderes at være moderat til stor sammenlignet med standardbehandling (peroral fosfattilskud 4-6 gange dagligt og peroral alfacalcidol én gang om dagen) til behandling af XLH hos børn og unge med skeletvækst. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Tabel 1 viser de aggregerede kategorier (baseret på tilgængelige absolutte og relative effektestimater) for de enkelte effektmål og den samlede kategori for burosumab.

¹ Følgende radiologiske forandringer ses typisk ved rakitisk (herunder hereditære former): Breddeøgede metafysen, som er kopformede og har en flosset afgrænsning til vækstsone, der er breddeøget; buede lange knogler, pseudofrakture og grove trabekler [22].

Tabel 1. Effektmål, vigtighed, aggregeret kategori og evidens kvalitet

Effektmål	Vigtighed	Aggregeret kategori	Evidens kvalitet
Radiologisk opløselighed af rakitis	Kritisk	Stor merværdi	Lav
Bivirkninger	Kritisk	Negativ merværdi	Lav
Biokemisk opløselighed af rakitis	Vigtig	Værdi kan ikke kategoriseres	Meget lav
Livskvalitet	Vigtig	Værdi kan ikke kategoriseres	Ingen evidens
Motorisk funktion	Vigtig	Værdi kan ikke kategoriseres	Meget lav
Samlet kategori	-	Merværdi af ukendt størrelse*	Lav

*Fagudvalget vurderer dog, at merværdien som minimum er moderat.

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

Studiet er et randomiseret, ublindt fase III-studie, som sammenligner burosumab med konventionel behandling bestående af oralt fosfat og aktiveret vitamin D. Studiets inklusionsperiode var fra august 2016 til maj 2017 og blev udført på 16 centre i Nordamerika (USA og Canada), Asien (Japan og Korea), Europa (Storbritannien og Sverige) og Australien. Studiet inkluderede 61 patienter, hvoraf 29 modtog burosumab, og 32 modtog konventionel behandling. Behandlingstiden i studiet var 64 uger. Data er opgjort efter 40 uger og 64 uger. Alle analyser er foretaget på ITT-populationen.

Studiets primære effektmål er Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Global Score ved uge 40. Samme effektmål ved uge 64 indgår som et sekundært effektmål. Andre relevante sekundære effektmål er andelen af deltagere med en gennemsnitlig RGI-C global score $\geq + 2,0$ (respondere) ved uge 40 og uge 64, ændring fra baseline i RSS total score ved uge 40 og uge 64, ændring fra baseline i PROMIS i domænerne "pain interference", "physical function mobility" og "fatigue", ændring fra baseline på 6-minutters gangtest m.m.

Population

Studiet inkluderer patienter mellem 1-12 år med bekræftet PHEX-mutation og en RSS-score på mindst 2,0. Gennemsnitsalderen i begge behandlingsarme er ca. 6 år, hvor 38 % af patienterne er under 5 år i gruppen, der modtager konventionel behandling, mens 48 % af patienterne behandlet med burosumab er under 5 år ved baseline. Begge behandlingsarme har samme kønsfordeling med en lille overvægt af piger (ca. 55 % vs. 45 %). Omtrent 2/3 af patienterne er fra Nordamerika.

Fagudvalget vurderer, at de inkluderede patienter i studiet matcher den præspecificerede population, jf. protokollen. Behandlingsgrupperne er velbalancerede, og populationen er generelt sammenlignelig med danske XLH-patienter. Fagudvalget bemærker dog, at studiet kun inkluderer patienter med en RSS-score på minimum 2, hvilket betyder, at patienter med en mildere sygdomssværhedsgrad (RSSscore under 2) ikke er repræsenteret. Det er derfor uklart, om effektgevinsten ved burosumab kan overføres til denne patientgruppe.

Fagudvalget bemærker også, at studiet inkluderede patienter i aldersgruppen 1-12 år, hvorfor effekten i patienter over 12 år frem til endt vækst ikke er belyst. Fagudvalget diskuterer også muligheden for, at patienterne i studiets kontrolarm, som følger standardbehandlingen, er mere behandlingskompliante end den gængse danske patient med XLH, da de blev fulgt tæt i studiet. Det er en kendt problematik i klinikken, at kompliance er ringe med standardbehandlingen, da den kræver meget hyppig dosering (fosfat doseres 4-6 gange i døgnet) og er associeret med gastrointestinale gener. Behandlingseffekten observeret i studiets kontrolarm er derfor muligvis bedre end behandlingseffekten blandt danske XLH-patienter i standardbehandling.

Med disse forbehold konkluderer fagudvalget, at resultaterne fra studiet kan anvendes til vurdering af burosumab.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. En oversigt over resultaterne, opdelt i absolutte og relative effektestimater, fremgår af tabel 2.

Tabel 2. Oversigt over: effektmål, deres vigtighed og effektmålsgruppe; forskel i absolutte tal, herunder mindste klinisk relevante forskel (MKRF), forskel i relative tal; den foreløbige værdi baseret på henholdsvis absolutte og relative estimater; samlet værdi for effektmålet; samlet kategori for lægemidlets værdi og kvalitet af den samlede evidens.

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Forskel i absolutte tal			Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effektmål	Samlet kategori for lægemidlets værdi
				MKRF	Forskel	Foreløbig værdi	Forskel	Foreløbig værdi		
Radiologisk opheleling af rakititis	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Ændring fra baseline til uge 64 i Ricketts Severity total score (RSS)	Retningsgivende: En gennemsnitlig forskel på 0,5 point Justeret: 0,25	-1,2 point [-1,6; -0,8]	Merværdi af ukendt størrelse	N/A *	N/A *	Stor merværdi	Merværdi af ukendt størrelse (dog minimum moderat merværdi)
			Andelen af patienter som opnår en 0,5 point forbedring i RSS-score	N/A **	N/A **	N/A **	-	Værdi kan ikke kategoriseres		
			Ændring fra baseline til uge 64 i Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) global score	Retningsgivende: En gennemsnitlig forskel på 2,0 point Justeret: 1,0	1,1 point [0,7; 1,3]	Ingen dokumenteret merværdi	N/A***	N/A***		
			Andelen af patienter som opnår en forbedring på +2,0 point i RGI-C	N/A **	N/A **	N/A **	RR: 4,6 [2,20; 9,60]	Stor merværdi		
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever en eller flere bivirkninger	Retningsgivende: 5 %-point Justeret: 2,5	37 %-point [14; 60]	Negativ værdi	RR: 2,67 [1,30; 5,52]	Negativ værdi	Negativ værdi	
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne for burosumab og standardbehandling	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		

Biokemisk ophejning af rakititis	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter som opnår en normalisering af serum basisk fosfatase	Retningsgivende: 33 %-point Justeret: 16,5	-	Værdi kan ikke kategoriseres	-	Værdi kan ikke kategoriseres	Værdi kan ikke kategoriseres	
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Ændring fra baseline til uge 64 målt med relevant livskvalitetsværktøj	Justeret, svarende til 0,25 SD	-	-	N/A****	N/A****	Værdi kan ikke kategoriseres	
Motorisk funktion	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	For patienter med < 80 % af forventet gangfunktion: Ændring fra baseline til uge 64 i observeret procent af forventet normal gangdistance (målt ved 6MWT)	Retningsgivende: 10 %-point Justeret: 5	-	-	N/A*****	N/A*****	Værdi kan ikke kategoriseres	
			Andelen af patienter som opnår en forbedring på 10 %-point i procent af forventet normal gangdistance	N/A **	N/A **	N/A **	-	Værdi kan ikke kategoriseres		

*Der ikke en god metode til beregning af usikkerheden for en relativ effektforskel ved brug af kontinuerte måleskalaer. Derfor er den relative effektforskel for RSS opgjort som andelen af patienter, der opnår en forbedring på 0,5 point fra baseline til uge 64.

**Der er ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel, da måleenheden kun anvendes til at udregne den relative effektforskel.

*** Der ikke en god metode til beregning af usikkerheden for en relativ effektforskel ved brug af kontinuerte måleskalaer. Derfor er den relative effektforskel for RGI-C opgjort som andelen af patienter, som opnår en forbedring på +2,0 point fra baseline til uge 64.

**** Den relative effektforskel er ikke opgjort for livskvalitet.

***** Der ikke en god metode til beregning af usikkerheden for en relativ effektforskel ved brug af kontinuerte måleskalaer. Derfor er den relative effektforskel for 6MWT opgjort som andelen af patienter, som opnår en forbedring på 10 %-point i procent af forventet normal gangdistance.

Radiologisk opheling af raktitis (kritisk)

Baseret på tilgængelig evidens for burosumab vurderer fagudvalget, at opheling af raktitis målt radiologisk er et brugbart effektmål i vurderingen af burosumab [1]. De radiologiske målinger identificerer sygdommens direkte knoglemanifestationer, hvorfor målingerne vurderes at være kritiske i bestemmelsen af raktisopheling.

Konkret ønskes raktissværhedsgraden opgjort via to radiografiske scoringsmetoder; Thacher Rickets Severity Score (RSS) og Radiographic Global Impression of Change score (RGI-C). Disse skalaer udgør komplementære analyser af sværhedsgraden af raktitis.

Rickets Severity Score (RSS)

Sværhedsgraden af raktitis måles ved hjælp af en modificeret version af RSS-systemet. RSS-systemet er et 10-punkts radiografisk scoringssystem, som oprindeligt er udviklet til at vurdere sværhedsgraden af ernæringsrelateret raktitis i håndled og knæ baseret på graden af epifyseforandringer. Hvert røntgenbillede scores individuelt ved hjælp af en foruddefineret skala, og uden at der samtidig sammenlignes med screeningsbilledet. Det muliggør, at personen, der foretager vurderingen, forbliver blindet ift. billedsekvens og behandlingsstatus, og metoden har vist sig at have en god pålidelighed [7].

RSS-scoringer spænder fra 0 til 2 for hvert håndled og 0 til 3 for hvert knæled. Jo højere score, jo højere raktitis-sværhedsgrad. Disse scorer summeres for at generere en RSS-totalscore på op til 10. For XLH ligger totalscoren typisk ikke over 4 [1], hvilket er lavere end de scorer, der observeres ved ernæringsrelateret raktitis. Det skyldes forskelle i knoglemanifestationerne mellem de to sygdomme [1] og muligvis også, at XLH-patienter pga. familieanamnese opstartes tidligt med standardbehandling, hvilket ikke er tilfældet ved ernæringsbetinget raktitis, som derfor kan resultere i sværere grad af raktitis, førend behandling opstartes.

En analyse af data fra et burosumab fase 2-studie inkluderende patienter i aldersgruppen 5-12 år [8] har vist, at RSS-sværhedsgraden ($> 1,5$ vs. $< 1,5$) kan relateres til sværhedsgraden af de kliniske manifestationer af XLH. Således var højere RSS-score ($> 1,5$) associeret med højere grad af nedsat gangfunktion (målt ved 6MWT), en mere udtalt grad af væksthæmning samt lavere livskvalitet. Ligeledes fandt man, at RSS-scoren var sensitiv overfor ændringer i raktitis-sværhedsgraden målt ved serum basisk fosfatase og RGI-C totalscoren. RSS er valgt som effektmål, idet det reflekterer sygdommens knoglemanifestationer. RSS er samtidig vist at kunne anvendes til at monitorere ernæringsbetinget raktitis [9] og en anden sjælden form for raktitis [10] samt belyse effekter af behandlingen, herunder at raktitis forsvandt ved behandlingen.

Fagudvalget vurderer, at en gennemsnitlig forskel mellem grupperne målt efter 64 ugers behandling på 0,5 point er en klinisk relevant forskel. Dette begrundes med, at denne ændring viser en heling af tilstanden, som må antages at medføre en positiv effekt på f.eks. vækst og smerte, der ligger udover den nuværende standardbehandling.

Der findes ikke en god metode til beregning af usikkerheden for en relativ effektforskel ved brug af kontinuerte måleskalaer. Derfor ønsker fagudvalget, at den relative effektforskel i RSS-scoring opgøres som andelen af patienter, der opnår en forbedring på 0,5 point fra baseline til uge 64. Der er ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel for denne måleenhed.

Vurdering af data for RSS

Den gennemsnitlige RSS-score (SD) ved baseline var 3,17 (0,975) i burosumabgruppen og 3,19 (1,141) i kontrolgruppen. Efter 64 uger var RSS-scoren faldet i begge grupper (med henholdsvis -2,2 (0,1) og -1,0

(0,12)), hvilket indikerer en bedring af rakitis. Den gennemsnitlige ændring var størst i burosumabgruppen og den absolutte forskel mellem de to behandlinger er -1,2 (-1,6; -0,8).

Der findes ikke publicerede peer-reviewede data for andelen af patienter, som opnår en ændring af RSS-scoren på 0,5, hvorfor den relative effektforskel ikke indgår i vurderingen. Baseret på den absolutte effektforskel har burosumab foreløbigt en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. RSS-score, da den mindste klinisk relevante forskel er opnået (baseret på konfidensintervallet for den absolutte effektforskel og den justerede mindste klinisk relevante forskel).

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)

RGI-C evaluerer til dels de samme radiografiske fund som evalueres med RSS-systemet, idet der tages udgangspunkt i håndled, knæ og benlængde. I modsætning til RSS-scoringsmetoden er vurderingen ved RGI-C baseret på en ændring fra baseline (screening) for den enkelte patient. RGI-C er blevet anvendt i en klinisk undersøgelse for at evaluere opheling af rakitis ved enzymbehandling af børn med hypofosfatasi, som hos børn kan medføre uregelmæssige og breddeøgede metafysen [11]. Lignende forandringer ses hos XLH-patienter. Behandling af hypofosfatasi medførte en stigning i RGI-C-scoring, hvilket er et udtryk for normalisering af knoglemineraliseringen. Fagudvalget forventer tilsvarende, at scoren også vil kunne detektere korrektion af abnormiteter i vækstzonen ved XLH, hvilket kan have betydning for væksten og følgevirkninger til manglende normalisering af væksten hos børn.

Konkret anvendes en 7-punkts ordinær skala, hvor bedømmelsen -3, -2 og -1 mellem to røntgenbilleder angiver henholdsvis svær, moderat og minimal forværring, og vurderinger af +1, +2 og +3 angiver henholdsvis minimal opheling, væsentlig opheling og fuldstændig/nær fuldstændig opheling. En vurdering på 0 angiver ingen ændring. RGI-C-scoringerne for håndled og knæ summeres til en totalscore.

Fagudvalget vurderer, at en gennemsnitlig forskel på 2,0 point på RGI-C global score efter 64 uger er et klinisk relevant mål, da en forbedring på +2,0 point angiver, at patienten har opnået en væsentlig opheling ved behandlingen, jf. EMAs EPAR for burosumab [1], og da denne pointændring er anvendt som et mål for respons ved en given behandling i ovennævnte studie [9].

Fagudvalget ønsker derudover, at den relative effektforskel i RGI-C global score opgøres som andelen af patienter, der opnår en forbedring på +2,0 point fra baseline til uge 64. Der er ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel for denne måleenhed.

Vurdering af data for RGI-C

Per definition er RGI-C scoren for begge grupper 0 ved baseline, jf. ovenstående forklaring. Efter 64 uger var gennemsnitsscoren (SD) steget i begge grupper til henholdsvis 2,1 (0,07) i burosumabgruppen og 1,0 (0,14) i kontrolgruppen. Disse ændringer indikerer en bedring af rakitis, idet +1 angiver minimal opheling, mens +2 angiver en væsentlig opheling. Den største ændring blev fundet i burosumabgruppen, og den absolutte forskel mellem de to behandlinger var 1,1 (0,7; 1,3).

Den relative effektforskel blev opgjort ved andelen af patienter, som opnåede en ændring af RGI-C-scoren på 2,0 efter 64 ugers behandling. I burosumabgruppen opnåede 86,2 % af patienter dette mål, mens det tilsvarende tal i kontrolgruppen var 18,8 % (relativ risiko, RR: 4,60 (2,20; 9,60)).

Baseret på den absolutte effektforskel har burosumab foreløbigt **ingen dokumenteret merværdi** på effektmålet RGI-C, da den mindste klinisk relevante forskel ikke er opnået (baseret på konfidensintervallet for den absolutte effektforskel og den justerede mindste klinisk relevante forskel).

Baseret på den relative effektforskel har burosumab foreløbigt en **stor merværdi** vedr. RGI-C.

Samlet vurdering for effektmålet Radiologisk opheling af rakitis

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at burosumab har en **stor merværdi** vedr. radiologisk opheling af rakitis (lav evidenskvalitet).

For den gennemsnitlige RSS-score sås en forskel mellem grupperne (-1,2), som var betydeligt højere, end den fagudvalget havde defineret som den mindste klinisk relevante forskel (-0,5). For RGI-C var der ikke samme overbevisende forskel på den gennemsnitlige forskel mellem grupperne, da forskellen på 1,1 var mindre end den definerede mindste klinisk relevante forskel på 2,0. Fagudvalget bemærker dog, at der, når det gælder det enkelte individ, var betydelige forskelle i antallet af patienter, som opnåede en forbedring 2,0 point, svarende til en væsentlig bedring af deres tilstand. Ved behandling med burosumab opnåede hovedparten (mere end 4 ud af 5) af patienterne denne klinisk betydende bedring på RGI-C, mens det var mindre end 1 ud af 5 patienter i kontrolgruppen. Den gennemsnitlige ændring for kontrolgruppen var 1,0 point efter 64 uger, hvilket må indikere, at der også er en andel af patienter, hvor der ikke ses nogen radiologisk bedring af deres tilstand. Den relative effektforskel for RGI-C scoren viste en markant behandlingseffekt ved burosumab (stor merværdi), RR: 4,60 (2,20; 9,60).

Bivirkninger (kritisk)

Bivirkninger kan have betydning for den enkelte patients livskvalitet og kan føre til ophør af behandling. Fagudvalget er bekendt med, at nuværende standardbehandling for en del patienter er behæftet med både ikkealvorlige, men dog generende bivirkninger samt potentielt alvorlige bivirkninger, jf. afsnittet *Nuværende behandling*. Da både standardbehandlingen og burosumab forventes at skulle gives kontinuerligt gennem mange år, er bivirkninger inkluderet som et kritisk effektmål. Fagudvalget ønsker bivirkninger opgjort som andel af patienter, der oplever ≥ 1 bivirkning, og en forskel mellem grupperne på 5 %-point anses som klinisk relevant.

Vurdering af data for andel patienter der oplever en eller flere bivirkninger

I burosumabgruppen oplevede 59 % af patienterne bivirkninger, mens det tilsvarende tal i kontrolgruppen var 22 %. Baseret på disse tal var der den absolutte forskel 37 %-point (14; 60).

Den relative effektforskel er opgjort som en relativ risiko, RR: 2,67 (1,30; 5,52).

Baseret på den absolutte effektforskel har burosumab foreløbigt en **negativ værdi** vedr. andel, der oplever bivirkninger, da den mindste klinisk relevante forskel er overskredet (baseret på konfidensintervallet for den absolutte effektforskel og den justerede mindste klinisk relevante forskel).

Baseret på den relative effektforskel har burosumab foreløbigt en **negativ værdi** vedr. andel, der oplever bivirkninger.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyper

Som supplement til den ovenstående kvantitative vurdering af bivirkninger har fagudvalget ønsket at beskrive forskelle i bivirkningsprofilerne for burosumab og standardbehandlingen. Ansøger har i den endelige ansøgning inkluderet en oversigt over de 20 hyppigste uønskede hændelser (adverse events) for både burosumab og standardbehandlingen. Denne oversigt samt fase 3-publikationen [6] er inddraget i fagudvalgets gennemgang.

Overordnet bemærker fagudvalget, at der ikke var alvorlige bivirkninger eller dødsfald i hverken burosumab- eller kontrolarmen. Dernæst var de fleste bivirkninger af mild (til moderat) sværhedsgrad og ophørte indenfor få dage. Der blev ikke observeret hyperfosfatæmi i nogen af behandlingsarmene.

Forskellen i andelen af patienter, som oplever bivirkninger mellem studiets arme, kan i høj grad tilskrives allergiske reaktioner relateret til den subkutane administration af burosumab, som er et biologisk lægemiddel: Erythem på injektionsstedet forekom hos 24 % vs. 0 %, reaktion på injektionsstedet hos 24 % vs. 0 %, pruritus på injektionsstedet hos 10 % vs. 0 %, hævelse på injektionsstedet hos 10 % vs. 0 %, udslæt på injektionsstedet hos 10 % vs. 0 %.

I begge arme forekommer hændelser, som er relateret til XLH, med sammenlignelig frekvens. Ligeledes er der mange infektiøse symptomer, som er forventelige i en population af børn mellem 1 og 12 år, såsom øvre luftvejsinfektion, influenza, kvalme, smerter i svælg, stoppet næse m.m.

Fagudvalget hæfter sig ved, at tandproblemer er væsentligt hyppigere i burosumabarmen end i kontrolarmen (tandbylder: 28 % vs. 9 %, caries i tænderne: 31 % vs. 6 %). Tandproblemer er en kendt klinisk manifestation ved XLH, men det er bemærkelsesværdigt, at tandproblemer forekommer med denne hyppighed i burosumabarmen. Dette kan tilskrives tilfældighed, da den undersøgte population er lille, at armene i studiet ikke som udgangspunkt var velafbalancerede i forhold til tandproblemer (der er ikke stratificeret for dette), eller at tandproblemer er en bivirkning forårsaget af burosumab.

Patientgrundlaget er lille og opfølgningstiden utilstrækkelig til at identificere bivirkninger, som er mindre hyppige og/eller fremkommer efter længere tids behandling, herunder eksempelvis nefrokalcinose (se også diskussionen af langtidsbivirkninger under ”andre overvejelser”).

Prækliniske fund

Fagudvalget bemærker, jf. EMAs *public assessment report* for burosumab [1], at der i de prækliniske toksikologiske forsøg med burosumab er fundet ektopisk mineralisering, herunder nefrokalcinose og arterielle forkalkninger. I overensstemmelse med dette specificerer produktresuméet for burosumab [12], at patienter i behandling med burosumab bør monitoreres løbende, sådan at fastende serumfosfat er i den nedre del af referenceintervallet for aldersgruppen for at nedsætte risikoen for ektopisk mineralisering.

Ved forhøjet serumfosfat kan kalk og fosfat udfældes i nyrene og medføre udvikling af nefrokalcinose. Standardbehandlingen omfatter betydelige fosfattilskud og medfører en øget forekomst af nefrokalcinose [13]. Overdosering af fosfat fremmer udskillelsen af parathyroideahormon fra biskjoldbruskkirtlerne både direkte og indirekte på baggrund af lavt niveau af kalk (som falder på grund af udfældning) og nedsat udtryk af D-vitaminreceptorer på disse kirtler og dermed tab af hæmningen af udskillelsen af parathyroideahormon. Parathyroideahormon udgør en central faktor i kroppens regulering af kalk i blodet. Vedvarende forhøjet niveau af parathyroideahormon som følge af eksempelvis for højt niveau af fosfat i blodet kan give anledning til udvikling af benigne tumorer i biskjoldbruskkirtlerne. Det giver anledning til høj udskillelse af hormonet og dermed også højt kalkniveau i blodet. Sidstnævnte vil øge risikoen for nyresten og nefrokalcinose samt medføre afkalkning af skelettet. Forhøjet niveau af parathyroideahormon og kalk medfører behov for regulering af standardbehandlingen og undertiden tillæg af yderligere medicin i form af cinacalcet eller operation.

Da burosumab virker ved at fremme reabsorptionen af fosfat fra nyrene forventer fagudvalget, at risikoen for nefrokalcinose mindskes ved brug af burosumab fremfor standardbehandlingen. Der blev i fase 3-forsøget ikke fundet ektopisk mineralisering, *de novo* nefrokalcinose eller forværring af eksisterende tilfælde af nefrokalcinose. Desuden har burosumab ikke givet anledning til udvikling af forhøjet niveau af fosfat i blodet, ændringer i niveauet af parathyroideahormon eller kalkniveauet i blodet i kliniske studier hos børn. Det er derfor forventningen, at risikoen for udvikling af tumorer i biskjoldbruskkirtlerne vil reduceres af burosumab.

Samlet vurdering for effektmålet bivirkninger

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at burosumab har en **negativ værdi** vedr. bivirkninger (lav evidenskvalitet), da der overordnet set er registreret flere bivirkninger ved burosumab sammenlignet med standardbehandlingen.

Fagudvalget bemærker imidlertid, at forskellen i høj grad skyldes, at der forekommer mange reaktioner ved injektionsstedet, hvilket er forventeligt, idet burosumab indgives subkutan og er et biologisk lægemiddel. Fagudvalget har inkluderet ”bivirkninger” som et kritisk effektmål, da alvorlige og/eller uacceptable bivirkninger ikke kan accepteres hos børn, der skal gennemgå en længerevarende behandling. Dette er der ikke observeret i studiet, og fagudvalget bemærker, at ingen patienter ophørte med behandling grundet uønskede hændelser.

Fagudvalget ønsker at fremhæve, at det er en bekymring, at der blev observeret flere tandproblemer i burosumabgruppen. Det bør også bemærkes, at patientgrundlaget er lille og opfølgningstiden utilstrækkelig til at identificere bivirkninger, som er mindre hyppige og/eller fremkommer efter længere tids behandling.

Biokemisk opheling af raktitis (vigtig)

Fagudvalget vurderer, at måling af serumniveau af basisk fosfatase er den mest relevante biomarkør for opheling af raktitis og behandlingsrespons ved behandling af XLH. Det skyldes, at niveauet af basisk fosfatase er højere ved radiologisk verificeret raktitis hos børn og ligger uden for det aldersspecifikke normalområde [14]. Basisk fosfatase er en markør for osteoblastaktiviteten. Et fald i serumniveauet af basisk fosfatase betragtes som et surrogatmål for heling af knogler, da markøren er associeret med aktiv raktitis [2].

Niveauet af basisk fosfatase i serum falder med den nuværende standardbehandling, hvor nær-normalisering og normalisering ofte ses [15]. Fagudvalget forventer derfor, at serum basisk fosfatase normaliseres under normalisering af FGF-23-niveauet og siden vitamin D-metabolismen.

Måling af basisk fosfatase bruges sammen med andre biokemiske markører rutinemæssigt i klinikken til at monitorere XLH-patienter og herunder effekten af behandlingen. Derfor ønskes målingen som et supplement til de radiologiske metoder (RSS og RGI-C) til vurdering af opheling af raktitis. Hvor RSS og RGI-C anvendes til direkte monitorering af ophelingen af raktitis, anvendes serum basisk fosfatase som et surrogat for opheling af raktitis, og effektmålet tillægges derfor en vigtig fremfor kritisk værdi for fagudvalgets vurdering af burosumab.

Fagudvalget ønsker serumniveau af basisk fosfatase opgjort som andelen af patienter, der opnår normalisering af basisk fosfatase opgjort ved uge 64. Erfaring fra klinikken er, at for særligt de milde tilfælde af XLH (RSS 0,5-1,0) er det med gældende standardbehandling allerede muligt at opnå en normalisering af serum basisk fosfatase. Fagudvalget vurderer derfor, at en forskel på 33 %-point i andelen af patienter, der opnår normalisering af serum-basisk fosfatase, er en klinisk relevant forskel.

Da normalværdier af serum-basisk fosfatase for den raske referencepopulation hos børn er afhængig af alder og køn samt den valgte analysemetode foretrækker fagudvalget, at serumniveau for basisk fosfatase opgøres som z-scorer fremfor de absolutte værdier [14]. Ved anvendelse af z-scorer tages der dermed højde for variationen i patienternes serumniveau, som varierer med alderen.

Vurdering af data for biokemisk opheling af raktitis

Der findes ikke publicerede peer-reviewede data for andelen af patienter, som opnår normalisering af serum-basisk fosfatase. I stedet er der publiceret data for den gennemsnitlige serum basisk fosfataseværdi for begge behandlingsarme ved baseline, 16, 24, 40, 52 og 64 uger. Der ses stabilt fald fra baseline frem til uge 64 (-33

% for burosumab vs. -5 % for standardbehandlingen), hvorved den gennemsnitlige serum basisk fosfatase i burosumabarmen bringes indenfor normalområdet, mens det tilsvarende ikke ses i armen, som modtog standardbehandling.

Da de tilgængelige data er anderledes opgjort end specificeret i protokollen, mangler fagudvalget præspecificerede kriterier for tildeling af foreløbig merværdi både på den absolutte og relative skala. Derfor tildeles kategorien **værdi kan ikke kategoriseres**.

Samlet vurdering for effektmålet biokemisk opheling af rakitis

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at burosumabs værdi principielt **ikke kan kategoriseres** vedr. biokemisk opheling af rakitis (meget lav evidens kvalitet), idet datagrundlaget ikke tillader dette. Dog viser de tilgængelige data en betydelig positiv effekt af behandling med burosumab sammenlignet med kontrolgruppen, da den gennemsnitlige værdi for serum basisk fosfatase efter 64 ugers behandling er normaliseret i burosumabgruppen, men ikke i kontrolgruppen.

Fagudvalget bemærker, at niveauet for serum basisk fosfatase fortsat var faldende til en middelværdi i den lave ende af normalområdet ved 64 ugers behandling. Det er uklart, om et hurtigt fald i serum basisk fosfatase eller et fald til værdier lavt eller under normalområdet er associeret med odontologiske bivirkninger, analogt med odontologiske manifestationer ved hypofosfatæmi (en sygdom med lavt serum basisk fosfatase). En fikseret dosis pr. kg kropsvægt bør måske afløses af en dosistitrering til et serum basisk fosfatase niveau i den øverste eller midterste del af normalområdet, indtil yderligere studier foreligger.

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet er et vigtigt effektmål i vurderingen af burosumab. Fagudvalget vurderer ikke, at effektmålet skal være kritisk, da der ikke er udviklet værktøjer, som er valideret til XLH, og da de radiologiske mål til gengæld er mere konkrete vurderinger af korrektioner af sygdommen.

XLH manifesterer sig ved en række symptomer, som direkte påvirker patientens livskvalitet. Således har et prospektivt studie blandt voksne med XLH og skeletale symptomer ledende til funktionelle handicap vist, at livskvaliteten blandt patienter med XLH var signifikant lavere end for patienter med aksial spondylarthritis. Denne sammenligning er relevant, da aksial spondylarthritis ligeledes er en kronisk sygdom karakteriseret ved funktionelle handicap samt nedsat livskvalitet [16].

Da burosumab desuden gives kontinuerligt, vil målinger af livskvalitet også kunne belyse, om eventuelle bivirkninger har betydende indflydelse på livskvaliteten.

Livskvalitet ønskes belyst ved hjælp af værktøjet ”Patient-Reported Outcomes Measurement Information System” (PROMIS). PROMIS er et klinisk værktøj til vurdering af livskvalitet på baggrund af selvrapporterede og pårønderrapporterede målinger [17]. PROMIS består af forskellige domæner, som alle belyser sygdomsrelateret fysisk, mentalt og socialt velbefindende. Selvrapportering anvendes til børn mellem 8 og 17 år, mens pårønderrapportering anvendes hos børn mellem 5 og 17 år. Det vurderes, at det er relevant at vurdere patienternes livskvalitet ud fra domænerne ”pain interference”, ”physical function mobility” og ”fatigue”.

Der er i PROMIS ikke fastsat en værdi for mindste klinisk relevante ændring for patienter med XLH. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 0,5 standardafvigelse mellem burosumab og standardbehandlingen vil være klinisk relevant, da det peger i retning af at have relevans som mindste klinisk relevante forskel på helbredsrelateret livskvalitet på tværs af adskillige sygdomme [18]. Den mindste klinisk relevante forskel udregnes således ved brug af SD for hele studiepopulationen ved baseline for hvert domæne.

Vurdering af data for livskvalitet

Der findes ikke publicerede peer-reviewede data for livskvalitet, og den foreløbige værdi af burosumab kan derfor **ikke kategoriseres** for dette effektmål.

Samlet vurdering for effektmålet livskvalitet

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at burosumabs **værdi ikke kan kategoriseres** vedr. livskvalitet.

Motorisk funktion

Motorisk funktion vurderes i forhold til den aktuelle population at være centralt for patienternes generelle funktionsniveau og livskvalitet og er derfor valgt som vigtigt effektmål. Fagudvalget ønsker motorisk funktion vurderet ved 6-minutters gangtest (6MWT), idet nedsat gangfunktion hyppigt observeres ved XLH.

6-minutters gangtest (6MWT):

6MWT er en simpel test, der vurderer patienternes funktionstilstand. Målet med testen er, at patienten skal gå så langt som muligt på 6 minutter uden at løbe. Testen er valideret til brug hos børn fra omkring 5-års alderen [19]. 6MWT anvendes ikke rutinemæssigt i dansk klinisk praksis til patienter med XLH.

Da gangfunktionen er alders- og kønsafhængig, ønsker fagudvalget gangfunktionen opgjort som % af forventet normal gangdistance (*percentage of predicted distance*). Ikke alle patienter forventes at have nedsat gangfunktion, og fagudvalget finder det derfor ikke relevant at vurdere behandlingseffekten i gruppen af patienter, som har normal eller nærnormal gangfunktion ved baseline (højere end 80 % af den forventede normale gangfunktion).

For subgruppen med baseline gangfunktion på 80 % af forventet normal gangfunktion eller derunder ønsker fagudvalget en opgørelse af ændringen fra baseline til uge 64 i observeret % af forventet normal gangdistance (målt ved 6MWT). Fagudvalget har fastsat den mindste klinisk relevante forskel til en forskel på 10 %-point i gennemsnitlig ændring fra baseline i % af forventet normal gangdistance. Denne grænse er sat ud fra en betragtning af, at opheling af rakitis samt medfølgende gavnlige effekter på led og heraf forbedret gangfunktion vil indtræde over længere tid. Det er fagudvalgets holdning, at en fuldstændig normalisering af gangfunktionen er mest relevant for patienten. Der forventes dog kun en mindre ændring indenfor den valgte tidsperiode på 64 uger, og den mindste klinisk relevante forskel er sat herefter. Fagudvalget bemærker også, at mindre forbedringer end normalisering kan være klinisk relevant – ikke mindst for de børn, hvor sygdommen er mest udtalt.

Konkret svarer en ændring på 10 % eksempelvis til en gennemsnitlig gevinst i gangdistance på 58 m for en dreng i aldersgruppen 6-8 år, hvor den forventede normale gangdistance gennemsnitligt er 577 ± 56 m. For en dreng i aldersgruppen 9-11 år er gevinsten gennemsnitligt 68 m, idet den forventede normale gangdistance gennemsnitligt er 672 ± 62 m [20].

For at fastlægge den relative effektforskel ønskes desuden en opgørelse af andelen af patienter, som opnår en forbedring på 10 %-point i % af forventet normal gangdistance.

Vurdering af data for motorisk funktion

Der findes ikke publicerede peer-reviewede data for subpopulationen af patienter, som ved baseline har en gangfunktion på 80 % af forventet normal gangfunktion eller derunder. I stedet er der publiceret data for den samlede population. Ved baseline er gangfunktion for burosumabgruppen 65 % af den forventede gangdistance, mens det tilsvarende tal for kontrolgruppen er 76 %. Efter 64 uger forbedres gangdistancen

med 9 % i burosumabgruppen og med 2 % i kontrolgruppen. Differencen er 7 %-point (0,01; 14,52). Disse data viser, at der er en positiv effekt af burosumab på gangdistancen sammenlignet med standardbehandlingen. Fagudvalget bemærker, at udgangspunktet for de to gruppers funktionsniveau er forskelligt, idet burosumabgruppen er dårligere gående (65 % vs. 76 % af den forventede gangdistance). Effektforskellen er derfor muligvis overestimeret, da fagudvalget forventer at se størst effekt af behandling i de dårligst gående. Det skal også bemærkes, at opgørelsen inkluderer patienter, som ikke har nedsat gangfunktion eller mindre nedsat gangfunktion. Dette taler for, at de observerede effekter ikke er fuldt repræsentative for de dårligere gående patienter, da der kun forventes lille eller ingen effekt på gangdistancen i de bedst gående.

Da de tilgængelige data er anderledes opgjort end specificeret i protokollen, mangler fagudvalget præspecificerede kriterier for tildeling af foreløbig merværdi både på den absolutte og relative skala. Derfor tildeles kategorien **værdi kan ikke kategoriseres**.

Samlet vurdering for effektmålet motorisk funktion

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at burosumabs værdi principielt **ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet motorisk funktion (meget lav evidens kvalitet), idet datagrundlaget ikke tillader dette. Dog viser de tilgængelige data en positiv effekt af behandling med burosumab sammenlignet med kontrolgruppen, da den gennemsnitlige forventede gangdistance forbedres mest i burosumabgruppen efter 64 ugers behandling (9 % versus 2 %).

Som angivet ovenfor er der en række forhold, som gør, at data skal tolkes med varsomhed. Fagudvalget tilføjer, at der generelt også er stor usikkerhed forbundet med gangtests til børn, da bl.a. dagsform, motivation og humør kan spille ind på den enkelte præstation. Forebyggelse af udvikling af eller reduktion i deformiteter kan have gunstig effekt på motorisk funktion, hvilket de præsenterede data indikerer, men det skønnes at kræve længere tids behandling for afklaring af effekt på 6MWT.

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

10 Andre overvejelser

Langtidsbivirkninger og følgevirkninger til seponering af behandling

Fagudvalget bemærker, at burosumab kun er indiceret til børn og unge med skeletvækst. Burosumab bør således seponeres, når væksten stopper. Behandlingen med burosumab kan for den enkelte patient strække sig over mange år. I relation til dette har fagudvalget ønsket, at ansøger bidrager med information omkring følgende opmærksomhedspunkter:

Hvilke langtidsbivirkninger er observeret ved anvendelse af burosumab?

I den endelige ansøgning redegør ansøger for langtidsbivirkninger ved at inddrage observationer fra CL201-studiet, som er et fase II-studie med 52 børn i alderen 5-12 år. Opfølgningstiden er 3 år. Efter 3 års behandling er der ikke observeret signifikante sikkerhedsbetyrninger og ej heller en negativ indvirkning på fosfat-calcium-metabolismen. Bivirkninger i form af hyperfosfatæmi eller klinisk betydende ændringer i serum eller urin calcium, serum intakt parathyroideahormon blev ikke observeret. Stigning i *renal ultrasound*

nephrocalcinosis score blev observeret igennem studiet, men der var ingen stigning i calciumudskillelsen, og der var ingen ændring i nyrefunktionen målt ved den estimerede glomerulære filtrationshastighed.

Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) var sjældne og kun rapporteret for én deltager.

Fagudvalget bemærker til dette, at de præsenterede data ikke giver grund til umiddelbar bekymring. Det bemærkes, at det nuværende datagrundlag ikke er tilstrækkeligt til at identificere eventuel organskade og arteriel forkalkning, som formodes at udvikles over mere end 3 år. Risikoen for nefrocalcinose har bevågenhed, idet denne vil kunne påvirke nyrefunktionen, men det noteres, at der ikke er nogen sikker overensstemmelse mellem graden af nefrocalcinose og nyrefunktionen ved XLH. Lavt serum basisk fosfatase bør formentligt undgås med en dosistitrering efter serum basisk fosfatase i stedet for en fikseret dosis pr. kg kropsvægt pga. usikkerheden om odontologiske bivirkninger.

Konsekvenserne af et vedvarende lavt niveau af serum FGF23 ved burosumabbehandling, herunder om der på sigt ses påvirkning af calcium-fosfat-homeostasen, er ikke kendt. Behandlingen justeres i henhold til fosfatniveauet, og overbehandling med burosumab vil teoretisk kunne medføre forhøjet fosfatniveau samt forhøjet vitamin D (1,25) og sekundært forhøjet niveau af kalk. Justering af behandlingen som anført i studiet synes dog at forhindre dette (såfremt overbehandling reelt er muligt).

Det bemærkes, at ansøger, i forbindelse med opnåelse af markedsføringstilladelse fra EMA, er blevet pålagt at udføre et fase 4-sikkerhedsstudie på børn samt et observationelt studie på børn og voksne med henblik på at karakterisere sikkerhedsprofilen for burosumab bedre (endelig rapport i 2028 for begge studier).

Er der observeret øget forekomst af knoglebrud eller biokemiske forstyrrelser efter seponering af burosumab?

Ansøger oplyser, at der ikke foreligger data på patienter, som afbryder behandlingen (undtagen fra et 28 dages follow up). Derfor det ikke muligt at finde data eller informationer på symptomer eller frakturer efter seponering af burosumab. Alle 11 patienter i CL201-studiet, som har lukkede epifyselinjer er fortsat på behandling.

Fagudvalget bemærker, at behandlingen ifølge indikationen for burosumab skal ophøre, når patienten ikke længere har skeletvækst. Da der ikke er erfaring med seponering af burosumab, opfordres der til observation, herunder monitorering af fosfatniveauet.

Effekt af burosumab baseret på sværhedsgraden af rakitis

Fagudvalget har, på baggrund af data fra fase 2-studie [8], noteret sig, at effekten af burosumab, målt ved hjælp af RSS, synes større i gruppen af patienter med en baseline RSS-score > 1,5 (sværere grad af rakitis) end i gruppen af patienter med baseline RSS-score < 1,5 (mildere grad af rakitis). For at belyse dette nærmere har fagudvalget ønsket, at ansøger bidrager med RSS, RGI-C og serum-basisk fosfatasedata målt efter 64 ugers behandling for de to specificerede subpopulationer.

Ansøger har ikke haft mulighed for at belyse dette yderligere, da inklusion i CL301-studiet forudsatte en RSS-score på mindst 2,0.

Fagudvalget tager ansøgers oplysninger om fravær af data til efterretning. Det er på det nuværende datagrundlag ikke muligt at udtale sig om, hvorvidt størrelsen af de observerede effekter i den undersøgte population (RSS-score minimum 2) og dermed lægemidlets værdi kan overføres til patienter med mildere sygdomssværhedsgrad (RSS-score < 2), idet der mangler komparativ evidens for denne gruppe. Fagudvalget anbefaler derfor kun opstart af behandling med burosumab til patienter med RSS-score på minimum 2.

Aldersgrupper

Fagudvalget har noteret sig, at burosumab er godkendt af EMA på baggrund af fase 2-studier, som kun inkluderer patienter mellem 1-12 år. Da burosumab imidlertid er godkendt til brug i børn og unge med skeletvækst, må det formodes, at en del af patientgruppen er ældre end 12 år. Fagudvalget har ønsket, at ansøger bidrager med et indblik i det datagrundlag, som ligger til grund for, at godkendelsen også gælder populationen over 12 år.

Ansøger oplyser, at der på nuværende tidspunkt ikke er kliniske studier eller interimopgørelser på netop denne aldersgruppe. På tidspunktet for godkendelsen af burosumab var 9 patienter over 14 år. De 9 patienter stammede fra fase II-studiet CL201. På inklusionstidspunktet var de i den øvre ende af aldersintervallet (dvs. tæt på 12 år). De 9 patienter fortsatte i forlængelsesstudiet CL201, hvor alle 9 indgår i analyserne ved uge 160. Disse analyser er endnu ikke publiceret. Fagudvalget kommenterer hertil, at det på det nuværende datagrundlag principielt ikke er muligt at vurdere, om størrelsen af de observerede effekter i den undersøgte population og dermed lægemidlets værdi kan overføres til patienter over 12 år, idet der mangler komparativ evidens for denne gruppe. Der synes dog ikke at være noget rationale, som tilsiger, at effekten ikke skulle kunne overføres, set i lyset af at burosumab kun er indiceret til patienter, som fortsat har skeletvækst.

Opstart og seponering af behandling med burosumab

Fagudvalget bemærker, at mange børn i dag diagnosticeres tidligt i familier, hvor sygdommen allerede er kendt. Spædbørn diagnosticeret med XLH, før udvikling af rakitis, behandles med standardbehandlingen for at forhindre udvikling af rakitis [21]. Behandling initieres ved påvisning af forhøjet niveau af basisk fosfatase og nedsat reabsorption af fosfat i urinen. I relation til dette er det vigtigt at bemærke, at behandling med burosumab ikke er indiceret, førend der foreligger radiologisk evidens for rakitis². Ligeledes foreligger der kun komparativ evidens for effekt af burosumab for patienter med en RSS-score på minimum 2, hvorfor fagudvalget kun anbefaler opstart af behandling med burosumab til patienter med RSS-score på minimum 2 (vurderet ved røntgenundersøgelse af håndled og knæled).

Burosumab er indiceret til brug hos børn og unge, der endnu ikke er udvokset. Behandlingen med burosumab er derfor indiceret så længe, der er åbentstående epifyseskiver. Det anbefales, at klinisk kontrol af patienter i behandling med burosumab omfatter årlig radiologisk undersøgelse af håndled og knæled. Behandlingen skal stoppes, når epifyseskiverne er lukket og højdevæksten dermed ophørt.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at burosumab samlet set tilbyder en **merværdi**, men at størrelsen af denne er **ukendt**, da datagrundlaget ikke har tilladt en formel kategorisering af flere af effektmålene. Dog vurderer fagudvalget, at merværdien er moderat til stor sammenlignet med standardbehandlingen til behandling af X-bundet hypofosfatæmi hos børn og unge med skeletvækst. Evidensens samlede kvalitet er vurderet lav. I vurderingen lægges der vægt på, at der ses en positiv effekt på opheling af rakitis (vurderet radiologisk og biokemisk), at bivirkningsprofilen for burosumab er acceptabel, samt at gangfunktionen bedres.

² Følgende radiologiske forandringer ses typisk ved rakitis (herunder arvelige former): Breddeøgede metafysen, som er kopformede og har en flosset afgrænsning til vækstzonen, der er breddeøget; buede lange knogler, pseudofrakturer og grove trabekler [22].

I vurderingen er radiologisk opheling af raktitis et kritisk effektmål, og det er tillagt stor vægt, idet data her indikerer en betydelig sygdomsmodificerende virkning ved burosumab, hvorfor effektmålet er blevet tildelt en stor merværdi. En analyse af data fra et burosumab fase 2-studie inkluderende patienter i aldersgruppen 5-12 år [8] har vist, at RSS-sværhedsgraden ($> 1,5$ vs. $< 1,5$) kan relateres til sværhedsgraden af de kliniske manifestationer af XLH. Således var højere RSS-score ($>1,5$) associeret med højere grad af nedsat gangfunktion (målt ved 6MWT), en mere udtalt grad af væksthæmning samt lavere livskvalitet. Ligeledes fandt man, at RSS-scoren var sensitiv overfor ændringer i raktitis-sværhedsgraden målt ved serum basisk fosfatase og RGI-C totalscoren.

Den radiologiske opheling af raktitis understøttes af data for biokemisk opheling af raktitis målt ved serum basisk fosfatase (vigtigt effektmål), hvor der ses en positiv effekt af behandling med burosumab sammenlignet med kontrolgruppen, da den gennemsnitlige værdi for serum basisk fosfatase efter 64 ugers behandling er normaliseret i burosumabgruppen, men ikke i kontrolgruppen. Måling af serum basisk fosfatase anvendes rutinemæssigt i den kliniske praksis og er en pålidelig markør, idet niveauet af basisk fosfatase er højere ved radiologisk verificeret raktitis hos børn og ligger uden for det aldersspecifikke normalområde [14]. Et fald i serumniveauet af basisk fosfatase betragtes som et surrogatmål for heling af knogler, da serum basisk fosfatase er associeret med aktiv raktitis [2].

Fagudvalget har tildelt en negativ klinisk værdi til det kritiske effektmål "bivirkninger", da der forekommer flere bivirkninger ved burosumab sammenholdt med standardbehandlingen. En gennemgang af de rapporterede bivirkninger viser imidlertid, at der primært er tale om reaktioner ved injektionsstedet eller 'gængse' bivirkninger som ses ved antistofbehandling. Burosumabbehandling har ikke givet anledning til udvikling af forhøjet niveau af fosfat, ændringer i niveauet af parathyroideahormon eller kalkniveauet i blodet. Foruden en tendens til tandproblemer, som vil kræve løbende opfølgning, er der ikke observeret bekymrende og/eller alvorlige bivirkninger ved behandling med burosumab, hvilket er en forudsætning for, at burosumab kan tilbydes til børn, der skal gennemgå en længerevarende behandling. Fagudvalget har dog, grundet den lille studiepopulation og forholdsvis korte opfølgningstid på 64 uger, det forbehold, at det ikke er muligt at identificere mindre hyppige bivirkninger og langtidbivirkninger. Af samme årsag er ansøger, i forbindelse med opnåelse af markedsføringstilladelse fra EMA, blevet pålagt at udføre et fase 4-sikkerhedsstudie i børn samt et observationelt studie i børn og voksne med henblik på at karakterisere sikkerhedsprofilen for burosumab bedre (endelig rapport i 2028 for begge studier).

Data for gangfunktionen viser en positiv effekt af behandling med burosumab sammenlignet med kontrolgruppen, da den gennemsnitlige forventede gangdistance forbedres mest i burosumabgruppen efter 64 ugers behandling (9 % versus 2 %). Fagudvalget bemærker, at der generelt er stor usikkerhed forbundet med gangtests til børn, da bl.a. dagsform, motivation og humør kan spille ind på den enkelte præstation. Forebyggelse af udvikling af eller reduktion i deformiteter kunne have gunstig effekt på motorisk funktion, hvilket de præsenterede data indikerer, men det skønnes at kræve længere tids behandling for afklaring af effekt på 6MWT.

Fagudvalget bemærker, at baseret på indikationen for burosumab skal behandlingen med burosumab ophøre, når patienten er udvokset. Det anbefales, at klinisk kontrol af patienter i behandling med burosumab omfatter årlig radiologisk undersøgelse af håndled og knæled. Behandlingen skal stoppes, når epifyseskiverne er lukket, og højdevæksten dermed ophørt. Ved seponering forventes det, at patienten atter vil udvikle fosfatmangel og nedsat mineralisering af skelettet, og opstart af standardbehandling (peroralt fosfat og alfacalcidol) vil derfor kunne blive relevant. Hvis behandlingsophør sker efter endt højdevækst, venter fagudvalget ikke, at legemshøjden bliver påvirket af behandlingsophøret. Tilsvarende forventes det, at tidlig behandling muligvis vil kunne have blivende gavnlige effekter på tænder og graden af deformitet af

ekstremiteter og dermed også mindre risiko for ledsygdom, behov for korrigerende kirurgi mv. i voksenalderen. Det sidste vil observationelle undersøgelser sandsynligvis kunne afklare senere.

Ved anvendelse af standardbehandling er kompliance ofte en væsentlig problematik, idet fosfat skal administreres peroralt 4-6 gange i døgnet for at opretholde en tilfredsstillende serumkoncentration. Dette betyder bl.a., at behandlingen skal administreres i løbet af natten, hvilket er udfordrende ved behandling af børn og unge, foruden at behandlingen er forbundet med gastrointestinale gener. Det er velkendt, at specielt ældre børn og teenagere i perioder ikke ønsker behandling. Der er også en række restriktioner i forhold til kost ved den konventionelle behandling, som kan give udfordringer i patienternes dagligdag. Disse udfordringer resulterer ofte i dårlig compliance og i en suboptimal behandlingseffekt. Fagudvalget fremhæver det fordelagtige i, at burosumab kun skal administreres hver 2. uge og forventer en højere grad af adhærens til behandlingen med burosumab.

Fagudvalget har noteret sig, at studiet, som ligger til grund for vurderingen af burosumabs værdi, inkluderer patienter under 13 år med en RSS-score på minimum 2 ved baseline. Hvorvidt størrelsen af de observerede effekter og dermed lægemidlets værdi kan overføres til ældre patienter eller patienter med mildere sygdomssværhedsgrad er uvist, idet der mangler komparativ evidens for disse grupper. Medicinen forventes imidlertid at have samme effekt på rakis hos børn ældre end 12 år, hvis de fortsat er i vækst. Fagudvalget anbefaler derfor, at medicinen også kan gives til børn med XLH, som er ældre end 12 år. Fagudvalget bemærker, at det ikke kan udelukkes, at behandlingen er virksom også ved en RSS-score lavere end 2. Det anbefales dog på det nuværende datagrundlag kun at opstarte behandling med burosumab hos patienter med en RSS-score på minimum 2, hvilket svarer til kriteriet for inklusion i det kliniske fase 3-studie.

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at burosumab giver merværdi af ukendt størrelse, som antages at være moderat til stor sammenlignet med standardbehandling (peroral fosfertilskud 4-6 gange dagligt og peroral alfacalcidol én gang om dagen) til behandling af XLH hos børn og unge med skeletvækst. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Medicinrådet tilslutter sig fagudvalgets vurdering af, at behandling med burosumab kun opstartes hos patienter med RSS-score på minimum 2, da der kun foreligger komparativ evidens for denne gruppe.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der er ingen RADS- eller Medicinrådsbehandlingsvejledninger inden for området.

14 Referencer

1. European Medicines Agency. European Public Assessment report Crysvida [internet]. Bd. 44. 2018. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004275/WC500245539.pdf
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*. 2011;26(7):1381–8.
3. Thakker R V. Genetics of bone biology and skeletal disease. Academic Press; 2018. 761-782 sider.
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*. 2009;160(3):491–7.
5. Imel EA, Carpenter TO. A practical clinical approach to paediatric phosphate disorders. I: Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents: Second Edition. 2015. s. 134–61.
6. Erik A Imel, Francis H Glorieux, Michael P Whyte, Craig F Munns, Leanne M Ward, Ola Nilsson, Jill H Simmons, Raja Padidela, Noriyuki Namba, Hae Il Cheong, Pisit Pitukcheewanont, Etienne Sochett, Wolfgang Högler, Koji Muroya, Hiroyuki Tanaka, Gary S Gottes AAP. Burosumab versus continuation of conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;6736(19):1–12.
7. Thacher, T. Fischer, PR. Pettifor, JM. Lawson, JO. Manaster, BJ. Reading J. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr* [internet]. 2000;46(3):132–9. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/tropej/article-lookup/doi/10.1093/tropej/46.3.132>
8. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högler W, Linglart A, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(21):1987–98. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714641>
9. Chatterjee D, Gupta V, Sharma V, Sinha B, Samanta S. A reliable and cost effective approach for radiographic monitoring in nutritional rickets. *Br J Radiol*. 2014;87(1036):1–6.
10. Thacher TD, Fischer PR, Singh RJ, Roizen J, Levine MA. CYP2R1 mutations impair generation of 25-hydroxyvitamin D and cause an atypical form of vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(7):E1005–13.
11. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, et al. Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia. *N Engl J Med* [internet]. 2012 [citeret 5. oktober 2018];366(10):904–13. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1106173>
12. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé Crysvida. :1–33. Tilgængelig fra: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx_139003_da.pdf
13. Kooh SW, Binet A, Daneman A. Nephrocalcinosis in X-linked hypophosphataemic rickets: its relationship to treatment, kidney function, and growth. *Clin Invest Med* [internet]. 1994;17(2):123–30. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8004848>
14. Turan S, Topcu B, Gökçe İ, Güran T, Atay Z, Omar A, et al. Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatase z-scores in different types of rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [internet]. 2011 [citeret 11. oktober 2018];3(1):7–11. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21448327>
15. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al.

Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* [internet]. 2014;3(1):R13–30. Tilgængelig fra:
<http://www.endocrineconnections.com/cgi/doi/10.1530/EC-13-0103>

16. Che H, Roux C, Etcheto A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart A, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):325–33.
17. Ader DN. Developing the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). *Med Care* [internet]. 2007 [citeret 5. oktober 2018];45(Suppl 1):S1–2. Tilgængelig fra:
<https://insights.ovid.com/crossref?an=00005650-200705001-00001>
18. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life. *Med Care* [internet]. 2003;41(5):582–92. Tilgængelig fra:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005650-200305000-00004>
19. Mylius CF, Paap D, Takken T. Reference value for the 6-minute walk test in children and adolescents: a systematic review. *Expert Rev Respir Med* [internet]. 2016 [citeret 5. oktober 2018];10(12):1335–52. Tilgængelig fra:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17476348.2016.1258305>
20. Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents. *J Pediatr* [internet]. 2007;150(4):395–399.e2. Tilgængelig fra:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347607000145>
21. Linglart A, Dvorak-Ewell M, Marshall A, Martin JS, Skrinar A. Impaired mobility and pain significantly impact the quality of life of children with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Int Conf Child Bone Heal*. 2015;P198.
22. Spranger, J W; Brill, P; Superti-Furga, A; Unger, S; Nishimura G. *Bone Dysplasias: An Atlas of Genetic Disorders of Sketetal Development* (3 ed.). 3. Oxford University Press; 2012.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende sjældne knoglemetaboliske sygdomme

Formand	Indstillet af
Morten Munk Frost Nielsen Afdelingslæge, klinisk lektor, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Peter Vestergaard Professor	Region Nordjylland
Torben Harsløf Afdelingslæge, ph.d.	Region Midtjylland
Henrik Thybo Christesen Professor, overlæge	Region Syddanmark
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Sjælland
Peter Schwarz Professor, overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
Anders Jørgen Schou Overlæge, ph.d., pædiatrisk endokrinolog	Dansk Pædiatrisk Selskab
Birthe Byskov Holm Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Tenna Toft Olesen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Gedske Thomsen (projekt- og metodeansvarlig) Jesper Skov Neergaard (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder) Jan Odgaard-Jensen (biostatistisk chefkonsulent)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. september 2019	Godkendt af Medicinrådet

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

Studiets risiko for bias er vurderet ved brug af tjeklisten Cochrane Risk of Bias tool (Cochrane handbook version 5.1 del 2.8 se <http://handbook-5-1.cochrane.org/>)

Studie: Imel et al., 2019

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patienterne randomiseres ved brug af et Interactive Web Response-system. Der er tale om en blokrandomisering med en blok størrelse på 4.
Allocation concealment	Low	Central web-baseret tilordning.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Radiologisk og biokemisk opheling af raktitis	Low	Ikkeblindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager. Det vurderes ikke at have indflydelse på vurdering af radiologisk opheling, som foretages af uafhængige personer. De uafhængige assessorer har ikke kendskab til patienternes identitet, behandling og behandlingsvarighed. Den biokemiske opheling af raktitis baseres på serumniveauet af basisk fosfatase og influeres dermed ikke af den manglende blinding.
Øvrige effektmål (Livskvalitet, Bivirkninger og motorisk funktion)	Unclear	Det kan ikke udelukkes, at patientens og personalets kendskab til behandlingsallokering kan påvirke udfaldet for effektmålene.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Radiologisk og biokemisk opheling af raktitis	Low	Ikkeblindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager. Det vurderes ikke at have indflydelse på vurdering af radiologisk opheling, som foretages af uafhængige personer. De uafhængige assessorer har ikke kendskab til patienternes identitet, behandling og behandlingsvarighed. Den biokemiske opheling af raktitis baseres på serumniveauet af basisk fosfatase og influeres dermed ikke af den manglende blinding.
Livskvalitet, Bivirkninger og motorisk funktion	Unclear	Det kan ikke udelukkes, at patientens og personalets kendskab til behandlingsallokering kan påvirke udfaldet for effektmålene.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.		
Bivirkninger, Radiologisk opheling af raktitis, biokemisk opheling af raktitis og livskvalitet	Low	Data analyseret på ITT- eller safety-populationerne. Alle randomiserede patienter fuldførte behandlingen.
Motorisk funktion	Unclear	Data analyseret for subgruppe. Det er usikkert, om randomisering er bibeholdt.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Protokol ikke tilgængelig. Resultater på alle effektmål er offentliggjort i publikationen eller anden kilde.

Other bias	Low	
Overall bias	Low	Samlet vurderes risiko for bias at være lav.

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af burosumab

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Burosumab	Conventional therapy	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Radiologisk ophealing af rakititis (follow up: 64 weeks; assessed with: Rickets Severity Score)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	29	32		MD 1.2 point lower (1.6 lower to 0.8 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	----	----	--	---	---------------	----------

Radiologisk ophealing af rakititis (follow up: 64 weeks; assessed with: Radiographic Global Impression of change (RGI-C))

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	29	32		MD 1.1 point higher (0.7 higher to 1.3 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	29 25/29 (86.2 %)	32 6/32 (18.8 %)	RR 4.6 (2.2 to 6.9)		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

Bivirkninger (follow up: 64 weeks; assessed with: Andel patienter der oplever en eller flere bivirkninger)

1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	not serious	none	17/29 (58.6 %)	7/32 (21.9 %)	RR 2.67 (1.30 to 5.52)	MD 37 %-point higher (14 higher to 60 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	----------------	---------------	------------------------	---	----------	----------

Biokemisk ophealing af rakititis (follow up: 64 weeks; assessed with: Gennemsnitlig ændring af serum basisk fosfatase)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	very serious ^{d, f}	not serious	none	29	32		MD 28 %-point higher (19 higher to 37 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	------------------------------	-------------	------	----	----	--	---	---------------	-----------

Motorisk funktion (follow up: 64 weeks; assessed with: Gennemsnitlig ændring i gangdistance malt med 6-minutters gangtest)

1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	serious ^f	serious ^b	none	13	20		MD 5 %-point higher (0.01 higher to 14.52 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	----	----	--	---	---------------	-----------

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio.

Forklaringer a. Estimerne er kun baseret på ét studie; b. Der er ikke overensstemmelse mellem kategoriseringen af den absolutte og den relative effekt; c. Der er tale om et ikkeblindet studie; d. Nedgradering sker, da der er tale om et surrogatmål; e. Der er stor usikkerhed omkring estimatet; f. Der anvendes andre data til belysning af effektmålet end det, som er ønsket i protokollen.