

Protokol for opstart, monitorering og indsamling af data ved behandling med burosumab.

Opstart

Indikation

Behandling kan gives til børn med hypofosfatæmisk rakitits i vækst, som er ældre end ét år. Forud for opstart af behandling skal foreligge:

- Diagnose understøttet af påvisning af mutation i *PHEX*.
- Thacher Rickets Severity Score (RSS) på 2 eller mere vurderet ved røntgenundersøgelse af knæ og håndled og åbentstående epifyselinjer. Røntgenundersøgelsen må maksimalt være 6 måneder gammel.
- For børn i pubertet: Væksthastighed minimum 3 cm/år og/eller knoglealder under 16 år (dreng); under 15 år (piger).
- Vurdering af nyrefunktion ved e-GFR. Behandling må ikke gives, hvis der er betydelig nedsættelse af nyrefunktionen (eGFR < 30).

Dosering

Tilskud med oral fosfat og vitamin D stoppes én uge inden opstart, og fosfatniveauet skal være under normalområdet (serum fasteværdi). Initial dosering af burosumab: 0,4 mg/kg legemsvægt s.c. hver anden uge.

Tilskud med fosfat og/eller aktiveret vitamin D er kontraindiceret ved samtidig burosumabbehandling.

Dosisjustering:

- Målet er s-fosfat i den nedre halvdel af normalområdet (alderskorrigeret) og normalisering af basisk fosfatase (BASP)
- Dosis øges ikke hyppigere end hver 4 uge
- Dosis kan reduceres med kortere interval eller pauseres efter behov, f.eks. ved udvikling af forhøjet niveau af fosfat

Dosisforøgelse

- Hvis s-fosfat er under normalområdet kan øges med 0,4 mg/kilo legemsvægt til maksimalt 2 mg/kg legemsvægt (maksimalt 90 mg)
- S-fosfat kontrolleres 4 uger efter dosisjustering

Dosisreduktion

- Ved s-fosfat højt i normalområdet reduceres dosis af behandlingen.
- Ved s-fosfat over normalområdet skal den næste dosis tilbageholdes og fastende s-fosfat revurderes indenfor 4 uger. Patienten skal have fastende s-fosfat.
- Under referenceintervallet for alder for at genstarte burosumab med ca. halvdelen af den tidligere dosis.
- Ved BASP i nedre fjerdedel af normalområdet vurderes mulighed for dosisreduktion.

Monitorering

Monitorering omfatter måling af s-fosfat, BASP, urinfosfat tubulær reabsorptionsratio; $1 - ((u\text{-fosfat} \times s\text{-creatinin}) / (s\text{-fosfat} \times u\text{-creatinin}))$ (normal ratio 0,85-0,98), vurdering af epifyseskiver i knæene og bivirkninger, herunder nefrocalcinose.

Variabler til anvendelse ved monitorering

Måling af faste s-fosfat og BASP:

- Før opstart af behandling (1 uges medicinfri)
- Hver 4. uge de første 3 måneder
- Herefter hver 3. måned (eller efter behov) og efter enhver dosisjustering

Øvrig biokemi

- Calcium, creatinin og PTH måles hvert halve år
- Spoturin fosfat og creatinin samtidigt med s-fosfat og creatinin hvert halve år

UL nyrer

- Foretages før opstart af behandlingen
- Foretages hvert halve år de første 12 måneder
- Foretages årligt efter ét års behandling

Vurdering af epifyseskiver

- Røntgen af håndled og knæled foretages årligt de første 2 år, herefter hvert 2. år
- Behandling kan fortsætte, hvis epifyseskiverne i knæene er åbentstående

Øvrige

- Forekomst af tandabscesser og tab af tænder registreres årligt
- Forekomst af frakturer inklusive pseudofrakturer registreres årligt

Seponering

Behandling med burosumab skal ophøre

- Når epifyseskiverne i knæene er lukket
- Hvis nyrefunktionen er svært nedsat (eGFR < 30)
- Hvis sikker kontraseption (p-piller) ikke anvendes hos kvinder i fødedygtig alder, da lægemidlet er teratogent
- Hvis behandlingen ikke kan gennemføres jævnfør vejledningen
- Hvis der opstår svære, ikketolerable bivirkninger, herunder nefrocalcinose
- Såfremt den ønskede behandlingseffekt ikke opnås (se nedenfor), skal behandlingen stoppes.

Behandlingseffekt

Mål for succesfuld behandling:

- Forbedring i rakitis vurderet ved
 - o RGI-score: Stigning i RGI-score på +2 vurderes som opheling og optimal effekt af behandlingen.
 - o RSS-score: Fald i RSS-score opfattes som succesfuld behandling.
- Fosfat. Forventes normaliseret.
- BASP. Forventes nær-normaliseret/normaliseret.

Dataindsamling

Kliniske data

Resultaterne af biokemiske analyser, herunder s- og u-fosfat og creatinin, PTH, calcium-ion og BASP, samt radiologiske undersøgelser inklusive røntgenundersøgelser og UL af nyrer samles hvert år.

Vurdering af kliniske data

Efter 2 henholdsvis 4 år og ved afslutningen af behandlingen opgøres følgende:

- 1) Andelen af patienter med normalisering af fosfat og BASP gøres op. Forventningen er normalisering eller nær-normalisering af variableerne hos hovedparten af de behandlede patienter.
- 2) Andelen af patienter med forbedringer i højde Z-score (mere end 0,5 SD).
- 3) Andelen af børn med normal højde.
- 4) Andelen af børn med forbedringer i RSS og Radiographic Global Impression of Change score (knæ og håndled score) vurderes uafhængigt og anonymiseret af 2 røntgenlægeeksperter. Ved uenighed i vurderingen af RSS eller RGIC skal røntgenlægerne opnå second opinion ved international ekspert.
- 5) Forekomst af nefrocalcinose, frakturer inklusive pseudofrakturer og tandabscesser. Den forventede forekomst af disse er uklar; progression til nefrocalcinose forventes ikke at ske hos de behandlede patienter, og de øvrige komplikationer til sygdommen forventes ikke at være hyppigere hos de behandlede end hos historisk gruppe.

Godkendelsesdato	27. januar 2020
Dokumentnummer	70834
Versionsnummer	1.0