

Medicinrådets protokol for vurdering af burosumab til behandling af X-bundet hypofosfatæmi (XLH)

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 protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. marts 2019
Ikrafttrædelsesdato	27. marts 2019
Dokumentnummer	46180
Versionsnummer	1.0

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

© 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, 27. marts 2019.

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	5
4.2	Burosumab	6
5	Kliniske spørgsmål	6
5.1	Klinisk spørgsmål 1	6
5.2	Valg af effektmål	7
6	Litteratursøgning	12
7	Databehandling og analyse	12
8	Andre overvejelser	13
9	Referencer	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
11	Versionslog	17

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Crysvita
Generisk navn	Burosumab
Firma	Kyowa Kirin
ATC-kode	M05BX05
Virkningsmekanisme	Burosumab er et recombinant 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 Forkortelser

6MWT:	<i>The 6-minute walk test</i>
CI:	<i>Confidence interval (konfidensinterval)</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
FGF23	Fibroblast vækstfaktor 23
GRADE:	<i>System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System)</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IgG1	Immunoglobulin G1
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>
XLH	X-bundet hypofosfatæmi

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af burosumab som mulig standardbehandling af patienter med X-bundet hypofosfatæmi (XLH). I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende burosumab modtaget den 24. maj 2018. Ansøger har efterfølgende tilsendt et tillæg til den foreløbige ansøgning den 19. februar 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af burosumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem burosumab og fosfat og vitamin D af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

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 homologies 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 rickets (nedsat mineralisering af skelettet omkring vækstpladerne) med væksthæmning, knogledeformiteter i specielt underekstremiteter, kranie misdannelser, forringet tandmineralisering og tandabsesser, gangproblemer, knoglesmerter og osteomalaci (undermineralisering af osteoid 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 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.

4.1 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 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 mm. 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 rickets [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 raktitis 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 hyperkalkæmi foruden komplikationer såsom nefrocalcinose, nyreinsufficiens og sekundær eller tertiær hyperparathyreoidisme. Det er derfor nødvendigt at monitorere patienten løbende [2,3,5].

4.2 Burosumab

Burosumab er godkendt af EMA til behandling af X-bundet hypofosfatæmi (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(OH)₂D.

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.

5 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi 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?

Population

Børn i alderen 1 år og ældre og unge med skeletvækst, som er diagnosticeret med XLH samt har radiografisk evidens for knoglesygdom.

Intervention

Burosumab, jf. afsnit 4.2.

Komparator

Peroralt tilskud med fosfat (40-60 mg/kg/døgn), som fordeles over 3-5 doser, og alfacalcidol (1-2 mikrogram/døgn). Se afsnit 4.1.

¹ Følgende radiologiske forandringer ses typisk ved raktitis (herunder arvelige former): Breddeøgede metafysen, som er kopformede og har en flosset afgrænsning til vækstzonen, der er breddeøget; buede lange knogler, pseudofrakturen og grove trabekler [19].

Effektmål

Se tabel 1

5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimer og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effekttestimer skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Radiologisk opheling af rakitis	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Ændring fra baseline til uge 64 i Ricketts Severity total Score (RSS)	En gennemsnitlig forskel på 0,5 point	0,25
			Andelen af patienter som opnår en 0,5 point forbedring i RSS	<i>Der er ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel. Anvendes til bestemmelse af den relative effektforskel.</i>	-
			Ændring fra baseline til uge 64 i Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) global score	En gennemsnitlig forskel på 2,0 point	1,0
			Andelen af patienter som opnår en forbedring på + 2,0 point i RGI-C	<i>Der er ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel. Anvendes til bestemmelse af den relative effektforskel.</i>	-
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever en eller flere bivirkninger	5 %-points forskel mellem grupperne	2,5
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne for burosumab og standardbehandlingen	-	-
Biokemisk opheling af rakitis	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter som opnår en normalisering af serum basisk fosfatase	En forskel i 33 %-point i andelen som opnår en normalisering af serum basisk fosfatase	16,5
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet	Ændring fra baseline til uge 64 målt med relevant livskvalitetsværktøj	0,5 SD	0,25

Motorisk funktion	Vigtig	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)	En forskel på 10 %-point i gennemsnitlig ændring fra baseline i procent af forventet normal gangdistance	5
			Andelen af patienter som opnår en forbedring på 10 %-point i procent af forventet normal gangdistance	<i>Der er ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel. Anvendes til bestemmelse af den relative effektforskelle.</i>	-

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Den samlede kliniske merværdi af burosumab forventes baseret på en tidshorisont på 64 uger. For effektmålet *bivirkninger* ønskes længst mulig opfølgningstid.

Kritiske effektmål

Radiologisk ophealing af raktitis

Med hensyn til valg af effektmål bemærker fagudvalget, at burosumab er det første godkendte lægemiddel til behandling af XLH, og det reflekteres i manglen på validerede effektmål. I klinisk praksis ses, at behandling med standardbehandling (oralt fosfat og vitamin D) kan medføre mindre eller nogen ophealing af raktitis, og at dette har indflydelse på højdevækst og formen på de lange knogler. Fagudvalget er dog ikke bekendt med, at denne effekt er undersøgt med et velvalideret radiologisk værktøj. Fagudvalget har dermed heller ikke kendskab til værktøjer, der kvantitativt kan vurdere ophealingen af raktitis for patientgruppen med XLH. Baseret på tilgængelig evidens for burosumab vurderer fagudvalget dog, at ophealing 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 raktitisophealing.

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. Radiologisk vurdering af raktissværhedsgraden anvendes ikke rutinemæssigt i klinikken grundet risiciene forbundet med gentagen røntgenstråling, og fagudvalget har ikke erfaring i at anvende disse værktøjer. Fastsættelse af mindste klinisk relevante forskelle har været vanskelig, da fagudvalget ikke er bekendt med evidens for, hvad en klinisk relevant ændring er hos patienter med XLH.

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 [6].

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 knogle-manifestationerne mellem de to sygdomme [1] og muligvis også, at

XLH-patienter pga. familieanamnese opstartes tidligt med standardbehandling, hvilket ikke er tilfældet ved ernæringsbetinget rakitits, som derfor kan resultere i sværere grad af rakitits førend behandling opstartes.

Der findes ikke evidens, som understøtter, at ændringer i RSS-score afspejles i livskvalitet, vækst, smerter osv. for XLH-patienter. RSS er på trods af dette valgt som effektmål, idet det reflekterer sygdommens knoglemanifestationer. RSS er samtidig vist at kunne anvendes til at monitorere ernæringsbetinget rakitits [7] og en anden sjældnen form for rakitits [8], og belyse effekter af behandlingen, herunder at rakitits forsvandt på 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 fx 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.

Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)

RGI-C evaluerer til dels de samme radiografiske fund som evalueres med RSS-systemet, i det der tages udgangspunkt i håndled, knæ og benlængde. I modsætning til RSS-scoringmetoden 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 helbredelse af rakitits ved enzymbehandling af børn med hypofosfatasi, som hos børn kan medføre uregelmæssige og breddeøgede metafysler[9]. Lignede forandringer ses hos XLH-patienter. Behandling af hypofosfatasi medførte en stigning i RGI-C scorer, 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 helbredelse, væsentlig helbredelse og fuldstændig/nær fuldstændig helbredelse. En vurdering på 0 angiver ingen ændring. RGI-C-scorerne 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 helbredelse 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].

Jf. RSS-scoring ønsker fagudvalget 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.

Bivirkninger

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 ikke-alvorlige, men dog generende bivirkninger, samt potentielt alvorlige bivirkninger, jf. afsnit 4.1. Da både standardbehandlingen og burosumab forventes at skulle gives kontinuerligt gennem mange år, ønsker fagudvalget derfor, at bivirkninger inkluderes 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.

Fagudvalget vil desuden foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne for burosumab og komparator med henblik på at belyse bivirkningsprofilerne mht. alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af bivirkningerne. Ansøger bedes bidrage med godkendt produktresumé for burosumab, samt en opgørelse over de 20 hyppigste bivirkninger for henholdsvis burosumab og standardbehandlingen.

Vigtige effektmål

Biokemisk ophealing af rakitis

Fagudvalget vurderer, at måling af serumniveau af basisk fosfatase er den mest relevante biomarkør for ophealing af rakitis og behandlingsrespons ved behandling af XLH. Det skyldes, at niveauet af basisk fosfatase er højere ved radiologisk verificeret rakitis hos børn og ligger uden for det aldersspecifikke normalområde [10]. Alkalisk fosfatase er en markør for osteoblastaktiviteten. Et fald i serumniveauet af basisk fosfatase betragtes som et surrogatmål for heling af knogler, da denne er associeret med aktiv rakit [2]

Niveauet af enzymet falder under nuværende standardbehandling af XLH, hvor nær-normalisering og normalisering ofte ses [11]. Fagudvalget forventer derfor, at variabelen normaliseres under normalisering af FGF-23 niveauet og siden vitamin D metabolismen.

Måling af basisk fosfatase anvendes rutinemæssigt sammen med andre biokemiske markører i klinikken til at monitorere XLH-patienter og effekten af behandlingen. Derfor ønskes målingen som et supplement til de radiologiske metoder (RSS og RGI-C) til vurdering af ophealing af rakitis. Modsat RSS og RGI-C anvendes serum basisk fosfatase som et surrogat for ophealing af rakitis, 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 [10]. Ved anvendelse af z-scorer tages der dermed højde for variationen i patienternes serumniveau, som varierer med alderen.

Livskvalitet

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 handikap 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 handikap samt nedsat livskvalitet [12].

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 [13]. 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 [14]. Den mindste klinisk relevante forskel udregnes således ved brug af SD for hele studiepopulationen ved baseline.

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 [15]. 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 nærmormal gangfunktion ved baseline (højere end 80 % af den forventede normale gangfunktion).

For subgruppen med baseline gangfunktion på 80 % af forventet normal gangfunktion eller under 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 raktis 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 tilsvarende 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 [16].

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.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor burosumab er sammenlignet direkte med komparator jf. afsnit 5.1.

Sekretariatet er af virksomheden blevet informeret om, at et randomiseret fase 3 studie (NCT02915705) som sammenligner burosumab med standardbehandlingen forventes publiceret tids nok til, at data herfra kan indgå i vurderingen. Dette studie kan anvendes til direkte sammenligning af samtlige definerede effektmål.

Virksomheden skal derfor som udgangspunkt ikke søge efter yderligere studier. Dog skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er). Hvis virksomheden ikke finder, at effektmålene eller spørgsmålene under ”andre overvejelser” kan belyses tilstrækkelig ved hjælp af fase 3 forsøget, kan data fra fase 2 forsøg også inddrages.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende skal baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, skal den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel skal derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, skal der foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier.

Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemethode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Langtidsbivirkninger og seponering af behandling

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

- Hvilke langtidsbivirkninger er observeret ved anvendelse af burosumab?
- Er der observeret øget forekomst af knoglebrud eller biokemiske forstyrrelser efter seponering af burosumab?

Effekt af burosumab baseret på sværhedsgraden af rakitis

Fagudvalget har, på baggrund af data fra fase 2-studie [17], 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 ønsker fagudvalget, at ansøger bidrager med RSS, RGI-C og serum-basisk fosfatasedata målt efter 64 ugers behandling for de to specificerede subpopulationer.

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 ønsker indblik i det datagrundlag, som ligger til grund for, at godkendelsen også gælder populationen over 12 år. Ansøger bedes bidrage med information omkring datagrundlaget for patientgruppens alder i deres endelige ansøgning.

Opstart 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 [18]. 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 rakitis.

9 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. 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>
7. 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.
8. 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.
9. 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>
10. 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>
11. Linglart A, Bioso-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>
12. 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.
13. 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>
14. 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>
15. 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>

16. 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>
17. 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>
18. 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.
19. 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.

10 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
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	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) Pernille Koefod Arrevad (projektdeltager) Jesper Skov Neergaard (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder) Jan Odgaard-Jensen (biostatistisk chefkonsulent)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. marts 2019	Godkendt af Medicinrådet.