

Baggrund for  
Medicinrådets anbefaling  
vedrørende burosumab  
som mulig standard-  
behandling til X-bundet  
hypofosfataæmi (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 indikationsudvidelser 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 anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om lægemidlets samlede pris er rimelig, når man sammenligner den med lægemidlets værdi for patienterne.

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

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. november 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. november 2019
Dokumentnummer	63104
Versionsnummer	1.0

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 20. november 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet værdi .....	4
6	Høring.....	4
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag .....	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog .....	7
11	Bilag.....	8

## 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 anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** burosumab som mulig standardbehandling til X-bundet hypofosfatæmi (XLH) hos børn og unge med skeletvækst med RSS-score på minimum 2.

Medicinrådet vurderer, at omkostningerne ved behandling med burosumab er meget høje, selv når den moderat til store merværdi tages i betragtning. På trods heraf anbefaler Medicinrådet på nuværende tidspunkt behandlingen under hensyn til alvorlighedsprincippet.

Medicinrådet vil efter 3 år undersøge, om der er kommet nye data og på den baggrund vurdere, om sagen bør tages op igen. Medicinrådet noterer sig, at fagudvalget har udarbejdet en protokol for opstart og monitorering af behandling og indsamling af data om burosumabs effekt i dansk klinisk praksis.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

*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 evidens for knoglesygdom?*

### 3 Formål

Formålet med *Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende burosumab som mulig standardbehandling til X-bundet hypofosfatæmi (XLH) hos børn og unge med skeletvækst* er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

### 4 Baggrund

X-bundet hypofosfatæmi (XLH) er en dominant arvelig sygdom med komplet penetrans for tab af fosfat i urinen. 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.

XLH har en incidens på 3,9/100.000 levendefødte og en prævalens blandt børn under 15 år på 4,8/100.000. 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. Fagudvalget estimerer i øvrigt, at antallet af patienter med en sygdomssværhedsgrad svarende til en *Rickets Severity Score* på minimum 2 er ca. 8-10 patienter. Hertil vurderer fagudvalget, at der ud af de ca. 2-3 børn med XLH, som fødes årligt, vil være 0,75-1 barn/år med en sygdomssværhedsgrad svarende til en *Rickets Severity Score* på minimum 2.

#### 4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning fra Kyowa Kirin den 24. maj 2018. Protokollen for vurdering af burosumab til behandling af XLH blev godkendt af Medicinrådet den 27. marts 2019, og sekretariatet modtog den endelige ansøgning den 7. juni 2019. Vurdering af klinisk merværdi blev godkendt af Rådet den 25. september 2019.

Vurderingen har været underlagt udvidet clock-stop fra 28. august til 25. september 2019 og fra 23. oktober til 20. november 2019.

Den samlede sagsbehandlingstid var 15 uger og 5 dage fra modtagelse af den kliniske del af ansøgningen.

### 5 Medicinrådets vurdering af samlet værdi

Medicinrådet vurderer, at burosumab giver merværdi af ukendt størrelse, som antages at være moderat til stor sammenlignet med standardbehandling (peroral fosfatislud 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.

Behandling med burosumab bør kun opstartes hos patienter med RSS-score på minimum 2, da der kun foreligger komparativ evidens for denne gruppe.

### 6 Høring

Kyowa Kirin har den 24. september 2019 indsendt et høringssvar. Høringssvaret har ikke medført ændringer i kategoriseringen af klinisk merværdi. Høringssvar er vedlagt som bilag 3.

## 7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med burosumab er forbundet med meget høje meromkostninger per patient sammenlignet med konventionel behandling. Analysen er baseret på et scenarie hvor en gennemsnitlig patient behandles i alderen 1-18 år.

Amgros vurderer at der ikke er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for burosumab (Crysvita), som mulig standardbehandling til patienter med X-bundet hypofosfatæmi (XLH) med radiografisk evidens for knoglesygdom hos børn i alderen 1 år og ældre og unge med skeletvækst

## 8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed i anbefalingen, da patientgruppen er børn og unge med en kronisk invaliderende sygdom, der er grundlæggende livsbegrænsende.

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende sjældne knoglemetaboliske sygdomme

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Morten Munk Frost Nielsen Afdelingslæge, klinisk lektor, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Peter Vestergaard Professor, overlæge	Region Nordjylland
Torben Harsløf Afdelingslæge, ph.d.	Region Midtjylland
Henrik Thybo Christesen Professor, overlæge	Region Syddanmark
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Sjælland
Peter Schwarz Professor, overlæge	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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
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)

## 10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20. november 2019	Godkendt af Medicinrådet.



## 11 Bilag

### Bilagsliste:

1. Amgros' beslutningsgrundlag
2. Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
3. Høringssvar fra ansøger
4. Medicinrådets vurdering af burosumab til behandling af X-bundet hypofosfatæmi (XLH) hos børn og unge med skeletvækst – version 1.0
5. Ansøgers endelige ansøgning
6. Medicinrådets protokol for vurdering af burosumab til behandling af X-bundet hypofosfatæmi (XLH) – version 1.0

## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

---

Dette dokument er Amgros' vurdering af burosumab (Crysvita) som mulig standardbehandling til patienter med X-bundet hypofosfatæmi (XLH) med radiografisk evidens for knoglesygdom hos børn i alderen 1 år og ældre og unge med skeletvækst. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	20-11-2019
Firma	Kyowa Kirin (ansøger)
Lægemiddel	Burosumab (Crysvita)
Indikation	Patienter med X-bundet hypofosfatæmi (XLH) med radiografisk evidens for knoglesygdom hos børn i alderen 1 år og ældre og unge med skeletvækst.

### Amgros' vurdering

- Amgros vurderer at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for burosumab (Crysvita), som mulig standardbehandling til patienter med X-bundet hypofosfatæmi (XLH) med radiografisk evidens for knoglesygdom hos børn i alderen 1 år og ældre og unge med skeletvækst

### Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at burosumab (Crysvita) sammenlignet med nuværende standardbehandling giver klinisk merværdi af **ukendt størrelse**.

Behandling med burosumab (Crysvita) er forbundet med ekstremt høje meromkostninger sammenlignet med nuværende standardbehandling til nævnte indikation. Amgros vurderer, at der **ikke** er rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi for burosumab (Crysvita), sammenlignet med behandling med peroralt fosfat og alfacalcidol. Meromkostningerne drives udelukkende af prisen på burosumab (Crysvita).

## Andre overvejelser

Amgros har indgået en aftale med Kyowa Kirin om indkøb af burosumab (Crysvita) til en SAIP, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP.

Da burosumab (Crysvita) doseres efter vægt, vil patientens alder, og dermed vægt, have stor betydning på resultatet. Resultatet af Amgros' analyse baseres på et 17 år langt behandlingsforløb for patienter i alderen 1-18 år.

## Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP).

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
<p>Patienter med X-bundet hypofosfatæmi (XLH) med radiografisk evidens for knoglesygdom hos børn i alderen 1 år og ældre og unge med skeletvækst. Patienter med en RSS-score på minimum 2</p>	<p>Peroralt fosfat og alfacalcidol</p>	<p>Ukendt størrelse*</p>	<p>Lav evidens kvalitet</p>	<p>Ikke rimeligt</p>

\*Fagudvalget for sjældne knoglemetaboliske sygdomme vurderer, at merværdien som minimum er moderat

Konklusionen er baseret på, at Medicinrådet har valgt peroralt fosfat og alfacalcidol som komparator for patientpopulationen, og vurderingen af meromkostningerne og klinisk merværdi beror på denne.

## Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

### Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

### Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med burosumab (Crysvita) er forbundet med ekstremt høje meromkostninger sammenlignet med behandling med komparator.

I Tabel 2 ses de inkrementelle omkostninger for burosumab (Crysvita) og peroralt fosfat og alfacalcidol.

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

*Tabel 2: Resultat af Amgros hovedanalyse for burosumab (Crysvita) sammenlignet med peroralt fosfat og alfacalcidol, DKK, SAIP.*

	Burosumab (Crysvita)	Komparator	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver de inkrementelle omkostninger per patient for burosumab (Crysvita) sammenlignet med komparator ca. 20,3 mio. DKK. Lægemiddelomkostningerne for burosumab (Crysvita) er ca. 20,3 mio. DKK og for komparator er lægemiddelomkostningerne ca. 39.000 DKK i AIP.

#### **Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser**

Amgros vurderer, at anbefaling af burosumab (Crysvita) som mulig standardbehandling, vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK per år ved en patientpopulation på 10 patienter. Hvis analysen udføres med AIP, vil budgetkonsekvenserne være på ca. 17,9 mio. DKK per år.

---

# BUROSUMAB (CRYSVITA)

---

X-BUNDET HYPOFOSFATÆMI (XLH) HOS BØRN OG  
UNGE

# OPSUMMERING

## Baggrund

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

## Analyse

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

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

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

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

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

## Konklusion

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

## Liste over forkortelser

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

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

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

---

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

---

<b>3 Resultater</b>	<b>12</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	12
3.2 Amgros' hovedanalyse	12
3.3 Amgros' følsomhedsanalyse	13

---

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

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>17</b>
---------------------	-----------

<b>6 Referencer</b>	<b>18</b>
---------------------	-----------



# LOG

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

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

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

# 1 BAGGRUND

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

## 1.1 Problemstilling

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

## 1.2 Patientpopulation

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

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

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

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

## 1.3 Nuværende behandling

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

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

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

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

## 1.4 Behandling med burosumab (Crysvita)

### Indikation

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

### Virkningsmekanisme

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

### Dosering

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

### 1.4.1 Komparator

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

## 1.5 Medicinerådets kliniske spørgsmål

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

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

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

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

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

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

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

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

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

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

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

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

#### *Amgros' vurdering*

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

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

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

### 2.1.2 Analyseperspektiv

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

#### **Amgros' vurdering**

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

### 2.1.3 Omkostninger

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

#### **Lægemiddelomkostninger**

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

Tabel 1: Anvendte lægemiddelpriser pr. 07.10.2019, SAIP.

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

#### **Amgros' vurdering**

*Ansøgers tilgang accepteres.*

#### **Hospitalsomkostninger**

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

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

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

Tabel 2: Omkostninger til lægemiddeladministration.

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

### Amgros' vurdering

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

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

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

## Omkostninger til bivirkninger

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

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

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

### Amgros' vurdering

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

## Patientomkostninger

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

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

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

### Amgros' vurdering

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

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

## 2.2 Følsomhedsanalyser

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

- Scenarie 1: 1 til 12 år

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

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

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

Tabel 5: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK.

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

#### Amgros' vurdering

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

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

### 3.2 Amgros' hovedanalyse

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

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

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



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

	Burosumab (Crysvita)	Komparator	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	██████████	██████████	██████████
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████

### 3.3 Amgros' følsomhedsanalyse

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

- Scenarie 1: 1 til 12 år

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

	Inkrementelle omkostninger
<b>Base case (1-18 år)</b>	██████████
Behandling af patienter 1-12 år	██████████

#### Amgros' vurdering

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

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

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

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

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

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

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Ansøgers estimater

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

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

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

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

#### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

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

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

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

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

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

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

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 9.

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### Amgros' vurdering

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

Amgros accepterer ansøgers tilgang.

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

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

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

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

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

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

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

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

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

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

## 5 DISKUSSION

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

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

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

## 6 REFERENCER

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



Medicinrådet  
Ved Formandskabet  
Jørgen Schøler Kristensen og Steen Werner Hansen

24. september 2019

**Høringssvar til Udkast til Medicinrådets vurdering af burosumab til behandling af X-bundet hypofosfatæmi (XLH) hos børn og unge med skeletvækst, sept. 2019**

Den 18. september fremsendte Medicinrådet "Udkast til Medicinrådets vurdering af burosumab til behandling af X-bundet hypofosfatæmi (XLH) hos børn og unge med skeletvækst" til Kyowa Kirin til høring.

Vi har følgende kommentarer til kriteriet for påbegyndelse af behandling med burosemab hos patienter med XLH. Det anføres at patienterne skal have en RSS-score på minimum 2.

Årsagen til kun at inkludere svære patienter med  $RSS \geq 2$  i fase III studiet var for at dokumentere at normalisering af biokemiske parametre resulterer i en større klinisk effekt sammenlignet med konventionel terapi [3].

I henhold til studiet UX023-CL002 [1], havde 11 ud af 47 (23 %) af patienterne en RSS-score på 2 eller derover. UX023-CL002 studiet er et retrospektivt, kohorte studie, som Kyowa Kirin gennemførte for at have en sammenligningsgruppe til fase II studiet CL201 [1, 2].

Fase II studiet UX023-CL201 (64 uger) viser at nogle patienter med lav RSS ved baseline oplevede problemer med at gå. Fire patienter i den "mildere RSS" subgruppe havde en baseline 6MWT distance på  $< 80$  % af den normale forventede gangdistance.

Den gennemsnitlige 6.MWT distance blev øget blandt disse patienter fra 380 m ved baseline til 489 m ved uge 64, svarende til at patienterne gik fra 66% af forventet gangdistance ved baseline til 82 % af forventet gangdistance ved 64 uger.

På trods af en mindre grad af raktitis og intet overordnet fald af RSS total score fra baseline til uge 64, forbedres gangdistancen væsentligt med burosumab behandling blandt disse patienter.



Kyowa Kirin mener på denne baggrund, at der er grund til at overveje risikoen for at afskære ca. 75 % af patienter fra behandling med burosumab, som potentielt kunne have gavn af behandlingen på trods af at deres RSS-score er lavere end 2. Andre forhold end rickets bør indgå i vurderingen ved beslutning om behandling med burosumab, som f.eks. mobilitet og dentale manifestationer. Hvis man fastholder det generelle kriterium for behandling skal være en RSS-score på mindst 2,0 forelår vi, at der indføres undtagelser der giver lægen mulighed for at behandle stærkt afficerede patienter med RSS under 2,0, med andre alvorlige manifestationer som f.eks. alvorlige tilstande af craniosynostosis, vækst retardering med mere end 2 standardafvigelser, svær nefrocalcinose eller patienter som absolut ikke tolererer konventionel behandling.

Vi supplerer og uddyber naturligvis gerne ovenstående.

Med venlig hilsen

Camilla Oldgren  
Managing Director/VD Nordic Baltic Kyowa Kirin

#### Referencer

1. European Medicines Agency (EMA) Public Assessment Report (EPAR) Crysvita EMA/148319/2018 12/03/2018
2. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. N Engl J Med [internet]. 2018; 378 (21): 1987-98. Available from <http://nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714641>.
3. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019; 393 (19). published online [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30654-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30654-3)

# 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](http://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

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
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 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)<sub>2</sub>D) 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 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 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 evidens<sup>1</sup> 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.

---

<sup>1</sup> 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 evidenskvalitet**

Effektmål	Vigtighed	Aggregeret kategori	Evidenskvalitet
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
<b>Samlet kategori</b>	-	<b>Merværdi af ukendt størrelse*</b>	<b>Lav</b>

\*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 behandlingskompliance end den gængse danske patient med XLH, da de blev fulgt tæt i studiet. Det er en kendt problematik i klinikken, at compliance 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		
<b>Radiologisk opheleling af rakit</b>	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		
<b>Bivirkninger</b>	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		

<b>Biokemisk ophejning af rakititis</b>	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	
<b>Livskvalitet</b>	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	
<b>Motorisk funktion</b>	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  $\geq 1$  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 subkutant 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-reviewed 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  $577 \pm 56$  m. For en dreng i aldersgruppen 9-11 år er gevinsten gennemsnitligt 68 m, idet den forventede normale gangdistance gennemsnitligt er  $672 \pm 62$  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 rakitis<sup>2</sup>. 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.

---

<sup>2</sup> 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 langtidsbivirkninger. 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](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](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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Morten Munk Frost Nielsen Afdelingslæge, klinisk lektor, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
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
<b>Selection bias</b>		
Random sequence generation	<b>Low</b>	Patienterne randomiseres ved brug af et Interactive Web Response-system. Der er tale om en blokrandomisering med en blok størrelse på 4.
Allocation concealment	<b>Low</b>	Central web-baseret tilordning.
<b>Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.</b>		
Radiologisk og biokemisk opheling af raktitis	<b>Low</b>	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)	<b>Unclear</b>	Det kan ikke udelukkes, at patientens og personalets kendskab til behandlingsallokering kan påvirke udfaldet for effektmålene.
<b>Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.</b>		
Radiologisk og biokemisk opheling af raktitis	<b>Low</b>	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	<b>Unclear</b>	Det kan ikke udelukkes, at patientens og personalets kendskab til behandlingsallokering kan påvirke udfaldet for effektmålene.
<b>Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.</b>		
Bivirkninger, Radiologisk opheling af raktitis, biokemisk opheling af raktitis og livskvalitet	<b>Low</b>	Data analyseret på ITT- eller safety-populationerne. Alle randomiserede patienter fuldførte behandlingen.
Motorisk funktion	<b>Unclear</b>	Data analyseret for subgruppe. Det er usikkert, om randomisering er bibeholdt.
<b>Reporting bias: selective reporting outcome data.</b>	<b>Low</b>	Protokol ikke tilgængelig. Resultater på alle effektmål er offentliggjort i publikationen eller anden kilde.

Other bias	<b>Low</b>	
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	29	32		MD 1.1 point higher (0.7 higher to 1.3 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	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 <sup>c</sup>	serious <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	very serious <sup>d, f</sup>	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 <sup>c</sup>	serious <sup>a</sup>	serious <sup>f</sup>	serious <sup>b</sup>	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.

**ANSØGNING OM MEDICINRÅDETS VURDERING AF  
CRYSVITA®/BUROSUMAB TIL BEHANDLING AF X-  
BUNDET HYPOFOSFATÆMI**

## Indhold

1 BASISINFORMATION .....	4
2 FORKORTELSER .....	6
3 RESUME.....	7
4 LITTERATURSØGNING .....	8
4.1 Relevante studier .....	8
4.2 Hovedkarakteristika for inkluderede studier .....	9
4.2.1 Hovedkarakteristika for fase III studiet: UX023-CL301, NCT02915705 .....	9
4.2.1.1 Studie design UX023-CL301 .....	9
4.2.1.2 Studie population UX023-CL301 .....	12
4.2.1.2.1 Patient fordeling .....	12
4.2.1.2.2 Demografi og baseline karakteristika .....	13
4.2.2 Hovedkarakteristika for fase II studiet UX023-CL201, NCT nummer 02163577.....	14
4.2.2.1 Studie design UX023-CL201 .....	14
4.2.2.2 Studie population UX023-CL201 .....	20
4.2.2.2.1 Patient fordeling .....	20
4.2.2.2.2 Demografi og baseline karakteristika .....	21
4.2.3 Hovedkarakteristika UX023-CL205, NCT number 02750618 .....	23
4.2.3.1 Studie design.....	23
4.2.3.2 Studie population CL0205 .....	26
4.2.3.2.1 Patient fordeling .....	26
4.2.3.2.2 Demografi og baseline karakteristika .....	26
5 KLINISKE SPØRGSMÅL .....	29
5.1 Presentation af relevante studier .....	30
5.1.1 Kritiske effektmål: Radiologisk ophealing af rickets .....	31
5.1.1.1 RSS total Score ændring fra Baseline .....	31
5.1.1.1.1 Burosumab vurderet i forhold til det kritiske effektmål RSS .....	34
5.1.1.1.2 RGI-C Score.....	34
5.1.1.1.2 Burosumab vurderet i forhold det kritiske endpoint RGI-C.....	37
5.1.2 Kritisk effektmål: Bivirkninger.....	38

5.1.2.1	Behandlingsperiode (Uge 0-64) .....	38
5.1.2.1.1	Alle bivirkninger .....	38
5.1.2.1.2	Mest almindelige bivirkninger .....	39
5.1.2.1.3	Bivirkninger i relation til burosumab og konventionel terapi.....	41
5.1.2.1.4	Biokemisk-, vitale tegn, fysiske fund og andre bivirkningsrelaterede observationer 42	
5.1.2.1.5	Reaktioner på injektionsstedet.....	43
5.1.2.1.6	Tand evaluering .....	43
5.1.2.2.	Behandlingsextensionperioden (Weeks 66 – data cut off).....	43
5.1.2.2.	Burosumab vurderet i forhold til det kritiske effektmål bivirkninger.....	44
5.1.3	Vigtigt effektmål: Biokemisk opdeling af raktis .....	44
5.1.3.1.1	Ad hoc analyse af ALP vurderet i forhold til alder og kønsjusteret reference interval .....	45
5.1.3.1.2	Burosumab vurderet i forhold det vigtige effektmål Biokemisk opdeling af raktis....	46
5.1.4	Vigtigt effektmål Livskvalitet.....	46
5.1.5	Vigtigt effektmål: Motorisk funktion .....	49
6	ANDRE OVERVEJELSER 6.1 Langtidsbivirkninger og seponering af behandling.....	52
6.2	Effekt af burosumab baseret på sværhedsgraden af raktis.....	53
6.3	Aldersgrupper .....	53
6.4	Opstart af behandling med burosumab.....	54
7	REFERENCER.....	55
8	BILAG.....	57
8.1	Literature search .....	57
8.2	Bilag.....	58

# 1 BASISINFORMATION

**TABEL 1 KONTAKTINFORMATION**

Name	Bernt Andersen,
Title	Medical Affairs Officer
Area of responsibility	Klinisk/medicinsk
Phone	+45 71703544
E-mail	Bernt.andersen@kyowakirin.com
Name	Camilla Oldgren
Title	Managing Director/VD Nordic Baltic
Area of responsibility	clinical/medical, economic/negotiation
Phone	+46 706202263
E-mail	Camilla.oldgren@kyowakirin.com

**TABEL 2 OVERSIGT OVER LÆGEMIDLET [1]**

Proprietary name	Crysvita®
Generic name	Burosumab
Marketing authorization holder in Denmark	Kyowa Kirin AB Torshamnsgatan 39 164 40 Kista Sweden
ATC code	M05BX05
Pharmacotherapeutic group	Lægemedler til behandling af knoglesygdomme, andre lægemidler med virkning på knoglestruktur og mineralisering
Aktive forbindelse	Burosumab (tidligere benævnt KRN23)
Lægemiddelform Pharmaceutical form(s)	Injektionsvæske, opløsning (injektion).
Virkningsmekanisme Mechanism of action MOA	Burosumab er et rekombinant fuldt humant monoklonalt antistof (IgG1), der binder til og hæmmer aktiviteten af fibroblast-vækstfaktor 23 (FGF23). Ved at hæmme FGF23 øger burosumab den tubulære reabsorption af fosfat fra nyrerne, og øger serumkoncentrationen af 1,25-dihydroxy-D-vitamin
Doseringsregime	Behandlingen skal påbegyndes af en læge med erfaring i behandling af patienter med metaboliske knoglesygdomme.  Oralt fosfat og D-vitaminanaloger skal seponeres 1 uge før behandlingen påbegyndes. Når behandlingen påbegyndes, skal den fastende fosfatkoncentration i serum være under det alderssvarende referenceinterval.  Den anbefalede startdosis er 0,4 mg/kg legemsvægt én gang hver 2. uge, og den normale vedligeholdelsesdosis er 0,8 mg/kg burosumab. Den maksimale totale dosis er 90 mg. Alle doser skal afrundes til de nærmeste 10 mg.

	<p>Efter behandlingen med burosumab er påbegyndt, skal fastende serum-fosfat måles hver 2. uge i løbet af den første måneds behandling, hver 4. uge i de følgende 2 måneder og derefter efter behov. Fastende serum-fosfat skal også måles 4 uger efter enhver dosisjustering. Hvis fastende serum-fosfat er inden for referenceintervallet for alder, skal denne dosis opretholdes.</p> <p>For at nedsætte risikoen for ektopisk mineralisering anbefales det, at holde det fastende serum-fosfat i den lavere ende af det normale alderskorrigerede referenceinterval.</p> <p><i>Dosisforøgelse</i> Hvis fastende serum-fosfat er under referenceintervallet for alder, kan dosis øges trinvist med 0,4 mg/kg op til en maksimal dosis på 2,0 mg/kg (maksimal total dosis på 90 mg). Fastende serum-fosfat skal måles 4 uger efter dosisjustering. Burosumab må ikke justeres hyppigere end hver 4. uge.</p> <p><i>Dosisreduktion</i> Hvis fastende serum-fosfat er over referenceintervallet for alder, skal den næste dosis tilbageholdes, og fastende serum-fosfat skal revurderes inden for 4 uger. Når patienten har opnået fastende serum-fosfat under referenceintervallet for alderen genoptages burosumabbehandling med ca. halvdelen af den tidligere dosis.</p> <p><i>Glemte dosis</i> Hvis en patient glemmer en dosis, skal burosumabbehandling genoptages snarest muligt med den tidligere ordinerede dosis.</p>
Indikation relevant for vurdering defineret af EMA	CRYSVITA er indiceret til behandling af X-bundet hypofosfatæmi (XLH) med radiografisk evidens for knoglesygdom hos børn i alderen 1 år og ældre og unge med skeletvækst.
Andre godkendte indikationer	Nej
Er lægemidlet hospitalsforbeholdt?	Ja, (BEGR)
Kombinationsterapi og/eller co-medicin	Nej
Pakninger typer, størrelser, antal enheder og koncentrationer	CRYSVITA 10 mg/ml, injektionsvæske, opløsning; hætteglas (glas) 1 ml, 1 hætteglas CRYSVITA 20 mg/ml, injektionsvæske, opløsning; hætteglas (glas) 1 ml, 1 hætteglas CRYSVITA 30 mg/ml, injektionsvæske, opløsning; hætteglas (glas) 1 ml, 1 hætteglas [2]
Orphan drug designation	Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) har vurderet at Crysvida opfylder kravet til et "lægemiddel til sjældne sygdomme", jf. EMA Orphan Maintenance assessment report Crysvida EMA/51018/2018, 12.3 2018 [3]

## 2 FORKORTELSER

ADA	Anti-drug-antibodies
ALP	Alkaline phosphatase; basisk fosfatase
AE	Adverse event
ANCOVA	Analysis of covariance
CI	Confidenceinterval, Konfidensinterval
ECG	Electrocardiogram
ECHO	Echocardiogram
EMA	European Medicines Agency
FPS-R	Faces Pain Scale – Revised
ISR	Injection site reactions, reaktioner på injektionsstedet
IWRS	Interactive Web Response System
KRN23	burosumab
MR	Danish Medicines Council, Medicinrådet
Nab	Neutralizing antibodies; Neutraliserende antistoffer
PD	Pharmacodynamics; farmakodynamik
PHEX	Phosphate-regulating gene with homology to endopeptidase located on the X-chromosom
PROMIS	Patient Reported Outcomes Measurement Information System
PTH	Parathyroid hormone
RGI-c	Radiographic Global Impression of change
RSS	Thacher Rickets Severity Score
RR	Relativ risiko
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TmP/GFR	renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate
TRP	Transient Receptor Potential
ULN	Upper limit of normal
XLH	X-bundet hypofosfatæmi
6MWT	6 minute walk test



### 3 RESUME

Crysvita®/burosumab (også kaldet KRN23) er godkendt med den terapeutiske indikation: *”Crysvita er indiceret til behandling af X-bundet hypofosfatæmi (XLH) med radiografisk evidens for knoglesygdom hos børn i alderen 1 år og ældre og unge med skeletvækst”* [1].

XLH er en arvelig sygdom karakteriseret ved et lavt fosfatniveau i blodet. Fosfat er afgørende for dannelsen og vedligeholdelsen af knogler og tænder. Funktionsniveauet af sygdommen kan variere meget, selv blandt medlemmer af samme familie. Mildt ramte individer kan have hypofosfatæmi uden andre tegn og symptomer på sygdommen, mens andre har alvorlige symptomer med kraftig reduktion i deres livskvalitet. Symptomerne begynder typisk at manifestere sig i 1-2-årsalderen, hvor barnet begynder at gå. Følgende manifestationer kan optræde: vækstretardering, rakitis, knoglesmerter, knogledeformiteter, forsinket og abnorm gangfunktion, forstyrret mineralisering af knogler og tænder, kraniosynostoser, Chiari Malformation, muskelsvaghed og muskelsmerter. I voksenalderen progredierer sygdommen med fortsat osteomalaci og kan manifestere sig med pseudofrakturet, osteoarthritis, muskuloskeletale smerter/stivhed, dentale abscesser, høretab, ekstraossøse nydannelser i form af osteofytter og enthesopathier og spinalstenoser, jf. EMA Assessment Report Crysvita [4].

Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) har vurderet at Crysvita opfylder kravet til et ”læge middel til sjældne sygdomme” orphan drug, jf. EMA Orphan Maintenance Assessment Report Crysvita [3].

CHMP vurderede, at burosumab-behandling af patienter med XLH reducerer tabet af fosfat via nyrerne og bidrager dermed til en normalisering af serumfosfatkoncentrationen. Samtidig normaliseres andre farmakodynamiske parametre. Sværhedsgraden af rakitis reduceres, vist radiografisk. Behandling med burosumab var ikke forbundet med større sikkerhedsrisici. Der findes ingen andre specifikke behandlingsmuligheder for XLH. Selvom der ikke foreligger fuldstændige data endnu, er vurderingen, at den tilgængelige dokumentation tilsikrer, at de sundhedsmæssige fordele overstiger de risici, der er forbundet med, at der endnu ikke foreligger en fuldstændig dokumentation, [4].

På denne baggrund indstillede EMA Crysvita til en betinget markedsføringstilladelse, med særlig forpligtigelse til at gennemfører studier indenfor den fastsatte tidsramme [4].

Kyowa Kirin har siden EMA's godkendelse gennemført flere af studierne og resultaterne herfra publiceres løbende, senest er resultater fra Fase III studiet CL301 blevet publiceret af Imel EA et al i Lancet 2019 [6] og indgår som hovedgrundlaget for denne ansøgning. Resultaterne fra studierne indgår også i den kommende opdatering af Assessment Report som forventes offentliggjort i Q3 2019.

Til besvarelse af det klinisk spørgsmål er hovedsagelig anvendt fase III studiet, hvor patientpopulationen er børn i alderen 1-12 år med skeletvækst, som er diagnosticeret med XLH, samt har radiografisk evidens for knoglesygdom. Komparatoren i studiet er peroralt tilskud af fosfat og aktivt vitamin D.

Der ses overvejende positive resultater med burosumab på de valgte effektmål sammenlignet med komparator. Nogle af forskellene er signifikante og når de fleste retningsgivende mindste klinisk relevante forskel.

## 4 LITTERATURSØGNING

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

Siden er resultaterne fra et fase III studie (UX023-CL301 blevet publiceret. [6].

Det er et randomiseret aktivt kontrolleret open label studie, som sammenligner burosumab med komparator, peroralt tilskud med fosfat og aktiveret vitamin D (calcitriol/alfacalcidol). Studiet kan derfor anvendes til direkte sammenligning af de definerede effektmål. Fase III studiet er nærmere beskrevet nedenfor i tabel 3, pkt. 4.2 samt i bilag 1 tabel A2a.

Der er derfor ikke foretaget yderligere litteratursøgninger.

### 4.1 Relevante studier

Ansøgningen er baseret på tre studier et fase III studie UX023-CL301 og to fase II studier UX023-CL201 og UX023-CL205 [4,5,6,8], jf. tabel 3 nedenfor.

**TABEL 3 RELEVANTE STUDIER, SOM INDGÅR I ANSØGNINGEN**

Reference (title, forfatter, tidsskrift, år)	Studienavn	NCT nummer	Dato for studie (start og forventet slut dato)	Relevant for klinisk spørgsmål:
<i>A Randomized, Open-Label, Dose Finding, Phase 2 study to Assess the Pharmacodynamics and safety of the anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH), Clinical Study Report UX023-CL201 week 160 [21] Confidential</i>  <i>Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. Carpenter MD et al. N Engl J of Med 2018</i>	<i>Protocol number: UX023-CL201</i> <i>A randomized, Open-label, Dose Finding, Phase 2 study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH).</i>  <i>Pediatric patients with XLH 5 ≥ 12 years old (N=52)</i>	NCT02163577	<i>Studie start 2.juli 2014. Databasen blev låst 1. december 2016 for analyse af uge 64 data (16 ugers titrering- and 48 ugers behandling) Sidste patient afsluttede "treatment extension (96 uger) 30. oktober 2018</i>	<i>Studiet understøtter resultaterne fra Fase III studiet som indgår i analysen</i>
<i>Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. Whyte MP et al, Lancet. 2019 [5]</i>	<i>Protocol number: UX023-CL205</i> <i>Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: A multicenter, open-label, phase 2 trial [5].</i>  <i>Pediatric patients with XLH 1-4 years old (N=13)</i>	NCT02750618	<i>Active, not recruiting. Has results. <a href="http://www.Clinicaltrial.gov">www.Clinicaltrial.gov</a></i>  <i>Ongoing up to 96 weeks</i>	<i>Studiet understøtter resultaterne fra Fase III studiet som indgår i analysen</i>
<i>Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial, Imel EA et al. Lancet 2019 [6]</i>	<i>Protocol number: UX023-CL301</i> <i>A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH)</i>	NCT02915705	<i>Studie start: 8 September 2016 Databasen blev låst 30 juli 2018 (dato for at alle deltagere havde afsluttet mindst 64 ugers behandling).</i>	Ja

	(N=61)		Treatment Extention 76 uger med en total behandlingslængde på 140 uger.
--	--------	--	---

## 4.2 Hovedkarakteristika for inkluderede studier

Karakteristika for de tre studier er beskrevet i bilag 1 tabel A2a til Bilag 3 tabel A2c, informationerne heri er hentet fra Clinicaltrial.gov og nedenfor er de tre studier beskrevet mere detaljeret.

### 4.2.1 Hovedkarakteristika for fase III studiet: UX023-CL301, NCT02915705

Ansøgningens analyser og adhoc analyser til besvarelse af de kliniske spørgsmål er baseret på fase-III studiet CL301.

CL301 er et randomiseret, åbent, fase III multicenter studie, som sammenligner effekt og sikkerhed af burosumab (1 gang hver anden uge) med aktiv kontrol (oralt fosfat/aktivt vitamin D terapi) ved behandling af børn med XLH i alderen 1≤12 år. I alt er 61 patienter inkluderet i studiet og randomiseret 1:1 til burosumab (29) og konventionel terapi (oralt fosfat/aktivt vitamin D; n=32). Alle patienter har afsluttet studiet til og med uge 64, som afslutter behandlingsperioden. Herefter går patienterne over i et ekstensionsstudie (op til 76 ugers varighed) og en total behandlingsvarighed på op til 140 uger. Data fra uge 40 (det primære analysetidspunkt) og fra uge 64, de sekundære endepunkter er analyseret og netop publiceret i Lancet [6].

#### 4.2.1.1 Studie design UX023-CL301

UX023-CL301 er et randomiseret, åbent, fase III multicenter studie, som sammenligner effekt og sikkerhed af burosumab (1 gang hver anden uge) med aktiv kontrol (oral fosfat/aktivt vitamin D terapi) ved behandling af børn med XLH i alderen 1≤12 år, med verificeret sygdom med hypofosfatæmi, radiografisk evidens for knoglesygdom ( $\geq 2.0$  points RSS total score) og PHEX mutation eller variant med ukendt signifikans hos patienten eller hos relevante familiemedlemmer i henhold til den X-koblede dominante arvegang. Studiets hovedkarakteristika, som er offentliggjort i clinicaltrial.gov er summeret i bilag 1 tabel A2a UX023-CL 301 og mere detaljeret drøftet nedenfor.

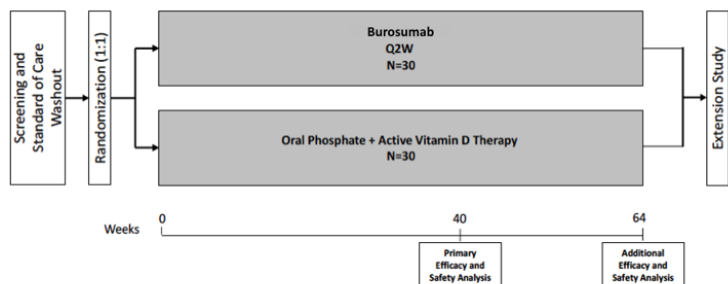
Patienterne blev randomiseret 1:1 til behandling med enten burosumab administreret subkutant eller til oralt fosfat og aktivt vitamin D behandling (konventionel behandling) i 64 uger, jf. figur 1. Randomiseringen blev foretaget i 4 grupper: RSS total score  $\leq 2.5$  vs.  $>2.5$  og alder  $<5$  vs.  $\geq 5$  og efter regioner (Japan vs. resten af verden).

Som i de tidligere fase II studier, vurderes reduktionen i rickets sværhedsgraden ved brug af to komplementære skalaer, Radiographic Global Impression of change (RGI-C) og Rickets Severity Score (RSS).

Den primære analyse var planlagt til uge 40 og analysen ved uge 64 vurderer den fortsatte behandlingseffekt og yderligere effektmål samt langtids safety. Patienter i Europa, USA, Canada og Australien fra begge behandlingsgrupper som afsluttede den aktive-kontrollerede behandlingsperiode på 64 uger blev tilbudt at indgå i et extensionstudie og få burosumab behandling i op til yderligere 76 uger eller indtil burosumab bliver kommercielt tilgængelig eller skiftet fra konventionel terapi til burosumab i op til yderligere 74 uger. Patienterne som var randomiseret til konventionel terapigruppen og krydsede over

til behandling med burosumab påbegyndte behandlingen med samme startdosis og -regime, som var gældende for patienterne der var randomiseret til burosumabgruppen [6].

**FIGUR 1: OVERALL STUDY DESIGN FOR STUDY 301 [7]**



Metodologien er sammenfattet i tabel 4 nedenfor [6] og baseline karakteristika er drøftet i afsnit 4.2.1.2 Studie population.

**TABEL 4 RESUME AF METODOLOGIEN FOR UX023-CL301 [6,7]**

Trial name	UX023-CL301. Efficacy and Safety of Burosumab (KRN23) Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients with X Linked Hypophosphatemia (XLH)
NCT number	NCT02915705
Objectives	Evaluate the effects of burosumab on improving rickets, maximising growth, and restoring phosphorus homeostasis compared with active control (oral phosphate/active vitamin D therapy), as well as to evaluate the safety of burosumab, in children with XLH (aged 1 to ≤ 12 years) with confirmed evidence of rickets.
Publications – title, author, journal, year	Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. Imel EA et al. Lancet 2019
Location	The study enrolled patients across 16 sites in the USA, Canada, South Korea, Japan, Australia, Europe
Design	Multicentre, randomised, open-label, phase 3 study
Duration of study	64 weeks: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary analysis is at Week 40</li> <li>• Analyses at Week 64 to assess the durability of treatment effect, additional efficacy outcomes, and long-term safety</li> <li>• Patients from either treatment groups who completed the active-controlled treatment period of the study (64 weeks) were eligible for an extension study and received burosumab treatment for up to an additional 74 weeks or until the study drug was commercially available.</li> </ul>
Sample size	n = 61
Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Male or female, aged 1 to ≤12 years with radiographic evidence of rickets with a minimum rickets severity score (RSS) total score of 2 as determined by central read</li> <li>• PHEX mutation or variant of uncertain significance in either the patient or in a directly related family member with appropriate X-linked inheritance</li> <li>• Biochemical findings associated with XLH: Serum phosphorus &lt;3.0 mg/dL (0.97 mmol/L)</li> <li>• Serum creatinine within age-adjusted normal range*</li> <li>• Serum 25(OH)D above the lower limit of normal (≥16 ng/mL) at the Screening Visit*</li> <li>• Have received both oral phosphate and active vitamin D therapy for ≥ 12 consecutive months (for children ≥3 years of age) or ≥ 6 consecutive months (for children &lt;3 years of age) prior to the Screening Visit</li> </ul> <p>*Based on overnight fasting (minimum 4 hours) values collected at the Screening and/or Baseline Visits).</p>
Main exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tanner stage 4 or higher through physical examination</li> <li>• Height percentile &gt;50% based on country-specific norms</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Use of aluminium hydroxide antacids, systemic corticosteroids, acetazolamide, and thiazides within 7 days prior to the Screening Visit</li> <li>• Current or prior use of leuprorelin, triptorelin, goserelin, or other drugs known to delay puberty</li> <li>• Use of growth hormone therapy within 12 months before the Screening Visit</li> <li>• Presence of nephrocalcinosis on renal ultrasound grade 4 based on the following scale: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0 = Normal</li> <li>○ 1 = Faint hyperechogenic rim around the medullary pyramids</li> <li>○ 2 = More intense echogenic rim with echoes faintly filling the entire pyramid</li> <li>○ 3 = Uniformly intense echoes throughout the pyramid</li> <li>○ 4 = Stone formation: solitary focus of echoes at the tip of the pyramid</li> </ul> </li> <li>• Planned or recommended orthopaedic surgery (implantation or removal), including staples, 8-plates or osteotomy, within first 40 weeks of the study</li> <li>• Hypocalcaemia or hypercalcaemia, defined as serum calcium levels outside the age-adjusted normal limits</li> <li>• Evidence of hyperparathyroidism</li> <li>• Use of medication to suppress PTH (e.g., cinacalcet, calcimimetics) within 2 months prior to the Screening Visit</li> <li>• Use of any investigational product or investigational medical device within 30 days (within 4 months in Japan) prior to screening, or requirement for any investigational agent prior to completion of all scheduled study assessments</li> </ul>
Method of randomisation	Subjects were randomized 1:1 to receive open-label burosumab by subcutaneous injection or active control via an Interactive Web Response System (IWRS) based on a randomization schedule developed by an independent third-party vendor. Randomization was stratified by baseline rickets severity (RSS total score $\leq 2.5$ vs $> 2.5$ ) and age ( $< 5$ vs $\geq 5$ ) as well as by region (Japan vs rest of the world).
Method of blinding	Blinding was not applied in the study. An open-label study design was chosen since blinding such a study would be problematic due to the different methods of administration and the individualized nature and frequent dose adjustments needed with oral phosphate/active vitamin D therapy.
Intervention(s) (n = ) and comparator(s) (n = )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Open-label burosumab by subcutaneous injection (n = 29)</li> <li>• Oral Phosphate/Active Vitamin D (conventional therapy) - Active control (n = 32)</li> </ul>
Baseline differences	Demographic and baseline characteristics were similar across the treatment groups (5).
Duration of follow-up, lost to follow-up information	As of the data cut off date for this report, 30 July 2018 (date at which all subjects completed at least 64 weeks of the study), the study is ongoing with subjects in Europe, the US, Canada, and Australia either continuing to receive burosumab or receiving burosumab after switching from active control at Week 66. After Week 64, subjects in Japan and Korea were either enrolled into a separate clinical trial of burosumab or received burosumab through another mechanism. Planned analyses at Week 140 will assess the durability of treatment effect, additional efficacy outcomes, and long-term safety in subjects in Europe, the US, Canada, and Australia.
Statistical tests	<p>The full analysis set (used for both efficacy and safety analyses) includes all randomised subjects who received at least one dose of assigned medication. For efficacy analyses, subjects are being analysed by the randomised treatment group.</p> <p>At Week 40 analysis (the primary efficacy analysis time point), the primary hypothesis of the primary endpoint is to test whether there is a difference between the burosumab and active control groups in the mean RGI-C global scores at Week 40. An Analysis of Covariance (ANCOVA) model with treatment group adjusting for baseline rickets severity and age was used to test this hypothesis at a two-sided alpha level of 0.05. The proportion of RGI-C responders (subjects with mean RGI-C global score <math>\geq -2.0</math>) was summarised for each treatment group.</p> <p>At Week 64 (additional analysis), RGI-C global score over time will be analysed using the repeat measurement model that includes treatment group, visit, treatment group by visit interaction, and adjusted for baseline rickets severity and age.</p> <p>For repeated measures, the generalized estimating equation (GEE) approach was used for assessing the change over time. The GEE model included treatment group, study visit, and interaction between treatment group and study visit as categorical variables, stratification factors of Baseline RSS total score and age were also included, unless specified otherwise. Model-based estimates of the changes from Baseline, SE, and corresponding 95% CIs were also provided along with p-values for assessing statistical significance.</p> <p>The change from baseline in RSS total score over time will be analysed at Week 40 and Week 64 using the same method as that of the RGI-C global score.</p>

Primary outcomes (including scoring methods and timings of assessments)	Primary efficacy endpoint: Change from Baseline in severity of rickets as measured by RGI-C global score at Week 40.
Secondary outcomes (including scoring methods and timings of assessments)	<p>The key secondary endpoints include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Change in lower extremity skeletal abnormalities as assessed by the RGI-C long leg score</li> <li>• Change from baseline in standing height/recumbent length Z score</li> <li>• Change from baseline in RSS total score</li> <li>• Change in serum phosphorus from baseline to mean post-baseline values</li> <li>• Change from baseline in ALP</li> </ul> <p>For the growth-related endpoints RGI-C long leg score and change from baseline in standing height/recumbent length Z score, the primary assessment time will be Week 64. For other key secondary endpoints, the primary assessment time will be Week 40. Because of the small sample size, no multiplicity will be adjusted for the key secondary endpoints.</p> <p>Other Secondary Endpoints include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rickets Endpoint(s) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Proportion of subjects with a mean RGI-C global score <math>\geq +2.0</math> (substantial healing)</li> <li>○ Change in rickets as assessed by RGI-C wrist and knee scores</li> <li>○ Change from baseline in RSS wrist and knee scores</li> </ul> </li> <li>• Growth Endpoint <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Change in growth velocity Z score from pre-treatment to post-treatment</li> </ul> </li> <li>• PD Endpoint(s) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Change from baseline over time in serum phosphorus</li> <li>○ Number of subjects reach the normal range of serum phosphorus (3.2 - 6.1 mg/dL) over time</li> <li>○ Change from baseline over time in serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D, urinary phosphorus, Tmp/GFR and TRP</li> </ul> </li> <li>• Pain, Fatigue and Physical Function Endpoint(s) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Change from baseline in the PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) scores in Pediatric Pain Interference, Physical Function Mobility and Fatigue domains</li> <li>○ Change from baseline in the Faces Pain Scale – Revised (FPS-R)</li> <li>○ Change from baseline in the Six Minute Walk Test (6MWT) total distance and percent of predicted normal</li> </ul> </li> </ul>

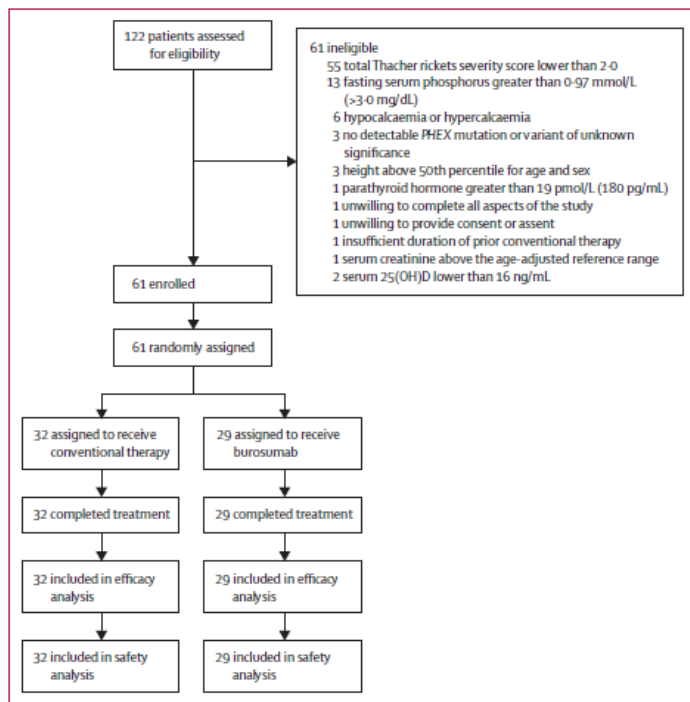
Abbreviations: XLH = X-linked hypophosphataemia; RSS = rickets severity score; PHEX = Phosphate-regulating gene with homology to endopeptidase located on the X-chromosome; PTH = Parathyroid hormone; IWRS = Interactive Web Response System; PD = Pharmacodynamics; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; RGI-C = Radiographic Global Impression of Change; ALP = Alkaline phosphatase; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; FPS-R = Faces Pain Scale – Revised; 6MWT = Six Minute Walk Test; Tmp/GFR = renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate; TRP = Transient Receptor Potential.

#### 4.2.1.2 Studie population UX023-CL301

##### 4.2.1.2.1 Patient fordeling

I alt blev 61 pædiatriske patienter inkluderet i studiet og blev randomiseret 1:1 til henholdsvis burosumab (n=29) og til konventionel behandling (oralt fosfat/aktivt vitamin D; n=32). Alle 61 deltagere inkluderet i studiet (100%) gennemførte de 64 ugers behandling og er inkluderet i alle effekt og safety analyserne. Databasen blev låst for uge 64 data den 30. juli 2018. Alle deltagere gennemførte mindst 64 ugers behandling med studiemedicinen i studieperioden og ingen deltagere afbrød behandlingen eller udgik af studiet.

FIGUR 2 PATIENTERNES FORDELING I STUDIET UX023-CL301 [6]



Patienterne kan være ekskluderes af mere end en årsag. Ingen inkluderede patienter afbrød behandlingen

#### 4.2.1.2.2 Demografi og baseline karakteristika

Demografi og baseline karakteristika var sammenlignelige på tværs af behandlingsgrupperne med undtagelse af Z scores for den stående højde, som var større for deltagerne i den konventionelle behandlingsgruppe end i burosumabgruppen. Z score mean (SD) var for konventionel behandling -2,1 (0,9) og for burosumab gruppen -2,32 (1,2), jf. tabel 5.

**TABEL 5 DEMOGRAFI OG BASELINE KARAKTERISTIKA I STUDIE UX023-CL301 [7]**

	Burosumab Q2W (n = 29)	Konventionel therapy (n = 32)	Overall (N = 61)
Age (years), mean (SD)	6.01 (3.408)	6.50 (3.250)	6.27 (3.307)
Sex, male n (%)	13 (44.8%)	14 (43.8%)	27 (44.3%)
Race			
White	25 (86.2%)	25 (78.1%)	50 (82.0%)
Asian	2 (6.9%)	6 (18.8%)	8 (13.1%)
Other	2 (6.9%)	1 (3.1%)	3 (4.9%)
Weight (kg), mean (SD)	19.59 (8.984)	21.55 (8.910)	20.62 (8.925)
Height (cm), mean (SD)	102.60 (20.013)	106.48 (19.762)	104.67 (19.806)
Standing Height (z-score), mean (SD)	-2.32 (1.167)	-2.05 (0.868)	-2.17 (1.018)
Renal ultrasound, (0 – 5 scale) – n (%)			
0	24 (82.8%)	23 (71.9%)	47 (77.0%)
1	2 (6.9%)	3 (9.4%)	5 (8.2%)
2	2 (6.9%)	3 (9.4%)	5 (8.2%)
3	1 (3.4%)	3 (9.4%)	4 (6.6%)
Number (%) of Patients Who Received Prior Conventional Therapy	29 (100%)	32 (100%)	61 (100%)
Duration of Prior Conventional Therapy (years), mean (SD)	3.32 (3.118)	4.31 (3.031)	3.84 (3.088)
Age When Conventional Therapy Was Initiated (years), mean (SD)	2.61 (2.555)	2.07 (2.032)	2.33 (2.292)
Pharmacodynamic parameters, mean (SD)			
Serum Phosphorus, mg/dL	2.42 (0.244)	2.30 (0.257)	2.36 (0.256)
Serum Phosphorus, mmol/L	0.78 (0.077)	0.74 (0.082)	0.76 (0.082)
TmP/GFR, mg/dL	2.19 (0.373)	2.01 (0.330)	2.09 (0.359)
TmP/GFR, mmol/L	0.708 (0.1206)	0.649 (0.1066)	0.675 (0.1159)
Serum 1,25(OH) <sub>2</sub> D, pg/mL	46.00 (20.060)	40.18 (14.886)	42.99 (17.663)
Serum 1,25(OH) <sub>2</sub> D, pmol/l	110.36 (48.106)	96.42 (35.729)	103.15 (42.368)
ALP (U/L)	510.8 (124.90)	523.4 (154.42)	517.4 (140.15)
Rickets Severity			
RSS Total Score, mean (SD)	3.17 (0.975)	3.19 (1.141)	3.18 (1.057)

Forkortelser: SD = Standard afvigelse; cm = centimeter; kg = kilo; TmP/GFR = tubulær maksimal fosfat reabsorption pr. glomerulær filtrationshastighed; ALP = basis fosfatase; RSS = rickets severity score.

#### 4.2.2 Hovedkarakteristika for fase II studiet UX023-CL201, NCT nummer 02163577

### Study of KRN23, a Recombinant Fully Human Monoclonal Antibody Against Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23), in Pediatric Subjects With X-linked Hypophosphatemia (XLH)

#### 4.2.2.1 Studie design UX023-CL201

I fase II studiet UX023-CL201 er burosumab sikkerhed og effekt blevet vurderet i en pædiatrisk population med XLH. I studiet er inkluderet 52 patienter i alderen 5-12 år. Studiet er et randomiseret, multicenter, åben-label, dose findings, fase II studie. Studiets første extension periode med fokus på både safety og effekt på 96 uger er afsluttet og data uge160 forventes publiceret ved næste opdatering af EPAR i Q3, 2019 [21]. Analyse af uge 160 data anvendes her til at belyse nogle af Medicinrådets spørgsmål under "Andre overvejelser".



Studiets anden extensionsperiode med yderligere 56 uger har til formål at indhente langtidsbivirkninger og effekt ved burosumab behandling i op til 214 ugers data.

Studiets hovedkarakteristika, som er offentliggjort i [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) er summeret i bilag 2 tabel A2b UX023-CL 201 og mere detaljeret drøftet nedenfor.

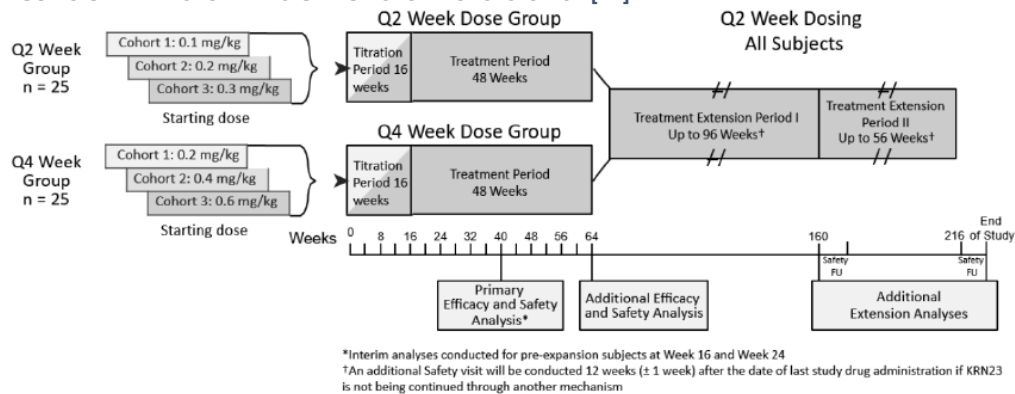
Deltagerne i studiet standsede behandlinger, som påvirker fosfatmetabolismen (oralt fosfat og vitamin D metabolisk behandling) før randomisering og igennem hele studiets varighed.

De to dosisregimer administration hver 2. uge (Q2W) eller hver 4 uge (Q4W), blev vurderet i dette pædiatriske fase II studie med henblik på at fastlægge den optimale dosis og dosisregime til pædiatriske patienter. Deltagerne blev inkluderet sekventielt i kohorter defineret ved initialdosis af burosumab og var randomiseret til Q2W regimet eller til Q4W regimet indenfor hver dosis kohorte. Den initialt rekrutterede gruppe kunne maksimalt omfatte 20 drenge eller 20 piger. Den månedlige dosis af burosumab var den samme for Q2W eller Q4W regimet indenfor hver dosiskohorte, i.e.:

- Dosis kohorte1 initialdosis 0.1 mg/kg Q2W (n=5) eller 0.2 mg/kg Q4W (n=5)
- Dosis kohorte 2 initialdosis 0.2 mg/kg Q2W (n=5) eller 0.4 mg/kg Q4W (n=5)
- Dosis kohorte 3 initialdosis 0.3 mg/kg Q2W (n=16) eller 0.6 mg/kg Q4W (n=16)

Studiet består af to screeningsbesøg, en 16 ugers titreringsperiode, en 48 ugers behandlingsperiode, og en 96 ugers behandlingsextensionsperiode, jf. figur 3.

**FIGUR 3 OVERALL STUDY DESIGN FOR STUDY UX023-CL201 [21]**



- Titreringsperioden (16 uger): burosumab dosis blev justeret efter fastende serum fosfatniveau 2 uger efter administration. Målet var at opnå et fosfatniveau i den nedre ende af det normale referenceinterval (3.5 to 5.0 mg/dL [1.13 to 1.62 mmol/L]). Dosis blev justeret hver 4. uge med intervaller af 0.3 mg/kg forøgelse efter behov, baseret på to ugers post-dosis måling af fastende serum fosfat niveau.
- Behandlingsperiode (48 uger): Hver patient fortsatte det regime de var randomiseret til (Q2 eller Q4) og fortsatte med at modtage den individualiserede optimale dosis af burosumab, som var indstillet

igennem titreringsperioden. Dosistitreringen kunne fortsætte ind i behandlingsperioden, hvis nødvendigt.

- Behandlingsextensions perioden (96 uger): Alle patienter blev behandlet med burosumab Q2W. Deltagere, som var randomiseret til Q2W regimet fortsatte på den individualiserede dosis, som var indstillet gennem dosistitreringen og behandlingsperioden. Deltagere, som oprindeligt var randomiseret til Q4W regimet skiftede til Q2W regimet, og burosumab dosis blev justeret ind efter serumfosfatniveauet.

Det primære endepunkt var ændring i Thachers Rickets Severity Score, RSS efter uge 40 og 64 i forhold til baseline. I tillæg så man på RGI-c, Radiographic Impression of Change ved uge 40 og uge 64.

Desuden så man på ændringer i farmakodynamiske parametre, lineære vækst, fysiske evner og incidens af bivirkninger.

De tilgængelige kliniske data for pædiatriske patienter viser at burosumab signifikant reducerede sværhedsgraden af rakitis målt ved to uafhængige metoder.

Behandling med burosumab én gang hver 2. uge resulterede i et stabilt øget serumfosfatniveau til et normalt eller næsten normalt niveau efter at dosis var stillet ind på ca. 1 mg pr. Kg. Derimod var serumfosfatniveauet i "hver 4.-uges-gruppen" lavt i slutningen af dosisintervallet.

"hver 2.-uges-dosering" resulterede i substantiel opheling af rakitis i næsten alle de børn havde mere alvorlig rakitis ved baseline. Resultaterne indikerer, at burosumab med en dosering på ca. 1 mg/kg administreret 2 gange ugentlig er en anbefalelsesværdig behandling med henblik på at øge den renale tubulære fosfat reabsorption og på at forbedre kliniske manifestationer hos børn med XLH.

Fordelen ved behandlingen er større for patienter med mere alvorlig rakitis, defineret med total Rickets Severity Score (RSS)  $\geq 1,5$  ved baseline. Sværhedsgraden af rakitis ved baseline var associeret med funktionel påvirkning. Patienter med mere alvorlig rakitis ved baseline havde større påvirkning på evnen til at gå (målt ved 6MWT) og lavere scores på sports-/fysisk funktionsskala og smerte-/komfortskala (POSNA-PODCI).

Burosumab behandling forbedrer den fysiske funktion og reducerer smerte. Burosumab har en favorabel benefit-risk profil.

Det primære endpoint var ændring fra baseline til uge 40 og 64 i Thacher rickets severity total score (interval fra 0-10, hvor højere score indikerer større sygdomsgrad) [4,8]. Nøgleresultaterne af effektanalyserne for den inkluderede population (n=52) uge 40 og 64 er nærmere drøftet i Assessment Report, EPAR [4].

Effekt (rakitis, stående højde, gangfunktion, funktionel påvirkning og smerte blev evalueret i uge 88 og 160. Studiets første extensionsperiode med fokus på både safety og effekt på 96 uger er afsluttet og data 160-ugers-data forventes publiceret ved næste opdatering af EPAR i Q3, 2019. Analyse af 160 ugers data

anvendes her til at belyse nogle af Medicinrådets spørgsmål under "Andre overvejelser" [21 konfidentielle data].

Metodologien er summeret i tabel 6 nedenfor [6] og baseline karakteristika er drøftet i afsnit 4.2.2.2 Studie population.

**TABEL 6 RESUME AF METODOLOGIEN FOR UX023-CL201 [4,8]**

Study name	<b>UX023-CL201 Study of KRN23, a Recombinant Fully Human Monoclonal Antibody Against Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23), in Pediatric Subjects With X-linked Hypophosphatemia (XLH)</b>
Objectives	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identify a dose and dosing regimen of burosumab, based on safety and PD effect in paediatric XLH patients</li> <li>Establish the safety profile of burosumab for the treatment of children with XLH including ectopic mineralisation risk, cardiovascular effects, and immunogenicity profile</li> <li>Characterise the PK/PD of the burosumab doses tested in the monthly (Q4W) and biweekly (Q2W) dose regimens in paediatric XLH patients</li> <li>Determine the PD effects of burosumab treatment on markers of bone health in paediatric XLH patients</li> <li>Obtain a preliminary assessment of the clinical effects of burosumab on bone health and deformity, muscle strength, and motor function</li> <li>Obtain a preliminary assessment of the effects of burosumab on patient-reported outcomes, including pain, disability, and quality of life in paediatric XLH patients</li> <li>Evaluate the long-term safety and efficacy of burosumab</li> </ul>
Location	This study is being conducted at a total of nine centres: four in the United States, three in the United Kingdom, one in France, and one in the Netherlands
Design	Randomised, multicentre, open-label, dose-finding phase 2 study assesses the PD, efficacy, and safety of burosumab in prepubescent children (5 to 12 years old) with XLH. The study consists of two Screening Visits, a 16-week Titration Period, a 48-week Treatment Period, and a 96-week Treatment Extension Period.
Duration of study	The planned study duration is 160 weeks (approximately 3 years): 16 weeks in the Titration Period, 48 weeks in the Treatment Period, and 96 weeks in the Treatment Extension Period.
Sample size	<p>Approximately 30 paediatric subjects with XLH and radiographic evidence of bone disease ("pre-expansion subjects") were planned for enrolment under the original study protocol. The study was expanded per amendment 3 of the protocol to include additional subjects ("expansion subjects") who were required to have rickets severity of at least 1.5 at the knee (per the Rickets Severity Score [RSS] method), for a total of approximately 50 subjects planned overall.</p> <p>A total of 52 pediatric subjects were enrolled into the study and were randomized 1:1 to the Q2W and Q4W dose regimens Table 7. The first 36 subjects were enrolled into three consecutive dose cohorts, starting with the lowest initial dose. Within each dose regimen group (Q2W or Q4W), the consecutive cohorts were enrolled in a staggered fashion. The first cohort of each dose regimen group started on the lowest dose (0.1 mg/kg Q2W or 0.2 mg/kg Q4W). After establishment of safety of the dose used in the initial cohort, each subsequent cohort received progressively higher starting doses. Within each dose regimen group, five, five, and 8 pre-expansion subjects were enrolled into Dose Cohorts 1, 2, and 3, respectively. All 16 expansion subjects were enrolled into Dose Cohort 3, eight to each dose regimen group. A total of 26 subjects were enrolled into each dose regimen group.</p>
Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Male or female, aged 5 – 12 years, inclusive, with open growth plates</li> <li>Tanner stage of 2 or less based on breast and testicular development</li> <li>Diagnosis of XLH supported by ONE of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmed PHEX mutation in the subject or a directly related family member with appropriate X-linked inheritance</li> <li>Serum FGF23 level &gt; 30 pg/mL by Kainos assay</li> </ul> </li> <li>Biochemical findings (based on overnight fasting [minimum 4 hours] values collected at Screening Visit 2) associated with XLH including: <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum phosphorus ≤ 2.8 mg/dL (0.904 mmol/L)</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serum creatinine within age-adjusted normal range</li> <li>● Standing height &lt; 50th percentile for age and gender using local normative data. (Criterion was changed to “&lt; 50th percentile” [from “&lt; 25th percentile”] per Protocol Amendment 1)</li> <li>● Radiographic evidence of active bone disease including rickets in the wrists and/or knees, AND/OR femoral/tibial bowing, OR, for expansion subjects, an RSS score in the knee of at least 1.5 points as determined by central read (The inclusion criterion of RSS <math>\geq</math> 1.5 for subjects enrolled with the expansion of the study was added per Protocol Amendment 3)</li> <li>● Willing to provide access to prior medical records for the collection of historical growth, biochemical and radiographic data, and disease history</li> <li>● Provide written or verbal assent (if possible) and written informed consent by a legally authorised representative after the nature of the study has been explained, and prior to any research-related procedures</li> <li>● Must, in the opinion of the investigator, be willing and able to complete all aspects of the study, adhere to the study visit schedule and comply with the assessments</li> <li>● Females who have reached menarche must have a negative pregnancy test at Screening and undergo additional pregnancy testing during the study. If sexually active, male and female subjects must be willing to use an acceptable method of contraception for the duration of the study. (This inclusion criterion added per Protocol Amendment 1)</li> </ul>
Exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Use of a pharmacologic vitamin D metabolite or analog (e.g., calcitriol, doxercalciferol, alfacalcidol, and paricalcitol) within 14 days prior to Screening Visit 2; washout took place during the Screening Period</li> <li>● Use of oral phosphate within 7 days prior to Screening Visit 2; washout took place during the Screening Period</li> <li>● Use of calcimimetics, aluminium hydroxide antacids, systemic corticosteroids, and thiazides within 7 days prior to Screening Visit 1</li> <li>● Use of growth hormone therapy within 3 months before Screening Visit 1. (Criterion was changed to “within 3 months” [from “within 12 months”] per Protocol Amendment 2)</li> <li>● Use of bisphosphonates for 6 months or more in the 2 years prior to Screening Visit 1</li> <li>● Presence of nephrocalcinosis on renal ultrasound graded <math>\geq</math> 3 based on the following scale: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0 = Normal</li> <li>○ 1 = Faint hyperechogenic rim around the medullary pyramids</li> <li>○ 2 = More intense echogenic rim with echoes faintly filling the entire pyramid</li> <li>○ 3 = Uniformly intense echoes throughout the pyramid</li> <li>○ 4 = Stone formation: solitary focus of echoes at the tip of the pyramid</li> </ul> </li> <li>● Planned or recommended orthopaedic surgery, including staples, 8-plates or osteotomy, within the clinical trial period</li> <li>● Hypocalcaemia or hypercalcemia, defined as serum calcium levels outside the age-adjusted normal limits (based on overnight fasting [minimum 4 hours] values collected at Screening Visit 2)</li> <li>● Evidence of tertiary hyperparathyroidism as determined by the Investigator</li> <li>● Use of medication to suppress parathyroid hormone (PTH) within 2 months prior to Screening Visit 1</li> <li>● Presence or history of any condition that, in the view of the investigator, places the subject at high risk of poor treatment compliance or of not completing the study</li> <li>● Presence of a concurrent disease or condition that would interfere with study participation or affect safety</li> <li>● Previously diagnosed with human immunodeficiency virus antibody, hepatitis B surface antigen, and/or hepatitis C antibody</li> <li>● History of recurrent infection or predisposition to infection, or of known immunodeficiency</li> <li>● Use of a therapeutic monoclonal antibody within 90 days prior to Screening Visit 1 or history of allergic or anaphylactic reactions to any monoclonal antibody</li> <li>● Presence or history of any hypersensitivity to burosumab excipients that, in the judgment of the investigator, places the subject at increased risk for adverse effects</li> <li>● Use of any investigational product or investigational medical device within 30 days prior to screening, or requirement for any investigational agent prior to completion of all scheduled study assessments</li> </ul>

Method of randomisation	<p>Eligible subjects were enrolled sequentially into one of three cohorts defined by the initial dose of burosumab. Within each dose cohort, subjects were randomised to the Q2W or to the Q4W regimen. The dose of burosumab for the Q2W and Q4W regimens was the same on a monthly basis within each dose cohort, i.e.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose Cohort 1 received initial doses of 0.1 mg/kg Q2W or 0.2 mg/kg Q4W (n = 10 pre-expansion subjects)</li> <li>• Dose Cohort 2 received initial doses of 0.2 mg/kg Q2W or 0.4 mg/kg Q4W (n = 10 pre-expansion subjects)</li> <li>• Dose Cohort 3 received initial doses of 0.3 mg/kg Q2W or 0.6 mg/kg Q4W (n = 30 pre-expansion and expansion subjects)</li> </ul> <p>Once the full allotment of subjects had been enrolled into a cohort, the next cohort was enrolled. Additionally, subjects were not randomised for Dose Cohort 2 until the fourth subject in Dose Cohort 1 had completed the Week 4 study visit and a safety review had been completed.</p> <p>Subjects were randomised 1:1 to the Q2W or Q4W regimens within each dose cohort via an Interactive Web Response System (IWRS) based on a randomisation schedule developed by an independent third-party vendor. Randomisation was stratified by gender; no more than 20 subjects of either gender were enrolled in the pre-expansion group. No requirement for gender balance was applied in the expansion group.</p>
Method of blinding	<p>This study was designed as an open-label study and hence was not blinded.</p> <p>RSS and RGI-C radiograph assessments were blinded as follows:</p> <p>To obtain the RSS score, the radiographs of the wrists and knees from individual subjects were presented in random order and evaluated separately with the rater blinded to the treatment status of the subject and the timing of the radiograph. Each rating was entered into an electronic data capture system at the time of the rating and transferred electronically to a central imaging facility. The scores could not be retrieved from the system by the rater after submission. As a means to further reduce potential bias, additional independent control radiographs were included in the batches reviewed at key assessment points.</p> <p>Three paediatric radiologists not affiliated with the conduct of the study or Ultragenyx performed blinded RGI-C ratings for the wrist, knee, and long leg radiographs. Prior to rating any radiographs, the three raters were trained to perform RGI-C ratings to gain consensus on the terminology used to describe XLH-related radiographic abnormalities and to establish inter-rater reliability. The ratings were performed independently with the raters having no opportunity to discuss images or compare ratings; ratings could not be retrieved or changed by the raters after submission. The raters were not provided access to the protocol, subject identifiers, or information related to burosumab or prior conventional therapy. Radiograph pairs were presented for review in random order. For each RGI-C score (wrist, knee, global and leg), the average of the scores assigned by the three independent raters were used for analysis. To further reduce potential bias, additional radiographs were included in the batches reviewed as described for RSS assessments.</p>
Intervention(s) (n = ) and comparator(s) (n = )	<p>Burosumab, n=52:</p> <p>Pre-expansion Subjects</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose Cohort 1, n=10 (0.1 mg/kg Q2W [n=5], 0.2 mg/kg Q4W [n=5])</li> <li>• Dose Cohort 2, n=10 (0.2 mg/kg Q2W [n=5], 0.4 mg/kg Q4W [n=5])</li> <li>• Dose Cohort 3, n=16 (0.3 mg/kg Q2W [n=8], 0.6 mg/kg Q4W [n=8])</li> </ul> <p>Expansion Subjects</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose Cohort 3, n=16 (0.3 mg/kg Q2W [n=8], 0.6 mg/kg Q4W [n=8])</li> </ul>
Baseline differences	<p>Demographic characteristics were similar for subjects randomised to the Q2W and to the Q4W dose regimens.</p>
Duration of follow-up, lost to follow-up information	<p>All subjects completed at least 64 weeks on study. No subject discontinued from the study, and all subjects are continuing in the study as of the data cut-off date.</p> <p>The latest data available are from Week 88 (extension period).</p>
Statistical tests	<p>No formal hypothesis was tested to compare treatment groups (Q2W and Q4W) in this study. Changes from baseline in efficacy parameters were tested.</p> <p>Statistical analyses were reported using summary tables, figures, and data listings. Statistical tests were 2-sided at the alpha=0.05 significance level, and 2-sided 95% confidence intervals (CIs) were used. All p-values were presented as nominal p-values. No adjustment on multiplicity was made. For the primary efficacy endpoint of change in RSS total score, the difference between the two dose regimens (Q2W and Q4W) was summarised with 95% CIs.</p>

	<p>For repeated measures, the generalised estimating equation (GEE) approach was used for assessing the change over time. The GEE model included regimen, study visit and interaction between regimen and study visit as categorical variables. Model-based estimates of changes from Baseline and corresponding 95% CIs were provided along with P-values for assessing statistical significance. As exploratory analyses, covariates such as baseline measures, gender, and age were considered for adjustment within GEE models.</p> <p>Continuous variables were summarised with means, standard deviations (SD), standard errors (SE), medians, interquartile ranges (Q1, Q3), minimums, and maximums. Categorical variables were summarised by counts and by percentages of subjects in corresponding categories. No imputation on missing data was made, unless stated otherwise. All data obtained from the Case Report Forms (CRFs) as well as any derived data were included in data listings.</p> <p>Efficacy results were analysed by subgroups defined by RSS total score at Baseline. The “higher RSS” subgroup consisted of subjects with RSS total scores at Baseline <math>\geq 1.5</math>; the “lower RSS” subgroup consisted of subjects with RSS total scores at Baseline <math>&lt; 1.5</math>. The value of 1.5 was based on the median RSS total score of the study population at the interim analysis of the first 12 subjects. Results also were analysed by subgroups defined by degree of functional impairment: for 6MWT results by percentage of predicted 6MWT (abnormal: <math>&lt; 80\%</math>, or normal range: <math>\geq 80\%</math>) at Baseline, and for the POSNA-PODCI questionnaire by Global Functioning scale score (abnormal: <math>&lt; 40</math>, or normal range: <math>\geq 40</math>) at Baseline.</p>
Primary outcomes (including scoring methods and timings of assessments)	<p>Primary efficacy endpoint: Change from Baseline in severity of rickets as measured by Rickets Severity Score (RSS) total score</p> <p>The primary efficacy analysis was at Week 40. Additional efficacy analysis was carried out at Week 64.</p>
Secondary outcomes (including scoring methods and timings of assessments)	<p>Secondary efficacy endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Change from Baseline in severity of rickets as measured by RSS knee and wrist scores</li> <li>• Change from Baseline in the radiographic appearance of rickets and bowing as measured by Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) global, knee, wrist and long leg scores</li> <li>• Growth (standing height, sitting height, arm length, and leg length)</li> <li>• Walking Ability (Six-minute Walk Test [6MWT])</li> <li>• Functional disability and pain (Pediatric Orthopedic Society of North America – Pediatric Outcomes Data Collection Instrument [POSNA-PODCI])</li> </ul>

#### 4.2.2.2 Studie population UX023-CL201

##### 4.2.2.2.1 Patient fordeling

I alt blev 52 pædiatriske deltagere inkluderet i studiet og blev randomiseret 1:1 til dosisregimerne: Subkutan injektion hver 2. uge (Q2W) og subkutan injektion hver 4. uge (Q4W). Yderligere 27 patienter blev screenet, men blev ikke inkluderet i studiet, da de ikke mødte et eller flere af inklusionskriterierne.

De første 36 deltagere blev inkluderet i tre konsekutive dosis kohorter, begyndende med den laveste initialdosis. Indenfor hver dosis regimegruppe (Q2W) eller (Q4W) blev kohorterne igangsat sekventielt den laveste dosis først (0,1 mg/kg Q2W eller 0,2 mg/kg Q4W). Efter at safety i den initiale kohorte var udredt, påbegyndte den efterfølgende kohorte behandling med en progressiv højere startdosis. Indenfor hver dosisregimegruppe blev der inkluderet henholdsvis 5, 5 og 8 preexpansion deltagere i hver dosiskohorte 1, 2 og 3. I alt blev 26 deltagere inkluderet i hvert dosisregime gruppe (Q2W eller Q4W).

**TABEL 7: PATIENTERNES FORDELING I REGIME OG DOSIS KOHORTER STUDIE CL201 [8]**

	Number of subjects		
	Regimen		Subtotals by cohorts
	Q2W	Q4W	
<b>Pre-expansion Subjects</b>			
Dose Cohort 1 (0.1 mg/kg Q2W, 0.2 mg/kg Q4W)	5	5	10
Dose Cohort 2 (0.2 mg/kg Q2W, 0.4 mg/kg Q4W)	5	5	10
Dose Cohort 3 (0.3 mg/kg Q2W, 0.6 mg/kg Q4W)	8	8	16
<b>Expansion Subjects</b>			
Dose Cohort 3 (0.3 mg/kg Q2W, 0.6 mg/kg Q4W)	8	8	16
Subtotals by regimen	26	26	52

Q2W = every 2 weeks; Q4W = monthly

Alle deltagere afsluttede mindst 64 ugers behandling. Ingen deltagere afbrød behandlingen og alle deltagere fortsatte i studiet til cut-off dagen.

Intent to treat (ITT), PK/PD, og safety analysesættet var det samme, dvs. hvert analyseset bestod af alle 52 deltagere.

#### 4.2.2.2 Demografi og baseline karakteristika

I studie CL201 har alle deltagere tegn på XLH. (tabel 8 and 9).

- Mean serum fosfat koncentration og TmP/GFR var væsentlig under de forventede referenceintervaller for alderen.
- Næsten alle havde modtaget konventionel terapi med oralt fosfat og aktivt vitamin D analoger før de blev inkluderet i studiet. På trods af at de havde været i behandling med konventionel terapi og havde haft lægehjælp fra tidligt i livet, viste patienterne tydelige tegn på sygdom, herunder raktis, deformation af underekstremiteterne og reduceret vækst. Den inkluderede population var diagnosticeret med multiple symptomer på XLH, den mest almindelige var deformation af underekstremiteterne (tabel 9).
- Største delen af børnene (94,2%) viste radiografisk tilstedeværelse af raktis ved baseline (score >0). Næsten to tredjedele af deltagerne i studiet (34/52, 65%) havde betydelig raktis sygdom med en baseline total RSS $\geq$ 1.5 (højere RSS subgruppe). Disse patienter led af betydelige smerter, begrænset mobilitet og manglende evne til at deltage i sport og andre aktiviteter, hvilket indikerer, at tilstedeværelsen af raktis er en god determinant for vigtige kliniske effektmål. Gangfunktionen var også påvirket [22], og denne præstationstest stemmer overens med resultaterne fra POSNA-PODCI, som indikerer en sammenhæng mellem baseline sport/fysisk funktion score og RSS score.

- Baseline karakteristika i referencestudiet CL002 lignede studie CL201 med undtagelse af RSS total score, som var lidt lavere for CL002 kohorten i forhold til den fulde CL201 kohorte. Begge studiekohorter var sammenlignelige med hensyn til gennemsnitsalder og aldersinterval, varighed af konventionel terapi for +6 årige, deformitet af underekstremiteterne (primært bowing af femur og/eller tibia/fibula), og nedsat højde for alderen. Varigheden af behandling med konventionel terapi før inkludering i studie CL002 var ca. 6+ års, rickets forbedres i nogle deltagere men flertallet af deltagerne fortsatte med at vise tegn på sygdom, herunder vedvarende rickets, deformerede underekstremiteter, og nedsat højde for alderen på tidspunktet for baseline-radiologiske optagelser. RSS score ved baseline viser tilstedeværelse af rickets (score > 0) på størstedelen af røntgenbillederne, 96%.

**TABEL 8 DEMOGRAFI OG BASELINE KARAKTERISTKA I STUDIE CL201 OG CL002 [8]**

	CL201	Study CL002
	Q2W (n=26)	Radiographic analysis set (n=35)
Age (years), mean (SD)	8.7 (1.72)	<u>8.58 (2.57)<sup>a</sup></u>
Sex, male n (%)	12 (46.2%)	<u>11 (31.4%)</u>
Race		
White	23 (88.5%)	<u>34 (97.1%)</u>
Black/ African-American	2 (7.7%)	<u>0 (0.0%)</u>
Other	1 (3.8%)	<u>1 (2.9%)</u>
Weight (kg), mean (SD)	31.87 (7.92)	<u>NR</u>
Height (percentile for age and gender), mean (SD)	11.13 (13.79)	<u>NR</u>
Standing Height (z-score), mean (SD)	-1.72, 1.03	<u>-1.89 (0.920)<sup>a</sup></u>
Renal ultrasound score, (0 – 5 scale) – n (%)		
0	17 (65.4%)	<u>NR</u>
1	6 (23.1%)	
2	3 (11.5%)	
Number (%) of Subjects Who Received Prior Conventional Therapy	24 (92.3%)	<u>NA (100% received)</u>
Duration of Prior Conventional Therapy, mean (SD)	7.02 (2.14) years	<u>&gt; 6 years</u>
Age When Conventional Therapy Was Initiated (years), mean (SD)	2.21 (1.46) years	<u>2.22 (1.768)</u>
Pharmacodynamic parameters, mean (SD)		
Serum Phosphorus, mg/dL	2.38 (0.41)	<u>NR</u>
TmP/GFR (mg/dL)	2.18 (0.49)	<u>NR</u>
Serum 1,25(OH) <sub>2</sub> D (pg/mL)	41.28 (21.97)	<u>NR</u>
ALP (U/L)	461.9 (110.21)	<u>NR</u>
Rickets Severity		
RSS Total Score, mean (SD)	1.92 (1.17)	<u>1.40 (0.747)<sup>a</sup></u>

<sup>a</sup> At baseline paired radiograph (the earlier radiograph pair)



**TABEL 9 XLH SYMPTOMER DIAGNOSTISERET I STUDIE CL201**

	Burosumab Q2W (n=26)
Any Bowing in Limbs	24 (92.3%)
Unusual Gait or Way of Walking	20 (76.9%)
Bowing of Lower Legs	16 (61.5%)
Short Stature/Delayed Growth	17 (65.4%)
Bowing of Upper Legs	16 (61.5%)
Intoeing	16 (61.5%)
Dental Abscesses	16 (61.5%)
Delayed Walking	9 (34.6%)
Nephrocalcinosis	6 (23.1%)
Excessive cavities	6 (23.1%)
Widened/thickened wrists	4 (15.4%)
Knock-knees	5 (19.2%)
Cranial Synostosis	3 (11.5%)
Bowing of the forearms	2 (7.7%)
Irregular-shaped chest	3 (11.5%)
Chiari malformation	2 (7.7%)
Other	2 (7.7%)
Impaired renal function	1 (3.8%)
Hearing loss	0 (0.0%)

#### 4.2.3 Hovedkarakteristika UX023-CL205, NCT number 02750618

**Efficacy and Safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked Hypophosphatemia: a multicenter open-label, phase 2 trail. [5]**

##### 4.2.3.1 Studie design

UX023-CL205 (CL205) er et afsluttet multicenter, åbent-label, single-arm, fase 2 studie blandt 13 børn i alderen 1-4 år med XLH. Alle børn havde modtaget konventionel behandling i gennemsnitligt 16 måneder før studiestart. Formålet med studiet var at undersøge safety, PD, PK og effekt af burosumab administreret ved subkutan (SC) injektion Q2W i 64 uger blandt små børn (1-4 år ved baseline) [5].

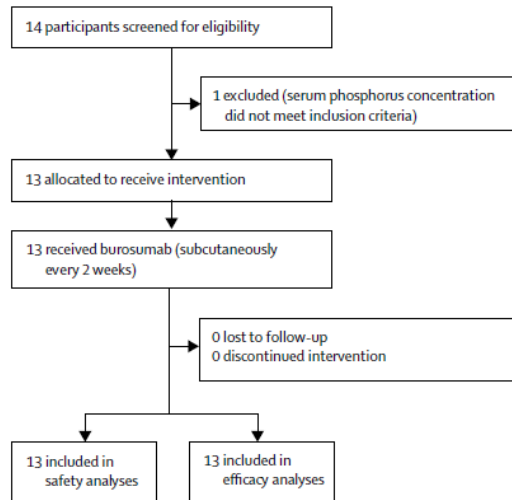
Studiets Hovedkarakteristika er publiceret i [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) og er summeret i bilag 3 tabel A2c UX023-CL205. En mere detaljeret drøftelse af hovedkarakteristika følger nedenfor.

I CL205 studiet blev patienterne behandlet med burosumab og påbegyndte behandlingen med en startdosis på 0.8 mg/kg Q2W. Dosis kunne øges til 1.2 mg/kg Q2W på ethvert tidspunkt, såfremt patienten mødte alle følgende dosisjusteringskriterier:

- 1) To på hinanden følgende serum-fosfat-målinger ligger under normalområdet.
- 2) serum fosfat er steget < 0.5 mg/dL fra Baseline
- 3) patienten har ikke mistet en dosis af studiemedicinen, som kan forklare faldet i serum fosfat.

Den planlagte behandlingsvarighed i studie CL205 er 64 uger. Patienter som gennemfører studiet kan fortsætte i et extensionstudie. Analyserne af data op til uge 64 for alle 13 patienter inkluderet i studiet, samt yderligere safety data op til data cutoff datoen er tilgængelige. [5].

**FIGUR 4 STUDIE DESIGN STUDIE CL205 [5]**



Metodologien er sammenfattet nedenfor i tabel 10 [5] og baseline karakteristika er drøftet i afsnit 4.2.3.2 Studie population.

**TABEL 10 SAMMENDRAG AF METODOLOGIEN CL205**

Study name	UX023-CL205 Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial.  Study of the Safety, Pharmacodynamics (PD) and Efficacy of KRN23 in Children From 1 to 4 Years Old With X-linked Hypophosphatemia (XLH)
NCT number	NCT number 02750618
Objectives	Primary objectives: <ul style="list-style-type: none"> <li>Establish the safety profile of burosumab for the treatment of XLH in children between 1 and 4 years old</li> <li>Determine the pharmacodynamic (PD) effects of burosumab treatment on serum phosphorus and other PD markers that reflect the status of phosphate homeostasis in children between 1 and 4 years old with XLH</li> </ul> Additional study objectives are to assess the following in children between 1 and 4 years old with XLH: <ul style="list-style-type: none"> <li>Effects of burosumab on rickets</li> <li>Effects of burosumab on growth and lower extremity deformity</li> <li>Pre-dose burosumab drug concentration levels</li> </ul>
Publication -title author, journal, year	Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicenter, open label, phase 2 trial. Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, Mao M, Skrinar A, Martin JS, Imel EA. Lancet 2019
Location	This study is being conducted at 3 centres in the USA.
Design	Multi-centre, open-label, single-arm, phase 2 study in children from 1 to 4 years old with XLH who are naive to therapy or have previously received conventional therapy with oral phosphate and active vitamin D to assess the safety, PD, PK, and efficacy of burosumab administered via subcutaneous (SC) injection Q2W for a total of 64 weeks.

Duration of study	The planned duration of treatment in this study is 64 weeks. Subjects who complete the study may continue into an extension study.
Patient population	Subjects were between 1 and 4 years old, inclusive, with clinical findings consistent with XLH, including hypophosphatemia and radiographic evidence of rickets (at least 5 subjects were required to have a Rickets Severity Score [RSS] at the knee of $\geq 1.5$ points at Screening), and a confirmed PHEX mutation or variant of uncertain significance (VUS).
Sample size	Approximately 10 paediatric subjects were planned for enrolment and 13 subjects were enrolled. This submission summarises the planned, primary analyses of data to Week 40 for all 13 subjects and additional safety data available through the data cut-off date.
Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Male or female, aged <math>\geq 1</math> year and <math>&lt; 5</math> years</li> <li>• PHEX mutation or VUS in either the patient or a directly related family member with appropriate X-linked inheritance</li> <li>• Biochemical findings associated with XLH including serum phosphorus <math>&lt; 3.0</math> mg/dL (0.97 mmol/L) and serum creatinine within age-adjusted normal range. (Criteria to be determined based on fasting [minimum 4 hours] values collected at Baseline.)</li> <li>• Radiographic evidence of rickets; at least 5 subjects will be required to have a RSS at the knee of at least 1.5 points as determined by central read</li> <li>• Willing to provide access to prior medical records for the collection of historical growth, biochemical, and radiographic data and disease history</li> <li>• Provide written informed consent by a legally authorised representative after the nature of the study has been explained, and prior to any research-related procedures</li> <li>• Must, in the opinion of the Investigator, be willing and able to complete all aspects of the study, adhere to the study visit schedule, and comply with the assessments</li> </ul>
Exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unwilling to stop treatment with oral phosphate and/or pharmacologic vitamin D metabolite or analog (e.g., calcitriol, alfacalcidol) during the screening period and for the duration of the study</li> <li>• Presence of nephrocalcinosis on renal ultrasound grade 4 based on the following scale: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0 = Normal</li> <li>○ 1 = Faint hyperechogenic rim around the medullary pyramids</li> <li>○ 2 = More intense echogenic rim with echoes faintly filling the entire pyramid</li> <li>○ 3 = Uniformly intense echoes throughout the pyramid</li> <li>○ 4 = Stone formation: solitary focus of echoes at the tip of the pyramid</li> </ul> </li> <li>• Planned or recommended orthopaedic surgery, including staples, 8-plates or osteotomy, within the clinical trial period</li> <li>• Hypocalcaemia or hypercalcaemia, defined as serum calcium levels outside the age-adjusted normal limits. (Criteria to be determined based on fasting [minimum 4 hours] values collected at Baseline.)</li> <li>• Presence or history of any condition that, in the view of the Investigator, places the subject at high risk of poor treatment compliance or of not completing the study</li> <li>• Presence of a concurrent disease or condition that would interfere with study participation or affect safety</li> <li>• History of recurrent infection or predisposition to infection, or of known immunodeficiency</li> <li>• Use of any investigational product or investigational medical device within 30 days prior to screening, or requirement for any investigational agent prior to completion of all scheduled study assessments</li> </ul>
Intervention(s) (n = ) and comparator(s) (n = )	Burosumab, n=13  Single arm study no comparator
Baseline differences	Not applicable
How were participants followed-up (for example, through pro-active follow-up or passively). Duration of follow-	All 13 subjects were included in each analysis set (Efficacy Analysis Set, PK/PD Analysis Set, and Safety Analysis Set). As of the data cut-off date (20 April 2017), all subjects completed Week 40, no subject had discontinued from treatment or from the study, and all subjects continue in the study. Additionally, 9, 7, and 4 subjects have received burosumab through Weeks 42, 44, and 46, respectively, as of the data cut-off date.

up, participants lost to follow-up	
Statistical tests	<p>The planned sample size for this study of approximately 10 subjects was considered appropriate to evaluate the burosumab dose and PK/PD relationship in children aged 1 to 4 years to confirm if that relationship is similar to that observed in older children (aged 5–12 years; N=52) in Study UX023-CL201.</p> <p>Analyses groups included: the Safety Analysis Set (all subjects who received at least one dose of study drug), the Efficacy Analysis Set (all subjects who received at least one dose of study drug and have at least one post-study drug measurement), and the PK/PD Analysis Set (all subjects who received at least one dose of study drug and have evaluable blood samples).</p> <p>Continuous variables were summarized with means, standard deviations (SDs), standard errors (SEs), medians, interquartile range, minimums, and maximums. Categorical variables were summarized by counts and by percentages of subjects in corresponding categories.</p> <p>No imputation on missing data was made, unless stated otherwise. All data obtained from the case report forms (CRFs) as well as any derived data were included in data listings.</p> <p>Changes from Baseline to post-Baseline time points in PD and efficacy parameters were tested for statistical significance. Statistical tests were 2-sided at the alpha = 0.05 significance level and 2-sided 95% confidence intervals (CIs) were used. All p-values were presented as nominal p-values. No adjustment for multiplicity was made.</p> <p>An analysis of covariance (ANCOVA) model was applied to each RGI-C score (wrist, knee, global and lower limb deformity) and change from Baseline in each RSS score (wrist, knee and total). The ANCOVA model for RSS scores included the change from Baseline in RSS score as the dependent variable and age and RSS score at Baseline as covariates. The ANCOVA model for RGI-C scores included the RGI-C score as the dependent variable and age and RSS at Baseline as covariates. By-visit analyses using the Generalized Estimating Equations (GEE) model was applied for all PD parameters; the GEE model included change from Baseline as the dependent variable, time as the categorical variable and adjusted for Baseline measurement, with exchangeable covariance structure. By-visit analyses using the GEE model also was applied to recumbent length/standing height; the GEE model included the change from Baseline as the dependent variable, visit and gender as factor, age and recumbent length/standing height z-score at Baseline as covariates, with exchangeable covariance structure.</p>
Primary outcomes (including scoring methods and timings of assessments)	The primary efficacy endpoint is the change from Baseline in serum phosphorus.
Secondary outcomes (including scoring methods and timings of assessments)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Change in rickets as assessed by the Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) global score at Weeks 40 and 64</li> <li>• Change from Baseline in RSS total score at Weeks 40 and 64</li> <li>• Change in lower extremity skeletal abnormalities, including genu varum and genu valgus, as determined by the RGI-C long leg score at Weeks 40 and 64</li> <li>• Change in recumbent length/standing height from Baseline to post-treatment study time points in cm, height-for-age z-scores, and percentiles based on age and gender.</li> <li>• Historical growth records may be used to evaluate change in growth velocity</li> <li>• Change and percentage change from Baseline over time in serum alkaline phosphatase (ALP)</li> </ul>

#### 4.2.3.2 Studie population CL0205

##### 4.2.3.2.1 Patient fordeling

I alt blev 13 pædiatriske patienter inkluderet i studiet. Alle 13 deltagere afsluttede mindst 64 uger i studiet og er inkluderet i effekt og safety analyserne. På datoen for cutoff for dataanalysen (uge 64) havde ingen deltagere modtaget mere end 70 ugers behandling [5].

##### 4.2.3.2.2 Demografi og baseline karakteristik

I CL205 viste alle deltagere tegn på XLH sygdom ved baseline.

Serum fosfatkoncentrationen var under den lavere grænse for referenceintervallet for pædiatriske patienter.

- Alle børnene havde modtaget konventionel terapi med oralt fosfat og aktivt vitamin D analoger før inklusion i studiet. På trods af at have modtaget konventionel terapi og lægebehandling tidligt i livet, så viste deltagerne tydelige tegn på rickets. Baseline røntgenbilleder viser tilstedeværelse af rickets (RSS score>0) hos alle patienter i både knæ og håndled. Væksten var påvirket ved baseline.

**TABEL 11: DEMOGRAFI OG BASELINE KARAKTERISTIKA I STUDIE CL205 [5]**

	<b>CL205</b>
	<b>(n=13)</b>
Age (years), mean (SD)	2.9 (1.15)
Sex, male n (%) Female	9 (69.2%) 4 (31%)
Race White Black/ African-American Other	12 (92.3%) 1 (7.7%) 0
Weight (kg), mean (SD)	12.92 (1.81)
Weight Z score, mean (SD)	-0.97 (1.16)
Standing Height Z score), mean (SD)	-1.38 (1.19)
Number (%) of Subjects Who Received Prior Conventional Therapy	13 (100%)
Duration of Prior Conventional Therapy, mean (SD)	16 (14) months
Age When Conventional Therapy Was Initiated (years), mean (SD)	20 (18) months
Pharmacodynamic parameters, mean (SD)	
Serum Phosphorus, mg/dL	2.51 (0.28)
TmP/GFR (mg/dL)	NR
Serum 1,25(OH) <sub>2</sub> D (pg/mL)	44.83 (17.62)
ALP (U/L)	548.5 (193.80)
Rickets Severity RSS Total Score, mean (SD)	2.92 (1.37)

a At baseline paired radiograph (the earlier radiograph pair)

**TABEL12 XLH SYMPTOMER DIAGNOSTISERET I STUDIE CL205**

<b>System Organ Class</b>	<b>Burosumab (n=13)</b>
<b>Preferred Term</b>	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	<u>12 (92.3%)</u>
Knee deformity	<u>8 (61.5%)</u>
Bone deformity	<u>7 (53.8%)</u>
Foot deformity	<u>5 (38.5%)</u>
Arthralgia	<u>3 (23.1%)</u>
Lordosis	<u>3 (23.1%)</u>
Pain in extremity	<u>3 (23.1%)</u>
Congenital familial and genetic disorders	<u>11 (84.6%)</u>
Rickets familial hypophosphataemic.	<u>10 (76.9%)</u>
Skull malformation	<u>7 (53.8%)</u>
Tibial torsion	<u>6 (46.2%)</u>
Metaphyseal dysplasia	<u>3 (23.1%)</u>
Investigations	<u>8 (61.5%)</u>
Body height below normal	<u>6 (46.2%)</u>
General disorders and administration site conditions	<u>7 (53.8%)</u>
Gait disturbance	<u>7 (53.8%)</u>
Infections and infestations	<u>7 (53.8%)</u>
Tooth abscess	<u>4 (30.8%)</u>

## 5 KLINISKE SPØRGSMÅL

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 evidens\* for knoglesygdom?

\*Følgende radiologiske forandringer ses typisk ved rakitits (herunder hereditære former): Breddeøgede metafysen, som er kopformede og har en flosset afgrænsning til vækstzonen, der er breddeøget; buede lange knogler, pseudofrakture og grove trabekler [9].

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.

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

Det kliniske spørgsmål vil for hvert effektmål primært blive besvaret med data og analyser fra det sammenlignede fase III studie [6,7].

- UX023-CL301 efficacy and Safety of burosumab (KRN23) versus oral Phosphate and Active Vitamin D treatment in Pediatric Patients with X-linked hypophosphatemia (XLH) [6,7]

Imel EA et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial [6].

Og suppleret med de to fase II studier:

- UX023-CL201 Study of KRN23, a recombinant Fully Human Monoclonal Antibody Against Fibroblast Growth Factor23 (FGF23) in Pediatric Subjects with X-linked Hypophosphatemia (XLH) [8,21].

Carpenter TO et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. N Engl J Med 2018 [8].

- UX023-CL205 Study of the safety Pharmacodynamics (PD) and Efficacy of KNR23 in children from 1-4 Years Old with X-linked Hypophosphatemia (XLH) [5].

Whyte MP et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial Lancet 2019 [5].

TABEL 13 OVERSIGT OVER REFERECER, SOM ER PRIMÆR KILDE FOR DOKUMENTATION FOR EFFEKTMÅLENE

Effektmål	Vigtighed	kategori	Måleenhed	Reference
Radiologisk opheling af rakitits	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Ændring fra baseline til uge 64 i (RSS)	6
			Andelen af patienter som opnår en 0,5 point forbedring i RSS	6
			Ændring fra baseline til uge 64 i (RGI-C) global score	6
			Andelen af patienter som opnår en forbedring på +2,0 point i RGI-C	7
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever en eller flere bivirkninger	6
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne for og standard behandling	6

Biokemisk ophealing af rakitis	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter som opnår en normalisering af serum basisk fosfatase	6
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet	Ændring fra baseline til uge 64 målt med relevant livskvalitetsværktøj	4,7
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)	6
			Andelen af patienter som opnår en forbedring på 10%-point i procent af forventet normaldistance	6

## 5.1 Presentation af relevante studier

Analyserne er baseret på 64 ugers data fra fase III studiet UX023-CL301 [6,7].

Behandling med burosumab i 64 uger viser signifikant reduktion i rakitissværhedsgraden og i underekstremitets deformitet ved sammenligning med konventionel terapi, vist ved større stigning i RGI-C global score og RGI-C lower limb deformitet score, større fald i RSS scores, og større fald i basisk fosfatase (ALP). Burosumab forbedrer signifikant fosfatmetabolismen, som er vist ved en større stigning i serum fosfat og den renale fosfat reabsorption (målt ved TmP/GFR) sammenlignet med konventionel terapi. Burosumab forbedrede også vækst, mobilitet og reducerede smerter.

Design og hovedkarakteristika af studie CL-301 er opsummeret i bilag 1 tabel A2a og drøftet nærmere i afsnit 4.2 ovenfor. Imel EA et al har netop publiceret 64 ugers resultaterne fra studie CL301 [6]. Resultaterne, som besvarer dele af det kliniske spørgsmål: "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 evidens for knoglesygdom" fremgår af bilag 4 tabel 4 og drøftes nedenfor.

Populationen inkluderet i studie 301 er sammenlignelig med populationen beskrevet i protokollen. Diagnosen for CL301 populationen er baseret på kliniske fund som er karakteristiske for XLH, hypofosfatæmi og radiologiske forandringer kendetegnende for rakitis ( $\geq 2.0$  points RSS total score) og PHEX mutation eller variant af ukendt signifikans. Det er børn i alderen fra 1-12 år

Patientpopulationen for fase 3 studiet er pædiatriske patienter (1-12 år gamle ved baseline) med diagnosen XLH og Rakitis. Maximum alderen var 12 år og maximum Tanner score var 3 for at sikre at patienter inkluderet i studiet ville have åbne epifyselinjer igennem studiet, således at ændring i rakitis og vækst kunne vurderes korrekt, [7].

Børn med XLH har normalt en vækst spurt i puberteten. Post pubertets højde er forudsagt af præpubertets højde. in Det vil sige at tab af højdepotentiale generelt forekommer før puberteten.

Publicerede retrospective data viser at tidlig behandling leder til bedre effektmål for børn med XLH [10,11,12]. Således anbefales initiering af behandling i tidlig alder for at opnå et forbedret højdepotentiale. Derfor blev børn under 5 år medtaget for at afgøre, om tidligere behandling med burosumab ville medføre større fordele ved at forbedre rakitis og vækstpotentialet, såvel som at normalisere fosfathomeostasen. Det blev planlagt at mindst 20 deltagere i alderen  $1 \leq 5$  år skulle inkluderes (ca. 10 i hver gruppe) [6].



Alle patienter i studiet var pædiatriske, med alder for første dosis af studiemedicin i et interval fra 1,0-12,9 år (mean (SD): 6,3 (3,31) år. 26 børn var i alderen 1<5 år blev inkluderet (14 i burosumab gruppen, 12 i den aktive kontrolgruppe). Heraf var 13 deltagere i alderen 1>3 år (7 i burosumab gruppen, 6 i den aktive kontrolgruppe). Inkluderingen var stratificeret efter alder ved baseline; 26/61 deltagere (43 %) var under < 5 år gamle ved baseline, og 35/61 deltagere (57 %) var  $\geq$ 5 år gamle ved baseline. Tanner score niveauet for eksklusion var 4 eller derover.

### 5.1.1 Kritiske effektmål: Radiologisk opheling af rickets

Som i de tidligere fase 2 studier, var raktissværhedsgraden vurderet ved brug af to komplementære scoringsmetoder. Radiographic Global Impression of Change score (RGI-C) og Thacher Rickets Severity Score (RSS).

Den primære analyse var i uge 40; analysen i uge 64 vurderede den vedvarende effect af behandlingen, yderligere effektmål og langtidssafety. Patienter fra Europa, USA, Canada og Australien fra hver behandlingsgruppe og som havde afsluttet den aktive kontrollerede behandlingsperiode i studiet (64 uger) havde mulighed for at indgå i et extensionstudie med burosumab behandling i op til yderligere 74 uger eller indtil burosumab bliver kommersielt tilgængeligt eller skifte fra konventionel terapi til burosumab i op til 76 uger. Patienter, som var randomiseret til konventionel terapigruppen krydsede over og påbegyndte behandling med burosumab i samme dosis og behandlingsregime, som deltagerne randomiseret til burosumab gruppen.

#### 5.1.1.1 RSS total Score ændring fra Baseline

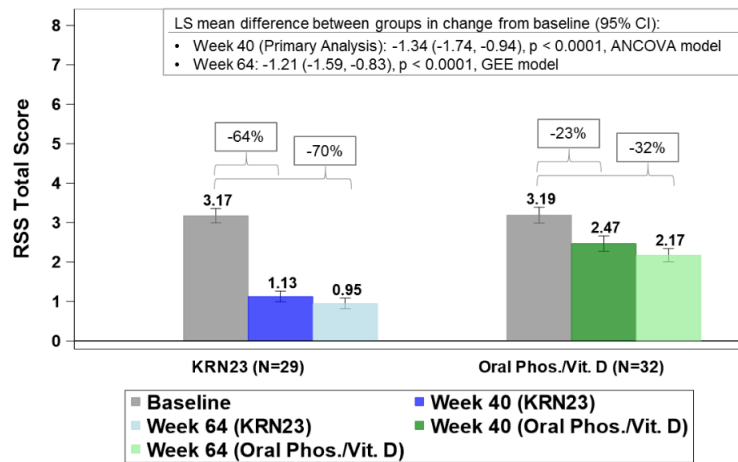
Rickets sværhedsgraden blev vurderet ved RSS scoring systemet. Patienter i behandling med burosumab viste en forbedring i (RSS total score), som var mindst 2 gange større end patienter, som modtog konventionel terapi både i uge 40 og uge 64 og forskellen mellem grupperne var statistisk signifikant ( $p < 0.0001$ , figur 5 og tabel 11 i uge 40, RSS total score blev reduceret med 64% for patienter i behandling burosumab vs. 23% for patienter i behandling med konventionel terapi. i uge 64, blev RSS total score reduceret med 70% for patienter i behandling med burosumab vs. 32% for patienter i behandling med konventionel terapi.

Lignende størrelser af fald blev set i rickets sværhedsgraden i burosumab- og konventionel terapigruppen for mean RSS knæscore og mean RSS håndledscore.

Alle deltagere i burosumab gruppen havde et fald fra baseline til 64 uger i RSS total score  $\geq$  1. Til sammenligning havde kun omkring halvdelen i den konventionelle terapi gruppe et fald fra baseline til uge 64 i RSS total score  $\geq$  1 (50% [16/32]).

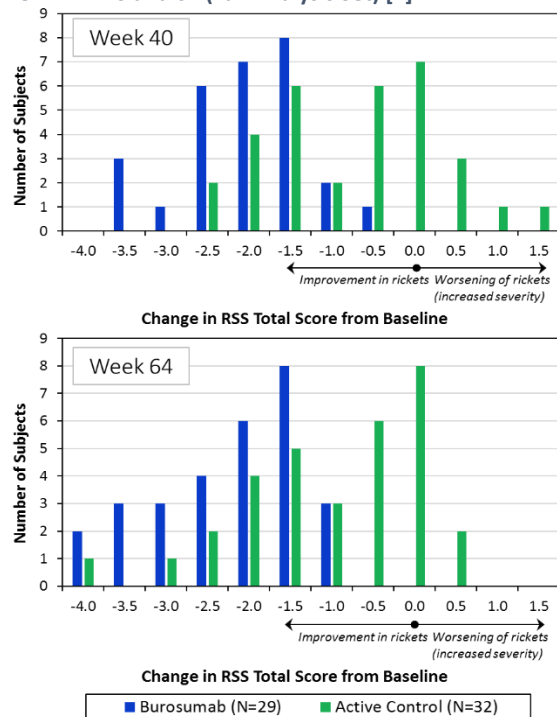
Fald i sværhedsgraden af raktitis i begge behandlingsgrupper er illustreret ved fordelingen af ændringer i RSS total score fra baseline til uge 40 og uge 64. Ved baseline var median RSS total score 3,00 i begge grupper og fordelingen af baseline score var sammenlignelig. En større forskydning mod venstre i RSS total score er tydelig i burosumab gruppen sammenlignet med konventionel terapi, jf. figur 6 nedenfor.

**FIGUR 5 RSS TOTAL SCORE BY TREATMENT GROUP (Mean ± SE) (Full Analysis Set) [7]**



ANCOVA = analysis of covariance, CI = confidence interval, GEE = generalized estimation equation, KRN23= burosumab RSS = Rickets Severity Score, SE = standard error  
 Week 40 LS mean, SE, CI, and 2-sided p value per ANCOVA model, which included treatment group and Baseline age stratification factor as independent variables and Baseline RSS score as a continuous covariate.  
 Week 64 LS mean, SE, CI, and 2-sided p value per GEE model, which included which included treatment, visit, treatment by visit interaction and Baseline age stratification factor as factors, Baseline RSS score as a continuous covariate.

**FIGUR 6: DISTRIBUTION OF CHANGE IN RSS TOTAL SCORES FROM BASELINE TO WEEK 40 and 64 (Full Analysis Set) [7]**



Note: RSS knee score at Week 40 was missing for 1 subject because her femoral growth plates had fused; RSS total score at Week 40 was therefore not calculable for this subject. However, the reader (blinded to subject identifiers) was able to provide a Week 64 score.

TABEL 14 RSS SCORE OG ÆNDRING FRA BASELINE (Full Analysis Set) [7]

RSS Score	Active Control (N = 32)	Burosumab (N = 29)
<b>RSS Total Score</b>		
Baseline – mean (SD)	3.19 (1.141)	3.17 (0.975)
Week 40 <sup>a,b</sup> – mean (SD)	2.47 (1.092)	1.13 (0.715)
Change from Baseline – LS mean (SE)	-0.71 (0.138)	-2.04 (0.145)
Difference (burosumab – active control) (95% CI)	-1.34 (-1.74, -0.94)	
p value	< 0.0001	
Week 64 <sup>c</sup> – mean (SD)	2.17 (0.947)	0.95 (0.724)
Change from Baseline – LS mean (SE)	-1.01 (0.151)	-2.23 (0.117)
Difference (burosumab – active control) (95% CI)	-1.21 (-1.59, -0.83)	
p value	< 0.0001	
<b>RSS Knee Score</b>		
Baseline – mean (SD)	1.73 (0.595)	1.69 (0.507)
Week 40 <sup>a,b</sup> – mean (SD)	1.31 (0.504)	0.63 (0.376)
Change from Baseline – LS mean (SE)	-0.41 (0.078)	-1.10 (0.082)
Difference (burosumab – active control) (95% CI)	-0.69 (-0.91, -0.46)	
p value	< 0.0001	
Week 64 <sup>c</sup> – mean (SD)	1.19 (0.488)	0.60 (0.409)
Change from Baseline – LS mean (SE) <sup>b</sup>	-0.53 (0.080)	-1.11 (0.077)
Difference (burosumab – active control) (95% CI) <sup>b</sup>	-0.58 (-0.80, -0.36)	
p value	< 0.0001	
<b>RSS Wrist Score</b>		
Baseline – mean (SD)	1.45 (0.807)	1.48 (0.661)
Week 40 <sup>a,b</sup> – mean (SD)	1.16 (0.787)	0.48 (0.509)
Change from Baseline – LS mean (SE)	-0.30 (0.098)	-0.99 (0.102)
Difference (burosumab – active control) (95% CI)	-0.69 (-0.97, -0.41)	
p value	< 0.0001	
Week 64 <sup>c</sup> – mean (SD)	0.98 (0.701)	0.34 (0.519)
Change from Baseline – LS mean (SE) <sup>b</sup>	-0.49 (0.102)	-1.13 (0.081)
Difference (burosumab – active control) (95% CI) <sup>b</sup>	-0.65 (-0.90, -0.39)	
p value	< 0.0001	

ANCOVA = analysis of covariance, CI = confidence interval, GEE = generalized estimation equation, LS = least squares, RGI-C = Radiographic Global Impression of Change, SE = standard error

<sup>a</sup> N = 28 at Week 40 for burosumab group for RSS total and knee scores

<sup>b</sup> LS mean, SE, CI, and 2-sided p value per ANCOVA model, which included treatment group and Baseline age stratification factor as independent variables and Baseline RSS score as a continuous covariate

<sup>c</sup> LS mean, SE, CI, and 2-sided p value per GEE model, which included treatment, visit, treatment by visit interaction and Baseline age stratification factor as factors, Baseline RSS score as a continuous covariate

Mean (SD) RSS total score falder i burosumabgruppen fra 3,17 (0,975] ved baseline til 1,13 (0,715) i uge 40 og til 0.95 (0.724) i uge 64, hvilket afspejler et maksimalt gennemsnitligt fald på 70%. I den konventionelle terapi gruppe, mean RSS total score faldt fra 3,19 (1,141) ved baseline til 2,47 (1.092) i uge 40, og til 2.17 (0.947) i uge 64, hvilket afspejler et maksimalt gennemsnitligt fald på 32%. Faldet i RSS total score var mindst to gange større i burosumab gruppen end i den konventionelle terapigruppe, og forskellen mellem grupperne var statistisk signifikant i uge 40 (p < 0.0001, ANCOVA model) and Week 64 (p < 0.0001, GEE model).

### 5.1.1.1.1 Burosumab vurderet i forhold til det kritiske effektmål RSS

Ændring fra baseline til uge 64 i RSS er et kritisk effektmål og den retningsgivende mindste kliniske relevante forskel er vurderet til en gennemsnitlig forskel på 0,5 point. For patienter i behandling med burosumab er ændringen fra baseline til uge 64 i gennemsnit -2,2 (0,1), og for konventionel terapi -1,0 (0,2), som giver en absolut forskel på -1,2 (-1,6;-0,8) p value <0,0001 og er således større end den mindste klinisk relevante forskel på 0,5 points mellem burosumab og konventionel terapi, jf. bilag 4 [6].

Den relative effektforskel i RSS-scoring opgøres som andelen af patienter som opnår en forbedring på 0,5 points fra baseline til uge 64. For burosumab er andelen af patienter, som opnår en forbedring i RSS total score  $\geq$  0,5 points i uge 64 100 % (29 ud af 29) og for konventionel terapi 50 % (16 ud af 32) og den relative effektforskel er således 2,00 (1,41; 2,82) P=0001. jf. bilag 4 [6].

### 5.1.1.2 RGI-C Score

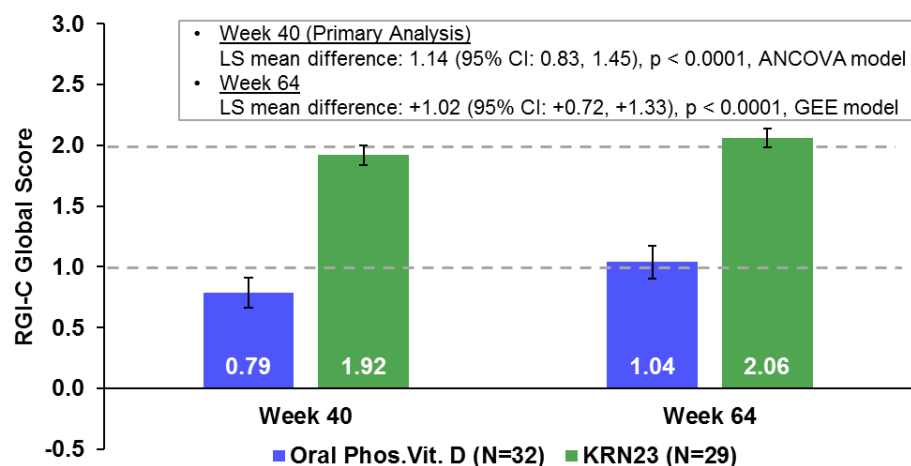
Studiet mødte dets primære effektmål og viste at burosumab signifikant forbedre rickets sammenlignet med konventionel terapi, vurderet af tre uafhængige blinde pædiatriske radiologer, som anvendte RGI-C scale (figur 8 og tabel 12). Den primære analyse af den primære effekt, LS mean (SE) RGI-C global scores var +1.92 (0.110) i burosumabgruppen og +0.77 (0.107) i den konventionelle terapigruppe, en forskel på +1.14 (95% CI: +0.83, +1.45, p < 0.0001, ANCOVA model). Større opheling i burosumab gruppen sammenlignet med konventionel terapigruppen sås også i RGI-C knæ og håndleds score.

Ved uge 64 viste begge behandlingsgrupper yderligere forbedring i RGI-C global score. Burosumabgruppen viste signifikant større forbedring end konventionel terapigruppen (LS mean [SE]: +2.06 [0.072] versus +1.03 [0.136]; difference [95% CI]: +1.02 [+0.72, +1.33], p<0.0001, GEE model) [7].

Dette studie viser større effekt af burosumab ved opheling af rickets til sammenligning med den effekt der opnås ved behandling med konventionel terapi [6].

Forskellen i RGI-C global score mellem behandlingsgrupperne blev analyseret i subgrupper baseret på baseline rickets sværhedsgrad (RSS total score  $\leq$  2.5 vs  $>$  2.5), alder (< 5 vs  $\geq$  5 år gamle), og køn (female vs male). Effekten var sammenlignelig mellem subgrupperne og hele studie population, jf. figur 12).

FIGUR 7 RGI-C GLOBAL SCORES (FULDT ANALYSE SET) [7]



ANCOVA = analysis of covariance, GEE = generalized estimation equation, KRN23 = burosumab, RGI-C = CRYSVITA®/burosumab ansøgning

Radiographic Global Impression of Change, SE = standard error

Note: Week 40 LS mean, SE, CI, and 2-sided p value per ANCOVA model, which included RGI-C as the dependent variable, treatment group and Baseline age stratification factor as independent variables and Baseline RSS score as a continuous covariate. Week 64 LS mean, SE, CI, and 2-sided p value per GEE model, which includes RGI-C as the dependent variable, treatment, visit, treatment by visit interaction and Baseline age stratification factor as factors, Baseline RSS score as a continuous covariate, with exchangeable covariate structure.

**TABEL 15 RGI-C SCORES UGE 40 OG UGE 64 (FULDT ANALYSE SÆT) [7]**

RGI-C Scores <sup>a</sup> , LS mean (SE)	Burosumab Q2W (n = 29)	Conventional therapy (n = 32)	Difference (95% CI)	p-value
Global Score				
Week 40 <sup>b</sup>	1.92 (0.110)	0.77 (0.107)	1.14 (0.83, 1.45)	p<0.0001
Week 64 <sup>c</sup>	2.06 (0.072)	1.03 (0.136)	1.02 (0.72, 1.33)	p<0.0001
Knee Score				
Week 40 <sup>b</sup>	<u>1.83 (0.103)</u>	<u>0.71 (0.100)</u>	<u>1.12 (0.84, 1.41)</u>	<u>p&lt;0.0001</u>
Week 64 <sup>c</sup>	<u>2.03 (0.060)</u>	<u>1.03 (0.137)</u>	<u>1.01 (0.71, 1.30)</u>	<u>p&lt;0.0001</u>
Wrist Score <sup>b</sup>				
Week 40 <sup>b</sup>	<u>2.07 (0.153)</u>	<u>0.76 (0.148)</u>	<u>1.31 (0.89, 1.74)</u>	<u>p&lt;0.0001</u>
Week 64 <sup>c</sup>	<u>2.14 (0.115)</u>	<u>0.99 (0.140)</u>	<u>1.15 (0.78, 1.51)</u>	<u>p&lt;0.0001</u>

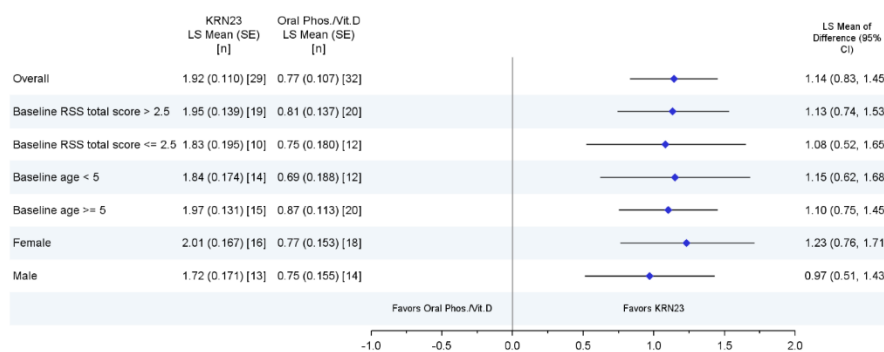
ANCOVA = analysis of covariance, CI = confidence interval, GEE = generalized estimation equation, LS = least squares, RGI-C = Radiographic Global Impression of Change, RSS = Rickets Severity Score, SE = standard error

a The RGI-C score was based on a 7-point ordinal scale ranging from -3 (very much worse, or severe worsening of rickets) to +3 (very much better, or complete or near complete healing of rickets). The 3 radiologists were blinded to treatment assignment and subject data

b LS mean, SE, CI, and 2-sided p value per ANCOVA model, which included RGI-C as the dependent variable, treatment group and Baseline age stratification factor as independent variables and Baseline RSS score as a continuous covariate

c LS Mean, SE, CI and 2-sided p-value per GEE model, which included RGI-C as the dependent variable, treatment, visit, treatment by visit interaction and Baseline age stratification factor as factors, Baseline RSS score as a continuous covariate, with exchangeable covariate structure

**FIGUR 8 RGI-C GLOBAL SCORES BY BASELINE RSS TOTAL SCORE, Alder, OG KØN VED UGE 40, PRIMÆR ENDEPUNKT (FULDT ANALYSESÆT) [7]**



ANCOVA = analysis of covariance, CI = confidence interval, LS = least squares, RGI-C = Radiographic Global Impression of Change, SE = standard error

Note: LS mean, SE, CI, and 2-sided p value per ANCOVA model, which included RGI-C as the dependent variable, treatment group and Baseline age stratification factor as independent variables and Baseline RSS score as a continuous covariate.

### Responder Analyse

72% og 6% af patienterne i henholdsvis burosumab- og konventionel terapigruppen viste væsentlig forbedring af rickets ved uge 40 (odds ratio = 39,1 p<0.0001, logistic regression model, [6]). Ved uge 64 opnåede 86% henholdsvis 19% af deltagerne i burosumab- og konventionel terapigruppen, en væsentlig forbedring i rickets (odds ratio = 34,1 p = 0.0002, generalized linear mixed model).

**TABEL 16 RGI-C RESPONDER (FULDT ANALYSE SÆT) [7]**

RGI-C Responders <sup>a</sup>	Burosumab Q2W (N = 29) n (%)	Conventional therapy (N = 32) n (%)	Difference	Odds ratio (burosumab vs conventional therapy) (95% CI)	p-value
Week 40	21 (72.4%)	2 (6.3%)	66.2%	39.1 (7.2, 211.7) <sup>b</sup>	<0.0001
Week 64	25 (86.2%)	6 (18.8%)	67.5%	34.1 (5.6, 206.3) <sup>c</sup>	0.0002

RGI-C = Radiographic Global Impression of Change

<sup>a</sup> RGI-C responder was defined as a subject with a mean RGI-C global score  $\geq +2.0$  at Week 40. The RGI-C score was based on a 7-point ordinal scale ranging from -3 (very much worse, or severe worsening of rickets) to +3 (very much better, or complete or near complete healing of rickets). The 3 radiologists were blinded to treatment assignment and subject data

<sup>b</sup> Odds ratio, CI, and 2-sided p-value were per logistic regression model, which included treatment group and Baseline age stratification factor as independent variables and Baseline RSS score as a continuous covariate

<sup>c</sup> Odds ratio, CI, and 2-sided p-value were per generalized linear mixed model, which includes treatment, visit, treatment by visit interaction and Baseline age stratification factor as factors, Baseline RSS total score as a continuous covariate

Categorical analysis of RGI-C scores viser at mens nogle patienter behandlet med konventionel terapi havde en forværring i raktis ved uge 40 og uge 64, oplevede alle patienterne behandlet med burosumab forbedring af deres raktis (dvs. havde en RGI-C score på mindst 1, jf. tabel 14).

**TABEL 17 SAMMENDRAG AF RGI-C SCORES (CATEGORICAL ANALYSE) [7].**

	Week 40		Week 64	
	Burosumab Q2W	Conventional therapy	Burosumab Q2W	Conventional therapy
-3, -2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-2, -1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-1, 0	0 (0.0)	4 (12.5)	0 (0.0)	3 (9.4)
0, 1	0 (0.0)	11 (34.4)	0 (0.0)	8 (25.0)
1, 2	8 (27.6)	15 (46.9)	5 (17.2)	15 (46.9)
2, 3	21 (72.4)	2 (6.3)	25 (86.2)	6 (18.8)

CI = confidence interval; LS = least squares; RGI-C = Radiographic Global Impression of Change

<sup>a</sup> The RGI-C score was based on a 7-point ordinal scale ranging from -3 (very much worse, or severe worsening of rickets) to +3 (very much better, or complete or near complete healing of rickets).

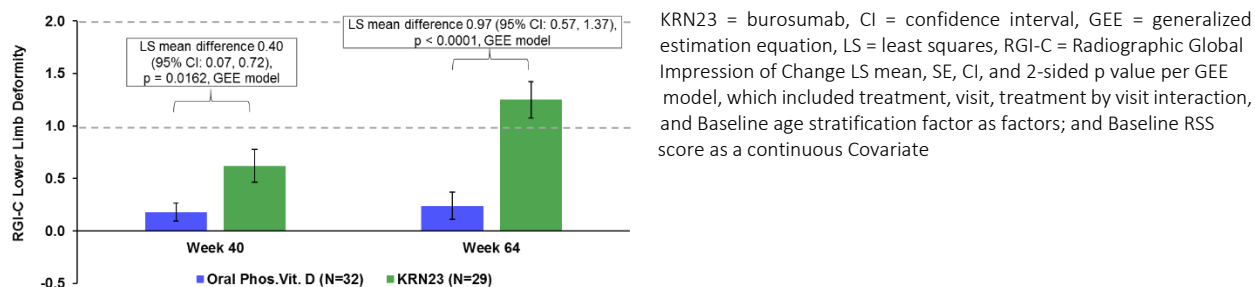
### Deformitet af underekstremiteterne vurderet med RGI-C

Deformitet af underekstremiteterne blev vurderet efter RGI-c metoden på et røntgenbillede omfattende hele benet.

I burosumabgruppen var LS mean (SE) RGI-C underekstremitets-deformitetsscoren  $+0.62$  (0.153) ved uge 40 og  $+1.25$  (0.170) ved uge 64. I den konventionelle terapigruppe, LS (SE) RGI-C underekstremitets-deformitets-scoren  $+0.22$  (0.080) ved uge 40 og  $+0.29$  (0.119) ved uge 64. Der var en signifikant forskel mellem behandlingsgrupperne allerede i uge 40 ( $p = 0.0162$ , GEE model), såvel som ved tidspunktet for den primære analyse for dette endepunkt, uge 64 ( $p < 0.0001$  GEE model) [7].

RGI-C for underekstremitets deformitet scores  $\geq +1.0$  (dvs. mindste forbedring) var observeret for 20/29 deltagere (69%) i burosumabgruppen og for 7/32 (22%) i konventionel terapigruppen ved uge 64.

**FIGUR 9 RGI-C UNDEREKSTREMITET DEFORMITET SCORE PR BEHANDLINGS GRUPPE [7]**



**Tabel 18 RGI-C UNDEREKSTREMITETS DEFORMITET SCORE UGE 40 OG UGE 64 (FULDT ANALYSE SET) [7]**

Lower Limb Deformity Score (LS mean, SE)	Burosumab Q2W (n = 29)	Conventional therapy (n = 32)	Difference (95% CI)	p-value
Week 40	0.62 (0.153)	0.22 (0.080)	0.40 (0.07, 0.72)	p=0.0162
Week 64	1.25 (0.170)	0.29 (0.119)	0.97 (0.57, 1.37)	p<0.0001

RGI-C = Radiographic Global Impression of Change LS mean, SE, CI, and 2-sided p value per GEE model, which included treatment, visit, treatment by visit interaction, and Baseline age stratification factor as factors; and Baseline RSS score as a continuous Covariate

Tilstedeværelsen af genu varum (krumme ben) og genu valgum (kalvknæet) blev vurderet ved "standing long leg radiographs" som blev vurderet efter RGI-C metoden. Proportionen af patienter med forbedring fra baseline til uge 40 var større i burosumabgruppen (39% to 52%) end i den konventionelt behandlede gruppe (10% to 17%); Denne forskel blev opretholdt ved uge 64. dvs. Flere patienter i burosumabgruppen udviste forbedring.

#### 5.1.1.1.2 Burosumab vurderet i forhold det kritiske endpoint RGI-C

Ændring fra baseline til uge 64 i RGI-C global score er et kritisk effektmål og den retningsgivende mindste kliniske relevante forskel er vurderet til en gennemsnitlig forskel på 2,0 point. For patienter i behandling med burosumab er ændringen fra baseline til uge 64 i gennemsnit 2,1 (0,1) og for konventionel terapi 1,0 (0,14), som giver en absolut forskel på 1,1 (0,7;1,3) p<0,0001 og forskellen mellem burosumab og konventionel terapi er således mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 2,0 point, jf. bilag 4 [6].

Den relative effektforskel i RGI-C global score opgøres som andelen af patienter, der opnår en forbedring på +2,0 points i RGI-C. For burosumab er andelen af patienter, som opnår en forbedring i RGI-C total score  $\geq$  2,0 points i uge 64, 86,2 % (25 ud af 29) og for konventionel terapi 18,8 % (6 ud af 32) og den relative effektforskel er således 4,6 (2,20; 9,60), p=0,0001, jf. bilag 4 [6].

### 5.1.2 Kritisk effektmål: Bivirkninger

For studie 301 er 64 ugers safety data indsamlet og analyseret frem til cut off datoen 30. juli 2018. I burosumab gruppen var den gennemsnitlige mean (SD) for eksponering for burosumab 17,50 (2,020) måneder; varigheden af eksponeringen for burosumab varierer fra 15,0 til 21,3 måneder. I den konventionelle terapigruppe var den gennemsnitlige mean (SD) varighed af eksponeringen for oralt fosfat/aktivt vitamin D 15,11 (0,217) måneder; varigheden for eksponeringen for oralt fosfat/aktivt vitamin D varierede fra 14,7 til 15,5 måneder. Deltagere i den konventionelle terapigruppe krydsede over til behandling med burosumab Q2W ved uge 66, mean (SD) varighed for eksponering for burosumab var 2,6 (2,102) måneder; varigheden for eksponeringen for burosumab varierer fra 0.2 to 5.9 måneder [6].

#### 5.1.2.1 Behandlingsperiode (Uge 0-64)

##### 5.1.2.1.1 Alle bivirkninger

Vurderingen af alle Treatment-emergent adverse event (TEAE) indikerede ingen nye sikkerhedsbetyrninger. Ingen afbrød behandlingen pga. TEAE's og ingen dødsfald er rapporteret i studiet (tabel 18). De fleste patienter (100% i burosumabgruppen, 84% i konventionel terapigruppen) oplevede mindst 1 bivirkning. Seks patienter oplevede alvorlige bivirkninger: 3 patienter i burosumabgruppen og 3 patienter i konventionel terapigruppen. Syv patienter (4 i burosumabgruppen, 3 i konventionel terapigruppen) oplevede ikke-alvorlige (grade 3) bivirkninger, alle andre bivirkninger var milde til moderate (grad 1 eller 2) og ingen livstruende (grad 4) bivirkninger blev rapporteret. I 59% (17/29) af tilfældene i burosumabgruppen og 22% (7/32) af tilfældene i den konventionelle terapigruppe vurderede Investigatorerne bivirkningerne, som muligt relateret til behandlingen. Største delen af de relaterede bivirkninger i burosumabgruppen var reaktioner på injektionsstedet.

**TABEL 19 SAMMENDRAG AF TEAE (SAFETY ANALYSE SET) [6]**

	Conventional therapy (n=32)	Burosumab (n=29)
Total adverse events	27 (84%)	29 (100%)
Adverse events related to treatment	7 (22%)	17 (59%)
Serious adverse events	3 (9%)	3 (10%)
Serious adverse events related to treatment	0	0
Grade 3 or 4 adverse events	3 (9%)	4 (14%)
Predefined adverse events of interest		
Injection site reaction	0	15 (52%)
Hypersensitivity	6 (19%)	11 (38%)
Hyperphosphatemia	0	0
Ectopic mineralisation	0	0
Restless leg syndrome	0	0



### 5.1.2.1.2 Mest almindelige bivirkninger

De mest almindelig rapporterede hændelser ( $\geq 10\%$  i en af behandlingsgrupperne) omfattende var typiske hændelser for børn (feber, snue, hoste, opkastning, hovedpine og diarre), samt hyppige manifestationer af XLH (arthralgia, smerte i ekstremiteterne, tandbylder, og fald i vitamin D). Desuden optrådte forventede hændelser ved anvendelse af et biologisk subcutant lægemiddel, som reaktioner på injektionsstedet, eller kendte bivirkninger (ADRs) for burosumab, som er identificeret i tidligere kliniske studier (tandbylder, hovedpine, svimmelhed, tandpine, udslæt, myalgi, smerte i ekstremiteter, reaktioner på injektionsstedet, fald i vitamin D), jf. tabel 20.

**TABEL 20 OPGØRELSE OVER DE HYPPIGSTE BIVIRKNINGER FOR HENHLDVIS BUROSUMAB OG KONVENTIONEL BEHANDLING [6]**

Bivirkninger listet efter hyppighed ved behandling burosumab	Burosumab (n=29)	Konventionel terapi (n=32)	Bivirkninger listet efter hyppighed ved konventionel behandling	Konventionel terapi (n=32)	Burosumab (n=29)
Pyreksi	16 (55%)	6 (19%)	Forkølet snue	14 (44%)	11 (38%)
Hoste	15 (52%)	6 (19%)	Smertes i ekstremiteterne	10 (31%)	11 (38%)
Ledsmerter	13 (45%)	10 (31%)	Ledsmerter	10 (31%)	13 (45%)
Opkast	12 (41%)	8 (25%)	Opkast	8 (25%)	12 (41%)
Forkølet snue	11 (38%)	14 (44%)	Feber	6 (19%)	16 (55%)
Smertes i ekstremiteterne	11 (38%)	10 (31%)	Hoste	6 (19%)	15 (52%)
Hovedpine	10 (34%)	6 (19%)	Hovedpine	6 (19%)	10 (34%)
Erytmen på injektionsstedet	9 (31%)	0	Influenza	6 (19%)	4 (14%)
Caries i tænderne	9 (31%)	2 (6%)	Tandbylder	3 (9%)	8 (28%)
Tandbylder	8 (28%)	3 (9%)	Øvre luftvejs infektion	3 (9%)	3 (10%)
Reaktion på injektionsstedet	7 (24%)	0	Øvre abdominal smerter	3 (9%)	3 (10%)
Næse flåd	7 (24%)	2 (6%)	Caries i tænderne	2 (6%)	9 (31%)
Diare	7 (24%)	2 (6%)	Næse flåd	2 (6%)	7 (24%)
Fald i vitamin D	6 (21%)	1 (3%)	Diare	2 (6%)	7 (24%)
Forstoppelse	5 (17%)	0	Sæson allergi	2 (6%)	4 (14%)
Stoppet næse	5 (17%)	1 (3%)	Udslæt	2 (6%)	3 (10%)
Svælg smerter	5 (17%)	1 (3%)	Fald i vitamin D	1 (3%)	6 (21%)
Vitamin D mangel	5 (17%)	1 (3%)	Stoppet næse	1 (3%)	5 (17%)
Læsioner	4 (14%)	0	Svælg smerter	1 (3%)	5 (17%)
Øre smerter	4 (14%)	1 (3%)	Vitamin D mangel	1 (3%)	5 (17%)
Kvalme	4 (14%)	1 (3%)	Øre smerter	1 (3%)	4 (14%)
Astma	4 (14%)	1 (3%)	Kvalme	1 (3%)	4 (14%)
Sæson allergi	4 (14%)	2 (6%)	Astma	1 (3%)	4 (14%)
Influenza	4 (14%)	6 (19%)	Erytmen på injektionsstedet	0	9 (31%)
Pruritus på injektionsstedet	3 (10%)	0	Reaktion på injektionsstedet	0	7 (24%)
Hævelse på injektionsstedet	3 (10%)	0	Forstoppelse	0	5 (17%)
Fald	3 (10%)	0	Læsioner	0	4 (14%)
Udslæt på injektionsstedet	3 (10%)	0	Pruritus på injektionsstedet	0	3 (10%)
Udslæt	3 (10%)	2 (6%)	Hævelse på injektionsstedet	0	3 (10%)
Øvre luftvejs infektion	3 (10%)	3 (9%)	Fald	0	3 (10%)
Øvre abdominal smerter	3 (10%)	3 (9%)	Udslæt på injektionsstedet	0	3 (10%)

Blandt de mest almindeligt rapporterede bivirkninger var typiske børnesymptomer: feber (burosumab: 55%, konventionel terapi: 19%), hoste (52%, 19%), opkastning (41%, 25%), hovedpine (35%, 19%) og diarre (24%, 6%). Incidensen af de typiske børneinfektioner var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne (f.eks. snue [38%, 44%], og influenza [14%, 19%]), ligeledes var incidensen af TEAEs i Shared Oral Care (SOC) Infektions og infestationer (79%, 75%). Ingen af bivirkningerne feber, hoste, opkastning eller diarre blev vurderet relateret til burosumab af investigatorene og alle var "ikke alvorlige".

Årsagen til forskellene i incidens af de typiske børne symptomer (feber, hoste opkastning, hovedpine og diarre) mellem behandlingsgrupperne er ikke fuldt ud forstået, i de fleste tilfælde var hændelserne ikke umiddelbart forbundet med administration af burosumab.

En anden vigtig faktor at være opmærksom på er designet af dette open label studiet, hvor deltagerne i burosumab armen skifter fra en kendt behandling, som er administreret oralt til et nyt lægemiddel i forsøg, som administreres ved subkutan injektion. Deltagerne skulle have været i behandling med oralt fosfat og aktivt vitamin D ( $\geq 12$  måneder for børn  $\geq 3$  år og  $\geq 6$  måneder for børn under 3 år) før de blev inkluderet i studiet; gennemsnitlig varighed af konventionel behandling var 3,8 år før de blev inkluderet i studiet. Derfor selekterer inklusionskriteriet en studie population, som er tolerante overfor og akklimatiseret til oralt fosfat/aktivt vitamin D behandling. Dette kan have påvirket opfattelsen og rapporteringen af bivirkninger.

Eleverede FGF23 niveauer er blevet associeret til en begrænsning i leukocytrekrutteringen og til en reduktion i immunforsvaret via interferens med leukocyt integrin aktivering og rekruttering. Efter som burosumab inhiberer FGF23, kunne burosumab hypotetisk lede til nedsat immunrespons hvilket igen muligvis kunne lede til en højere frekvens af typiske børnesymptomer og andre sygdomsmanifestationer som abscesser og hypersensitivitetsreaktioner (f.eks. kløe) som er observeret i burosumabgruppen (diskuteret nedenfor)

Hyppe manifestationer af XLH og /eller kendte bivirkninger af burosumab er identificeret fra tidligere kliniske studier. Tandbylder, hovedpine, svimmelhed, tandpine, udslæt, myalgi, smerte i ekstremiteterne, reaktioner på injektionsstedet, vitamin D mangel var blandt de mest almindelig rapporterede TEAE's. Arthralgia (burosumab 45%, konventionel terapi 31%), smerter i ekstremiteterne (38%, 21%), tandbylder (28%, 9%), og vitamin D mangel (21%, 3%) tabel 17.

Arthralgi kan skyldes raktis eller kan være relateret til vækst eller fysisk aktivitet. Børn oplever bensmerter, der beskrives som "voksesmerter" [14] og stiger fra baseline og var signifikant hyppigere burosumab gruppen end i konventionel terapigruppen. En større incidens af smerte kan også være relateret til større fysisk aktivitet i burosumab gruppen. Denne antagelse supporteres af data fra 6MWT.

Forbedret PROMIS interference scores tyder også på at børn var mere fysisk aktive pga. færre smerter. Tandbylder og relaterede tandproblemer drøftes i afsnit 5.1.2.1.6.

Blandt de mest almindelig rapporterede bivirkninger var reaktioner på injektionsstedet (ISR), som er en kendte bivirkning for burosumab fra tidligere kliniske studier. Injektionsstedets rødmen (31%, 0%). Se afsnit 5.1.2.1.5 for yderligere drøftelser af ISR. Disse hændelser forekom kun i burosumabgruppen og er forventelige for et biologisk lægemiddel, som administreres subcutant.

### 5.1.2.1.3 Bivirkninger i relation til burosumab og konventionel terapi

Bivirkninger vurderet af Investigatorerne til at være muligvis relateret til behandlingen blev oplevet 59% af deltagerne (17/29) i burosumabgruppen og af 22% af deltagerne (7/32) i den konventionelle terapigruppe.

Som forventet er de hyppigst rapporterede bivirkninger relateret til burosumabbehandling associeret med SC administration af et terapeutisk protein eller kendte bivirkninger til burosumab, som er identificeret fra tidligere kliniske studier (tandbylder, hovedpine, svimmelhed, tandpine, udslæt, myalgi, smerter i extremiteterne, injektionsstedsreaktioner, vitamin D mangel). Injektions site reaktion blev oplevet af 15/29 deltagere (52%) i alt.

Den mest almindelig rapporterede bivirkning ( $\geq 10\%$  [ $\geq 3/29$  deltagere]) relateret til burosumabgruppen var injektionstedserythem (8 [28%]), reaktioner på injektionsstedet (7 [24%]), smerter i extremiteterne (7 [24%]), arthralgia (6 [21%]), tandbylder (4 [14%]), kløe på injektionsstedet (3 [10%]), udslæt på injektionsstedet (3 [10%]), og hævelse på injektionsstedet (3 [10%]).

**TABEL 21 OVERSIGT OVER BEHANDLINGS KRÆVENDE BIVIRKNINGER PR ORGAN CLSSIFIKATION (SAFETY ANALYSE SÆT) [7]**

System Organ Class Preferred Term	Burosumab (n=29) n (%)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (n=32) n (%)
Subjects with any treatment-emergent adverse event	<u>17 (58.6)</u>	<u>7 (21.9)</u>
General disorders and administration site conditions	<u>13 (44.8)</u>	<u>1 (3.1)</u>
Injection site erythema	<u>8 (27.6)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Injection site reaction	<u>7 (24.1)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Injection site pruritus	<u>3 (10.3)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Injection site rash	<u>3 (10.3)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Injection site swelling	<u>3 (10.3)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Injection site urticaria	<u>2 (6.9)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Injection site discomfort	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Injection site erosion	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Injection site hypersensitivity	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Injection site inflammation	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Injection site papule	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Fatigue	<u>0 (0.0)</u>	<u>1 (3.1)</u>
Musculoskeletal and connective tissue disorders	<u>8 (27.6)</u>	<u>5 (15.6)</u>
Pain in extremity	<u>7 (24.1)</u>	<u>1 (3.1)</u>
Arthralgia	<u>6 (20.7)</u>	<u>4 (12.5)</u>
Back pain	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Neck pain	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>

System Organ Class Preferred Term	Burosumab (n=29) n (%)	Oral Phosphate/ Active Vitamin D (n=32) n (%)
Scoliosis	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Tendon pain	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Knee deformity	<u>0 (0.0)</u>	<u>1 (3.1)</u>
Infections and infestations	<u>5 (17.2)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Tooth abscess	<u>4 (13.8)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Upper respiratory tract infection	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Gastrointestinal disorders	<u>3 (10.3)</u>	<u>1 (3.1)</u>
Dental caries	<u>2 (6.9)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Mouth ulceration	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Nausea	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Toothache	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Change of bowel habit	<u>0 (0.0)</u>	<u>1 (3.1)</u>
Diarrhoea	<u>0 (0.0)</u>	<u>1 (3.1)</u>
Frequent bowel movements	<u>0 (0.0)</u>	<u>1 (3.1)</u>
Skin and subcutaneous tissue disorders	<u>2 (6.9)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Erythema	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Rash generalised	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Injury, poisoning and procedural complications	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Injection related reaction	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Metabolism and nutrition disorders	<u>1 (3.4)</u>	<u>1 (3.1)</u>
Decreased appetite	<u>1 (3.4)</u>	<u>1 (3.1)</u>
Nervous system disorders	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Headache	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Vascular disorders	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Flushing	<u>1 (3.4)</u>	<u>0 (0.0)</u>
Investigations	<u>0 (0.0)</u>	<u>1 (3.1)</u>
Blood alkaline phosphatase increased	<u>0 (0.0)</u>	<u>1 (3.1)</u>
Blood phosphorus decreased	<u>0 (0.0)</u>	<u>1 (3.1)</u>

#### 5.1.2.1.4 Biokemisk-, vitale tegn, fysiske fund og andre bivirkningsrelaterede observationer

Ingen patienter i nogen af de to behandlingsgrupper i studiet oplevede serum fosfatkoncentrationer over den alders justerede øvre grænse af normalområdet. Ingen klinisk relevante forskelle mellem grupperne, eller ændringer over tid, blev bemærket i serum calcium, iPTH, kreatinin, amylase, eller lipasekoncentrationerne.

For de fleste patienter i begge grupper ændrede renale ultralydsscoringer for nephrocalcinose (skala fra 0-4) sig ikke over 64 uger. Burosumab 90%; konventionel behandlingsgruppe 78%.

Ingen bivirkninger i form af ectopic mineralization blev registret. Ingen klinisk relevante ændringer blev observeret i andre kliniske laboratorieundersøgelser for safety, EKG, ECHO.

Ingen klinisk relevante ændringer blev observeret for EKG, ECHO eller andre forhold af vital betydning. Ingen klinisk relevante ændringer blev registreret i serum eller urin [7].

I burosumabgruppen havde 26/29 deltagere (90%) ingen målbare anti-drug antibodies (ADA) ved baseline eller ved noget andet postbaseline besøg. En deltager var positiv for ADA ved baseline og negativ for ADA ved alle postbaseline besøg; 2 deltagere var positive for ADA ved baseline og var positive ved mere end et postbaseline besøg. En deltager var positiv for ADA med en lav titer (< 1:2 eller 1:2) ved baseline og postbaseline og også positive for neutraliserende antistoffer (NAb) postbaseline. De tre deltagere, som var positive for ADA ved baseline havde alle stigning i serum fosfat, og havde forbedring i raktis vurderet med RGI-C og RSS, og havde ingen hypersensitivitets bivirkninger; tilstedeværelsen af Nab hos 1 deltager påvirkede ikke farmakodynamikken, effekt, eller safety, [7].

#### 5.1.2.1.5 Reaktioner på injektionsstedet

Reaktioner på indstiksstedet (ISR) er en kendt og forventet konsekvens af subcutant administrerede protein lægemidler. I burosumabgruppen oplevede 15/29 deltagere (52%) ISR. Sværhedsgraden af ISR var milde (grad 1) for alle deltagere, undtagen 1 deltager, som oplevede en moderat (grad 2) injektionsstedsreaktion. Varigheden af de fleste ISR var ca. 1-2 dage. Reaktion på injektionsstedet repræsenterer generelt lokaliseret irritation og er ikke associeret med nogen alvorligere hypersensitivitets reaktioner, [7].

#### 5.1.2.1.6 Tand evaluering

Tand evaluering var et explorativt safety endpoint af interesse. Dentale bivirkninger var hyppigere i burosumab gruppen (52%) end i konventionel terapigruppen (31%). Et retrospektivt præstudie af tandbylder, rodbehandlinger eller tand ekstraktioner (på grund af årtier med bylder) var registreret i 10/29 deltagere (34%) i burosumab gruppen og 15/32 (47%) i den konventionelle terapigruppe.

Ved postbaseline besøget i uge 64, blev den dentale tilstand registreret for 12/29 deltagere (41%) i burosumabgruppen og 5/32 (16 %) i den konventionelle terapigruppe. For begge grupper, forekom de fleste af tandkomplikationerne i mælkætænderne, ikke i de blivende tænder, hvilket har med aldersgruppen at gøre. Forandringer af betydning for tandsundheden omfattende hypoplasi af emaljen, lav mineralisering af dentin, forstørrede pulpa og forandring i det peridontale væv.

Disse abnormale anatomiske forhold tillader en større bakteriel indtrængen, som leder til tandbylder og caries. Den høje frekvens af dentale bivirkninger med burosumab kan tyde på at en normalisering hypofosfatemi måske ikke adresserer de mange årsager der bidrager til tandkomplikationer i XLH [7].

#### 5.1.2.2. Behandlingsextensionperioden (Weeks 66 – data cut off)

Vurdering af bivirkninger fra extensionperioden tyder ikke på nogen nye signifikante sikkerheds-bekymringer. Ingen deltagere har afbrudt studiet pga. bivirkninger og ingen deltagere er døde [7].

Patienter i den konventionelle behandling som går videre til extensionstudiet skifter til burosumabbehandling i uge 66.

13/22 (59%) i konventionelterapi → burosumabgruppen oplevede en bivirkning efter at have skiftet behandling, som Investigatorerne vurderede muligvis relateret til burosumab [7].

En patient i burosumab → burosumabgruppen oplevede en alvorlig bivirkning, bilateral papilledema i behandlingsextensionperioden. Denne alvorlige bivirkning blev af investigatorerne vurderet muligvis relateret til burosumab, selvom patienten havde en historik med craniosynostosis før inklusionen i studiet, som er associeret med intrakranielt tryk og ophthalmologiske komplikationer, som kan forklare den alvorlige bivirkning, papilledema, [7].

Andelen af patienter, som oplevede en bivirkning, vurderet af investigatorerne, til muligvis at være relateret til burosumab steg ikke i burosumab → burosumabgruppen gennem behandlingsextensionperioden. I gruppen konventionel terapi → burosumabgruppen oplevede 13/22 (59%) patienter en bivirkning, som af investigatorerne blev vurderet muligvis relateret til behandlingen med burosumab igennem behandlingsextensionperioden. De fleste af disse bivirkninger var reaktioner på injektionsstedet, [7].

Igennem behandlingsextensionperioden var alle bivirkninger milde til moderate på nær to alvorlige (grad 3) bivirkninger, begge forekom i patienter som oplevede alvorlige bivirkninger i behandlingsperioden. En af disse alvorlige bivirkninger var hændelsen med bilateral papilledema omtalt ovenfor. I gruppen konventionel terapi → burosumabgruppen oplevede 1 patient en alvorlig bivirkning en tandbyld under behandlingsextensionperioden (mens patienten var i burosumab behandling) [7].

#### *5.1.2.2. Burosumab vurderet i forhold til det kritiske effektmål bivirkninger*

Andelen af patienter, som oplever  $\geq 1$  bivirkninger vurderet relateret til behandlingen og en forskel mellem grupperne på 5% points, som en retningsgivende mindste klinisk relevante forskel. For burosumabgruppen oplevede 59 % (17 ud af 29) patienter adverse events, som er vurderet relateret til lægemidlet og i konventionel terapigruppen oplevede 22% (7 ud af 32) patienter adverse events, som er vurderet relateret til behandlingen. Hvilket giver en absolut forskel mellem grupperne på 37% (14%; 60%)  $<0,05\%$ .

Til Medicinrådet kvalitative gennemgang af bivirkningstyperne for burosumab og konventionel terapi er produktresumeeet vedlagt, jf. bilag 5 og en opgørelse over de 20 hyppigste bivirkninger for burosumab henholdsvis konventionel terapi fremgår af tabel 20.

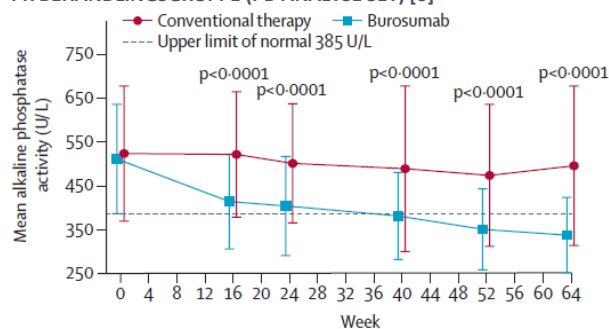
#### **5.1.3 Vigtigt effektmål: Biokemisk opheling af rakis**

Ved baseline var det gennemsnitlige (SD) serum basisk fosfat (ALP) niveauet 517 [140] U/L i hele studiepopulationen. Dette niveau er godt over den øvre grænse for normalområdet for børn i alderen 1-12 år (ca. 297 til 385 U/L, afhængig af børnenes alder og køn) [6].

Serum ALP-koncentrationen i burosumabgruppen viser et ret hurtigt fald (figur 11). I uge 16, foretages den første postbaseline måling af serum ALP. Mean (SD) koncentrationen i burosumab gruppen var faldet fra 511 (125) U/L ved baseline til 414 (108) U/L, en gennemsnitlig procent ændring på 18% (11), [6]. I modsætning hertil viser den gennemsnitlige serum ALP koncentrationen i den konventionelle terapigruppe kun en ubetydelig ændring. Det tyder på, at normalisering af fosfathomeostasen, er direkte associeret til begyndende opheling af rakis.

I uge 40 og uge 64 er mean (SD) serum ALP koncentrationen i burosumab gruppen faldet yderligere til 381 (99) U/L henholdsvis 337 (86) U/L, som repræsenterer en gennemsnitlig procent ændring fra baseline på -24% (14) henholdsvis -33% (13). Mean (SD) serum ALP koncentrationen i den konventionelle terapi gruppe var 489 (189) U/L og 495 (182) U/L ved henholdsvis uge 40 og uge 64, repræsenterer en gennemsnitlig procent ændring fra baseline på henholdsvis -7% (17) og -5% (21). Forskellen i ændring i serum ALP koncentrationen var statistisk signifikant mellem grupperne ved uge 40 (LS mean difference [95% CI]: -97 [-138, -56] U/L,  $p < 0.0001$ , GEE-model) og uge 64 (-147 [-192, -102],  $p < 0.0001$ , GEE model) [6].

**FIGUR 10 SERUM ALP NIVEAU (U/L) OG ÆNDRING FRA BASELINE (MEAN +/- SE) PR BEHANDLINGSGRUPPE (PD ANALYSE SET) [6]**



ALP = alkaline phosphatase, KR The upper limit of normal for alkaline phosphatase varies by age and sex: girls aged 1–4 years 317 U/L, 4–7 years 297 U/L, 7–10 years 325 U/L, and 10–15 years 300 U/L; boys aged 1–4 years 383 U/L, 4–7 years 345 U/L, 7–10 years 309 U/L, and 10–15 years 385 U/L. These ranges were provided by Covance laboratories.

### 5.1.3.1.1 Ad hoc analyse af ALP vurderet i i forhold til alder og kønsjusteret reference interval

Fagudvalget har efterspurgt en analyse af serumniveauet af basisk fosfatase opgjort ved uge 64, som tager højde for at referenceniveauet for raske børn varierer med alder og køn. Fagudvalget foretrækker, at serumniveau for basisk fosfatase opgøres som Z-scorer fremfor de absolutte værdier [10].

**TABEL 20 PÆDIATRISK XLH – 64 WEEKS ADHOC ANALYSIS  
RESUME OF ALP INDENFOR ALDER OG KØNS JUSTERET REFERENCE INTERVAL PR BEHANDLINGSGRUPPE**

Study CL301		
Study visit	Drug KRN23 (N=29)	Oral Phosphate + Active Vitamin D (N=32)
ALP within normal range (adjusted for age and gender) at Week 64		
Outside of reference range	13 ( 46%)	30 ( 94%)
Within reference range	15 ( 54%)	2 ( 6%)
Total	28	32
Missing	1	0

ALP Reference Range is:  
Female: 1-<4 = 108-317; 4-<7 = 96-297; 7-<10 = 69-<325; 10-<15=51-300.  
Male : 1-<4 = 104-345; 4-<7 = 93-309; 7-<10 = 86-<315; 10-<15=95-385.

PROGRAM: Table\_FREQ\_AVAL.SAS (14MAY2019 10:17)

FILE NAME: Table\_FREQ\_AVAL.DOC

Det fremgår af ovenstående Adhoc analyse at 54 % af deltagerne i burosumab opnår normalisering af serum basisk fosfatase indenfor alders- og kønsjusterede normalområder, jf. tabel 20 og bilag 6 Adhoc analyse ALP indenfor alders- og kønsjusteretintervaller.

Som beskrevet ovenfor vil ALP variere med alder og køn og variationen er også afhængig af den metode, som anvendes til at måle ALP [10]. I sådanne tilfælde kan det være bedre at rapportere z-scores for ALP, som anbefalet af Fagudvalget. Men fordi udfaldet af interesse er andelen af patienter, som opnår en CRYSVITA®/burosumab ansøgning

normal værdi af ALP for burosumab henholdsvis konventionel behandling, og ikke den absolutte afvigelse fra normalværdien, kan den absolutte alders- og kønskorrigerede værdi af ALP anvendes uden tab af nøjagtighed.

#### 5.1.3.1.2 Burosumab vurderet i forhold det vigtige effektmål Biokemisk opheling af rakitis

Andelen af patienter som opnår en normalisering af serum basisk fosfatase (ALP) indenfor alder og køns justeret reference interval ved uge 64 og den retningsgivende mindste kliniske relevante forskel er vurderet til en forskel i 33% point i andelen som opnår en normalisering af serum basisk fosfatase.

54 % (15 ud af 28) af patienterne i behandling med burosumab og 6 % (2 ud af 32) af patienterne i behandling med konventionel terapi, giver en absolut effektforskel på 48 % (CI 28%; 68%),  $p < 0,05$  i andelen af patienter, der opnår normalisering af serum-basisk fosfatase og er således større end den mindste klinisk relevante forskel på 33% points, jf. bilag 4.

Den relative effektforskel er beregnet til 8,57 (CI 2,14; 34,26),  $p = 0,0024$ .

#### ALDER OG KØNS JUSTERET REFERENCE INTERVAL PR BEHANDLINGSGRUPPE

Det fremgår af ovenstående Adhoc analyse at 54 % af deltagerne i burosumab opnår normalisering af serum basisk fosfatase indenfor alders- og kønsjusterede normalområder, jf. tabel 20 og bilag 6 Adhoc analyse ALP indenfor alders- og kønsjusteretintervaller.

Som beskrevet ovenfor vil ALP variere med alder og køn og variationen er også afhængig af den metode, som anvendes til at måle ALP [10]. I sådanne tilfælde kan det være bedre at rapportere z-scores for ALP, som anbefalet af Fagudvalget. Men fordi udfaldet af interesse er andelen af patienter, som opnår en normal værdi af ALP for burosumab henholdsvis konventionel behandling, og ikke den absolutte afvigelse fra normalværdien, kan den absolutte alders- og kønskorrigerede værdi af ALP anvendes uden tab af nøjagtighed.

#### 5.1.4 Vigtigt effektmål Livskvalitet

Deltagere, som var  $\geq 5$  år ved screeningsbesøget (15 og 20 deltagere i henholdsvis burosumabgruppen og konventionelbehandlingsgruppen) udfyldte PROMIS spørgeskemaerne. Gennemsnits T-scores for PROMIS Pain Interference, Physical Function Mobility, and Fatigue domains ved baseline var sammenlignelig med pædiatriske patienters score i studier med børn med cancer, seglcelleanæmi, nefrotisk syndrom [16], juvenile arthritis [17] og systemisk lupus erythematosus i barndommen [18] Højere T-scores betyder større påvirkning på det domæne som bliver målt. Gavnlig effekt er stigning i Mobility score og fald i smerte og trætheds scores. En ændring i score på 2-3 points anses for klinisk meningsfyldt for PROMIS pædiatrisk scala [19].

#### TABEL 23 PROMIS DOMAIN PR TREATMENT GRUPPE (FULD ANALYSE SUBSET (BASELINE ALDER $\geq 5$ ÅR)) [7]



	Active Control (N = 20)	Burosumab (N = 15)
<b>Pain Interference Domain Score</b> (decrease indicates less pain)		
Baseline – mean (SD)	49.9 (12.05)	53.1 (10.95)
Week 40 – mean (SD)	50.4 (9.51)	47.6 (9.84)
Change from Baseline to Week 40, LS mean (SE) <sup>a</sup>	-0.29 (1.539)	-5.31 (1.705)
Difference (burosumab – active control) (95% CI) <sup>a</sup>	-5.02 (-9.29, -0.75)	
p value <sup>a</sup>	0.0212	
Week 64 – mean (SD)	49.4 (9.52)	49.3 (8.07)
Change from Baseline to Week 64, LS mean (SE) <sup>a</sup>	-1.29 (1.267)	-3.55 (1.873)
Difference (burosumab – active control) (95% CI) <sup>a</sup>	-2.26 (-6.61, 2.09)	
p value <sup>a</sup>	0.3091	
<b>Physical Function Mobility Domain Score</b> (increase indicates greater mobility)		
Baseline – mean (SD)	45.5 (9.86)	45.2 (9.05)
Week 40 – mean (SD)	45.5 (9.71)	47.9 (8.32)
Change from Baseline to Week 40, LS mean (SE) <sup>a</sup>	+0.10 (0.966)	+2.78 (1.336)
Difference (burosumab – active control) (95% CI) <sup>a</sup>	2.68 (-0.52, +5.89)	
p value <sup>a</sup>	0.1009	
Week 64 – mean (SD)	46.3 (9.63)	47.9 (9.24)
Change from Baseline to Week 64, LS mean (SE) <sup>a</sup>	+0.92 (0.962)	+2.82 (1.648)
Difference (burosumab – active control) (95% CI) <sup>a</sup>	1.90 (-1.80, 5.59)	
p value <sup>a</sup>	0.3145	
<b>Fatigue Domain Score</b> (decrease indicates less fatigue)		
Baseline – mean (SD)	47.0 (13.70)	48.8 (9.60)
Week 40 – mean (SD)	46.6 (10.73)	44.7 (10.49)
Change from Baseline to Week 40, LS mean (SE) <sup>a</sup>	-1.05 (1.754)	-4.29 (1.709)
Difference (burosumab – active control) (95% CI) <sup>a</sup>	-3.25 (-7.86, +1.37)	
p value <sup>a</sup>	0.1676	
Week 64 – mean (SD)	45.0 (11.17)	45.2 (10.69)
Change from Baseline to Week 64, LS mean (SE) <sup>a</sup>	-2.57 (1.547)	-3.65 (2.119)
Difference (burosumab – active control) (95% CI) <sup>a</sup>	-1.08 (-6.21, 4.06)	
p value <sup>a</sup>	0.6810	

CI = confidence interval, GEE = generalized estimation equation, PROMIS = Patient-Reported Outcomes

Measurement Information System, RSS = Rickets Severity Score, LS = least squares, SE = standard error

<sup>a</sup> LS mean, SE, CI, and 2-sided p value per GEE model, which included change from Baseline for PROMIS domain score as the dependent variable, treatment group, visit, interaction between treatment group by visit and Baseline RSS stratification as factors, Baseline domain score as a covariate, with exchangeable covariance structure

Tabel 20 A Beregning af SD for hver af de tre domæner baseret på den samlede population ved baseline

Analytic approach	Test	Pain Interference	Physical Function Mobility	Fatigue
Distribution	0.5SD	-5.77	4.69	-5.99
	SEM	-6.31	4.06	-4.89
Anchor	RGI-C	Insufficient data	Insufficient data	Insufficient data
	6MWT	-2.07	Insufficient data	-5.61
Mean		4.72	4.38	5.50

Pain Interference T-score viser et overordnet fald i burosumabgruppen med en mean (SD) of 53.1 (10.95) ved Baseline, 47.6 (9.84) ved uge 40 (LS mean [SE] change: -5.31 [1.705]), og 49.3 (8.07) ved uge 64 (-3.55 [1.873]). I den aktive kontrolgruppe, mean (SD) Pain Interference T-scores ses en lille ændring: 49.9 (12.05) ved baseline, 50.4 (9.51) ved uge 40 (LS mean change: -0.29 [1.539]), og 49.4 (9.52) ved uge 64 (-1.29 [1.267]). Forskellen mellem grupperne i ændring i Pain Interference scores var statistisk signifikant ved uge 40 (-5.02 [95% CI: -9.29, -0.75]; p = 0.0212, GEE model), men ikke ved uge 64 (-2.26 [-6.61, 2.09], p = 0.3091,

GEE model). Betydende ændringer blev opnået for patienter i behandling med burosumab ved uge 40 and 64 baseret på en 3-point MID. Baseret på en MID beregning ved brug af 0,5 SD på hele populationen på en baseline score, opnåede burosumabgruppen -5,77 og burosumabgruppen opnåede således ikke den retningsgivende mindste kliniske relevante forskel, jf. tabel 20A.

Physical Function Mobility T-scores stiger fra baseline ved uge 40 i burosumabgruppen (LS mean [SE]: +2.78 [1.336]) men viser lille ændring i gruppen i konventionel behandling (+0.10 [0.966]). Ved uge 64, stigningen i Physical Function Mobility T-scores var stadig større i burosumabgruppen (LS mean [SE]: burosumab +2.82 [1.648], gruppen i konventionel behandling +0.92 [0.962]). Forskellen mellem grupperne i ændring i Physical Function Mobility T-scores var ikke statistisk signifikant hverken ved uge 40 (+2.68 [95% CI: -0.52, +5.89]; p = 0.1009, GEE model) eller ved uge 64 (+1.90 [-1.80, 5.59]; p = 0.3145). Betydende ændring var opnået for patienter i burosumabgruppen ved uge 40 and 64 baseret på en 2 point MID, men ikke på en 3-point MID. Baseret på en MID beregning ved brug af 0,5 SD på hele populationen på en baseline score, opnåede burosumabgruppen 4,69 og burosumabgruppen opnåede således ikke den retningsgivende mindste kliniske relevante forskel på, jf. tabel 20A.

Mean (SD) Fatigue T-scores falder fra baseline til uge 40 i højere grad i burosumabgruppen (LS mean [SE]: -4.29 [1.709]) end i konventionellebehandlingsgruppe (-1.05 [1.754]); dette mønster var sammenlignelig ved uge 64, med et større fald i træthed med burosumab (-3.65 [2.119]) end med konventionel terapi (-2.57 [1.547]). Forskellen mellem grupperne i ændring i træthed T-scores var ikke statistisk signifikant hverken ved uge 40(-3.25 [95% CI: -7.86, +1.37]; p = 0.1676, GEE model) eller uge 64 (-1.08 [-6.21, 4.06]; p = 0.6810, GEE model). Betydende ændringer blev opnået for patienter i behandling med burosumab ved uge 40 and 64 baseret på en 3-point MID. Baseret på en MID beregning ved brug af 0,5 SD på hele populationen på en baseline score, opnåede burosumabgruppen -5,99 og burosumabgruppen opnåede således ikke den retningsgivende mindste kliniske relevante forskel på, jf. tabel 20A.

Self-reported smerte intensitet anvender en 10-point FRS-R viser ingen nævneværdig ændring over tid indenfor behandlingsgrupperne eller forskel mellem grupperne. De fleste deltagere i begge behandlingsgrupper rapporterede ingen smerte med FPS-R (median FPS-R score var 0 ved alle besøg).

Den fysiske component i SF-10 Health Survey viser mean PHS-10 scores ved baseline ca. 1 SD under populationsgennemsnittet for begge behandlingsgrupper (burosumab gruppen: 40,03 [SD: 10,07]; konventionel behandlingsgruppen: 40,74 [15,30]), hvilket indikerer en mindre svækkelse i rapporteret fysisk sundhed sammenlignet med den amerikanske befolkning generelt. Mean (SD) ændring PHS-10 score viser større forbedring fra baseline i burosumabgruppen end i den konventionelle terapi gruppe ved uge 40 (+6,13 [7,93] henholdsvis +1,54 [12,21]) og ved uge 64 (+6,09 [8,47] henholdsvis +0,332 [10,8]).

Disse resultater tyder på en større grad af forbedring i rapporteret fysisk sundhed i burosumabgruppen, en trend der understøttes af resultaterne fra vurderingen af PROMIS Pain Interference, PROMIS Physical Function Mobility og 6MWT.

Den psykosociale component af SF-10 viser gennemsnitlig PSS-10 score ved baseline tæt på det standardiserede gennemsnit af SF-10 for begge behandlingsgrupper (burosumab gruppen: 50.76 [9.65]; konventionel behandling: 52.79 [9.40]), indikerer ingen forbedring i psykosocial function sammenlignet med den amerikanske befolkning generelt. Mean (SD) ændring fra baseline til uge 40 i PSS-10 scores var +1.90 (6.73) i burosumab gruppen og -0.94 (6.79) for den konventionelle terapigruppen; ved uge 64 var

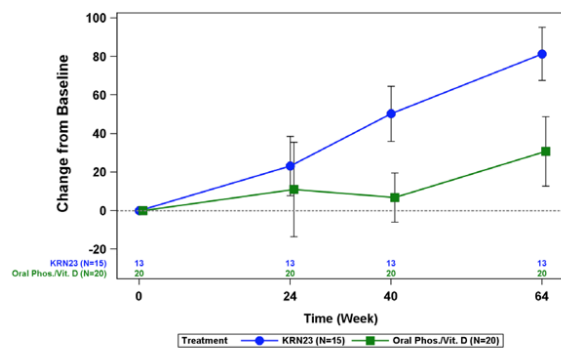
disse værdier +1.31 (8.18) henholdsvis +1.16 (6.24).

### 5.1.5 Vigtigt effektmål: Motorisk funktion

Motorisk funktion blev målt ved 6 minutters gangtest (6MWT) blandt børn i gruppen 5 år eller ældre. Studiet demonstrerede en stigning fra baseline til uge 40 og uge 64 i burosumabgruppen, både som det totale antal meter gået og i procent af forventet gangdistance, men ikke i gruppen behandlet med konventionel terapi. Burosumab viser en signifikant forbedring i 6MWT sammenlignet med konventionel terapigruppen ved uge 64 [7]. 2 deltagere fra burosumabgruppen fuldførte ikke 6MWT og er ekskluderet af analysen summeret nedenfor. Ved uge 64, øgedes gangdistancen i 6MWT i burosumabgruppen, med LS gennemsnitlig (SE) ændring 75 (13) meter sammenlignet med 29 (17) meter i oralt fosfat/aktivt vitamin D gruppen, en forskel på 46m (95% CI: +2, +89; p=0.0399, GEE model; tabel 21). If procentdelen af forventet normal værdi, var der også en øgning med LS mean (SE) på +9.2 (2.1) procentpoints sammenlignet med +1.9 (2.8) procent points i den konventionelle terapigruppe, en forskel på 7.3 procent points (95% CI: 0.01, 14.5; p=0.0496, GEE model).

Lignende resultater blev opnået ved uge 64 da 6MWT var analyseret som procent af forventet gangdistance.

FIGUR 11 AFSTAND GÅET I 6MWT (> 5 ÅR GAMLE) [7]



6MWT = Six-minute walk test, KRN23 = burosumab  
Note: The figure excludes 2 subjects in the burosumab group who did not complete the 6MWT

**TABEL 24 6MWT OG PROCENT AF FORVENTET 6MWT FOR BEHANDLINGSGRUPPEN (FULL ANALYSE SUBSET (BASELINE ALDER  $\geq$ 5 ÅR)[7])**

	Burosumab Q2W (n = 15)	Oral Phosphate/Active Vitamin D (n = 20)	Difference (95% CI) <sup>a</sup>	p- value <sup>a</sup>
<b>6MWT (metres walked)</b>				
Baseline, mean (SD)	385 (86)	451 (106)		
Week 40, mean (SD)	435 (86)	457 (96)		
Change from baseline to Week 40, LS mean (SE) <sup>a</sup>	+47 (16)	+4 (14)	+43 (-0.3, 87)	0.0514
Week 64, mean (SD)	466 (82)	481 (113)		
Change from baseline to Week 64, LS mean (SE) <sup>a</sup>	+75 (13)	+29 (17)	+46 (2, 89)	0.0399
<b>Percent Predicted 6MWT</b>				
Baseline, mean (SD)	65.1 (12.1)	76.2 (14.8)		
Week 40, mean (SD)	71.6 (12.8)	75.3 (14.2)		
Change from baseline to Week 40, LS mean (SE) <sup>a</sup>	+5.6 (2.6)	-1.1 (2.2)	+6.7 (-0.4, 13.8)	0.0633
Week 64, mean (SD)	75.5 (11.6)	78.1 (17.5)		
Change from baseline to Week 64, LS mean (SE) <sup>a</sup>	+9.2 (2.1)	+1.9 (2.8)	+7.3 (0.01, 14.5)	0.0496

<sup>a</sup> LS mean, SE, CI, and 2-sided p value per GEE model, which included change from Baseline for 6MWT as the dependent variable, treatment group, visit, interaction between treatment group by visit and Baseline RSS stratification as factors, Baseline 6MWT as a covariate, with exchangeable covariance structure

Note: The analysis excludes 2 subjects in the burosumab group who did not complete the 6MWT

Nedenfor er resultatet af subgruppeanalysen af patienter med baseline gangfunktion på < 80% af forventet normal gangfunktion, som er alders og kønsjusteret ved baseline henholdsvis uge 64.

Analysen viser for 13 (ud af 15) patienter i behandling med burosumab at gangfunktionen forbedres med 14,6 %, fra 57,9% (16,16) af forventet gangdistance ved baseline til 72, 5% (9,89) af forventet gangdistance (beregnet på basis af alderen i uge 64) i uge 64. For 14 (ud af 20) patienter i konventionel behandling forbedres gangfunktionen med 3,1 % fra 68,2 % (8,05) af forventet gangdistance ved baseline til 71,3 % (12,55) af forventet gangdistance (beregnet på basis af alderen i uge 64) i uge 64.

Det giver en absolut forskel i effekt på 11,4 % (CI 0,9; 21,9), p value <0,05. og er således større end den mindste klinisk relevante forskel på 10 % points, jf. tabel 25.a og bilag 7A.

**TABEL 25a ADHOC ANALYSE SUMMERY AF ÆNDRING FRA BASELINE TIL UGE 64 I 6MWT FOR HVER ARM. PATIENTENS FORVENTEDE 6MWT VED BASELINE ER MINDRE END 80% Study CL301, jf. bilag 7a**

NKI Paediatric MLM Paediatric MLM Adhoc Analysis (Draft Analysis) Page 1 of 1

Table 2.1 Summary of Absolute Value and Change from Baseline to Week 64 in Six Minute Walk Test by Study Treatment (Subgroup 1)  
Patients predicted six minute walk test at baseline is less than 80%  
Study CL301

Study visit	Drug HRN23 (N=29)	Oral Phosphate + Active Vitamin D (N=32)
<b>Predicted 6 minute walk absolute value at baseline (&lt; 80% at baseline)</b>		
n	13	14
Mean (SD)	57.9 (16.16)	68.2 (8.05)
Median	63.6	68.6
Q1, Q3	55.9, 64.9	63.9, 76.1
Min, Max	9.5, 76.6	51.1, 79.7
<b>Predicted 6 minute walk absolute value at week 64 (&lt; 80% at baseline)</b>		
n	13	14
Mean (SD)	72.5 (9.89)	71.3 (12.55)
Median	71.8	78.5
Q1, Q3	65.7, 79.8	62.5, 80.3
Min, Max	55.4, 89.3	52.9, 92.2
<b>Predicted 6 minute walk change to week 64 (&lt; 80% at baseline)</b>		
n	13	14
Mean (SD)	14.5 (19.42)	3.1 (19.41)
Median	15.5	-0.3
Q1, Q3	12.7, 16.0	-7.4, 12.3
Min, Max	-8.2, 50.9	-12.9, 29.2

Study Treatment is actual treatment received.  
\* predicted absolute value at week 64 has been calculated based on the subjects age at week 64.  
Patients are categorized (at baseline) by predicted six minute walk test below 80%.

PROGRAM: Table\_SUM\_AVAL.SAS (07JUN2019 10:47)

FILE NAME: Table\_SUM\_AVAL.DOC

Den relative effektforskel i Motorisk Funktion opgøres, som andelen af patienter, som opnår en forbedring på 10 %-point i procent af normal gangdistance. Forventede gangdistancen er beregnet ved baseline og uge 64 på basis af børnenes alder ved henholdsvis baseline og i uge 64. I burosumabgruppen opnåede 77 % (10 ud af 13) en ændring på  $\geq 10$  % points i procent af normal gangdistance og 29 % (4 ud af 14) i konventionel terapigruppen opnåede en ændring på  $\geq 10$ % ændring i forventet gangdistance, det svarer til en relativ effekt forskel på 2,69 (CI 1,12;6,49)  $p=0,0274$ , jf. tabel 25b og bilag 7 Adhoc analyse 6MWT.

**TABEL 25b ADHOC ANALYSE SUMMERY AF ÆNDRING FRA BASELINE TIL UGE 64 I 6MWT FOR HVER ARM. PATIENTENS FORVENTEDE 6MWT VED BASELINE ER MINDRE END 80% OG GANGDISTANCEN ÆNDRES MED MERE END 10 % AF FORVENTET GANGDISTANCE, Study CL301, jf. bilag 7b.**

NKI Paediatric MLM Paediatric MLM Adhoc Analysis (Draft Analysis) Page 1 of 1

Table 2.1 Summary of Absolute Value and Change from Baseline to Week 64 in Six Minute Walk Test by Study Treatment (Subgroup 2)  
Patients predicted six minute walk test at baseline is less than 80% and Change  $\geq 10\%$   
Study CL301

Study visit	Drug HRN23 (N=29)	Oral Phosphate + Active Vitamin D (N=32)
<b>Predicted 6 minute walk absolute value at baseline (&lt; 80% at baseline and change <math>\geq 10\%</math>)</b>		
n	10	4
Mean (SD)	56.3 (18.27)	65.3 (12.02)
Median	61.4	65.1
Q1, Q3	51.8, 64.9	56.4, 74.1
Min, Max	9.8, 76.6	51.1, 79.7
<b>Predicted 6 minute walk absolute value at week 64 (&lt; 80% at baseline and change <math>\geq 10\%</math>)</b>		
n	10	4
Mean (SD)	75.4 (8.92)	85.8 (6.12)
Median	76.3	85.3
Q1, Q3	68.9, 82.7	80.6, 91.0
Min, Max	60.2, 89.3	80.2, 92.2
<b>Predicted 6 minute walk change to week 64 (&lt; 80% at baseline and change <math>\geq 10\%</math>)</b>		
n	10	4
Mean (SD)	19.1 (11.26)	20.6 (9.42)
Median	15.9	20.3
Q1, Q3	14.8, 17.3	12.4, 29.7
Min, Max	12.7, 50.9	12.2, 29.2

Study Treatment is actual treatment received.  
\* predicted absolute value at week 64 has been calculated based on the subjects age at week 64.  
Patients are categorized (at baseline) by predicted six minute walk test below 80%.  
Patients are further presented as only those with a change from baseline of 10% or more.

PROGRAM: Table\_SUM\_AVAL.SAS (07JUN2019 10:47)

FILE NAME: Table\_SUM\_AVAL.DOC

## 6 ANDRE OVERVEJELSER

### 6.1 Langtidsbivirkninger og seponering af behandling

- Hvilke langtidsbivirkninger er observeret ved anvendelse af burosumab?

Den bedste reference til at belyse langtidsbivirkninger er formentlig 160 ugers data fra studiet CL201 blandt børn i alderen 5-12 år på tidspunktet for inklusionen i studiet, det er et fase II studie, med tre års data [21].

Alle 52 patienter, som oprindeligt blev inkluderet i studiet, er fortsat i extensionperioden og alle har modtaget 160 ugers behandling.

Langtids behandling af børn med burosumab rejser ingen signifikante sikkerhedsbetyrninger og viser ingen negativ indvirkning på fosfat-calcium metabolisme; ingen bivirkninger i form af hyperfosfatæmi eller klinisk betydende ændringer i serum eller urin calcium, serum iPTH blev observeret. Stigning i renal ultrasound nephrocalcinosis score var observeret igennem studiet, men der var ingen stigning i calciumudskillelsen, og der var ingen ændring i nyrefunktionen målt ved eGFR.

Reaktioner på injektionsstedet (ISR) var den mest almindelige behandlingsrelaterede hændelse og alle hændelser var rapporteret som milde eller moderate (Grad 1 eller Grad 2) i sværhedsgrad.

Eksponeringsjusterede forekomster af overordnede dentale bivirkninger tandpine og tandbylder ændrede sig heller ikke i løbet af studieperioden (160 uger).

Serumprøver fra 6 patienter (12%) blev testet positive for anti-burosumab antistoffer ved Baseline; Prøver fra 2 af disse patienter var positive ved alle besøg. 6 patienter (12%) som var negative ved Baseline var positive ved alle post-baseline besøg. 2 patienter (4%) som var positive ved Baseline var negative ved alle post-baseline besøg. and 3 patienter (6%) var positive for neutraliserende antistoffer antibody gennem behandlingsperioden.

Andre almindelige rapporterede bivirkninger var typiske for den pædiatriske population (f.eks. hovedpine, hoste, opkastning, snue) eller hyppige manifestationer af XLH (atralgier og smerter i ekstremiteterne).

SAEs var sjældne og var kun rapporteret for én deltager, myalgi og feber medførte en indlæggelse af en dags varighed; hændelsen var vurderet moderat i sværhedsgrad og muligvis relateret til burosumab. Hændelsen blev løst og patienten fortsatte i behandling med burosumab. Efter uge 162, oplevede patienten intermitterende hovedpine, som varede i 66 dage; hun var indlagt 4 gange for alvorlig (Grade 2) hovedpine, som blev vurderet formentlig ikke relateret til burosumab.

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

Der er ikke nogle kliniske studie data på patienter, som afbryder behandlingen (undtagen fra et 28 dages follow up), så at finde nogle data eller informationer på symptomer eller frakturer vil være svært. Alle 11 patienter i studie CL201, som har lukkede epifyselinjer er fortsat på behandling.

## 6.2 Effekt af burosumab baseret på sværhedsgraden af rakitis

En af inklusionskriterierne i studie CL301 er en total Thatcher Score på mindst 2,0, jf. [6]. Det betyder at det desværre ikke er muligt at gennemføre den foreslåede analyse med sammenligning af gruppen af patienter med en baseline RSS score > 1,5 (svære grad af rakitis) end i gruppen af patienter med baseline < 1,5 (mildere grad af rakitis).

## 6.3 Aldersgrupper

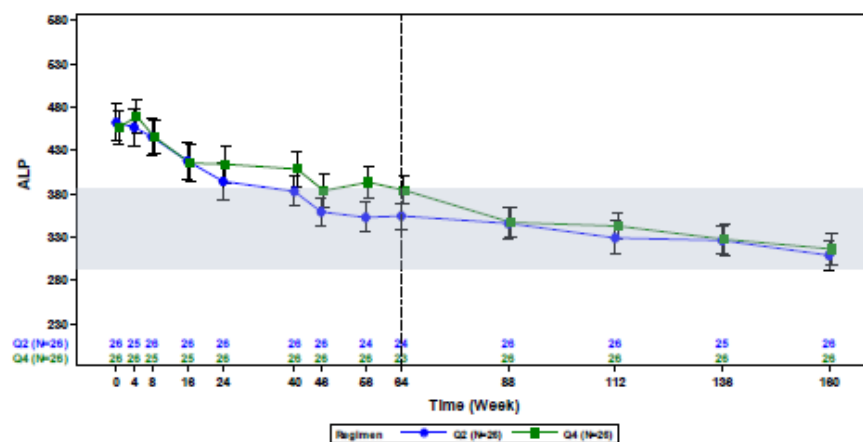
Til besvarelse af Fagudvalgets ønske om at få indblik i datagrundlaget for børn og unge med skeletvækst over 12 år, da denne aldersgruppe også er inkluderet i den godkendte indikation.

På nuværende tidspunkt er der ingen kliniske studier eller interim opgørelser på netop denne aldersgruppe, som kan bidrage til at belyser effekten af behandling med burosumab i denne aldersgruppe.

På tidspunktet for godkendelsen af Crysvida var der 9 patienter, som var over 14 år. De 9 patienter stammede fra fase II studiet CL201, og på inklusionstidspunktet var de i den øvre ende af aldersintervallet (dvs. tæt på 12 år) [4].

De 9 patienter er forsat i extensionstudiet CL201 og udgør 9 ud af de 52 patienter, som oprindeligt blev inkluderet i studiet og alle er forsat og indgår i analyserne ved uge 160 [21]. Det fremgår af nedenstående figur 12 at serum basisk fosfatase (ALP) forbliver i normalområdet.

FIGUR 12 SERUM ALP NIVEAU (U/L) (MEAN ± SD) PR BEHANDLINGSGRUPPE (PD/PK ANALYSE SÆT) [21]



Efter uge 64 skifter patienterne i behandling med burosumab hver 4 uge til behandling med burosumab hver 2. Uge, dvs. til det godkendte behandlingsregime [21]

Det kan oplyses, på baggrund af uge 160 data og analyser, at effekten er bibeholdt og analyserne af safetydata heller ikke giver anledning til bekymring.

#### 6.4 Opstart af behandling med burosumab

Fagudvalget har præciserer at behandling med burosumab ikke er indiceret, førend der ligger radiologisk evidens for rakitis.

Det er en del af Crysvidas godkendte indikation, at der skal være radiologisk evidens for knoglesygdom [1].



## 7 REFERENCER

1. European Medicines Agency (EMA) Summary of Product Characteristics Crysvisa 12/03/2018
2. European Medicines Agency (EMA) All Authorised presentations Crysvisa 12/03/2018
3. European Medicines Agency (EMA) Orphan Maintenance assessment report Crysvisa EMA/51018/2018 12/03/2018
4. European Medicines Agency (EMA) Public Assessment Report (EPAR) Crysvisa EMA/148319/2018 12/03/2018
5. Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, Skrinar MMA, Martin JS, Imel EA. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicenter open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Published online 2019 Jan 9. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30338-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30338-3)
6. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393 (19). published online [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30654-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30654-3)
7. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Burosumab (KRN23) Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients With X linked Hypophosphatemia. NCT nummer 02915705
8. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med* [internet]. 2018; 378 (21): 1987-98. Available from <http://nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714641>.
9. Spanger J W, Brill P; Superti-Furga, Unger S, Nishimura G. *Bone Dysplasias: An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development* (3.ed.). 3. Oxford University Press; 2012
10. Carpenter, TO, Imel, EA, Holm, IA, Jan de Beur, SM, and Insogna, KL. 2011. "A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia." *Journal of Bone and Mineral Research* 26 (7):1381-8.
11. Makitie, O, Doria, A, Kooh, SW, Cole, WG, Daneman, A, and Sochett, E. 2003. "Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets." *J Clin Endocrinol Metab* 88 (8):3591-97.
12. Verge, CF, Lam, A, Simpson, JM, Cowell, CT, Howard, NJ, and Silink, M. 1991. "Effects of therapy in X linked hypophosphatemic rickets." *N Engl J Med* 325 (26):1843-8.
13. Rossaint, J, Oehmichen, J, Van Aken, H, Reuter, S, Pavenstadt, HJ, Meersch, M, Unruh, M, and Zarbock, A. 2016. "FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD." *J Clin Invest* 126 (3):962-74.
14. Evans, AM. 2008. "Growing pains: contemporary knowledge and recommended practice." *J Foot Ankle Res* 1 (1):4.
15. Carpenter, TO, Whyte, MP, Imel, EA, Boot, AM, Hogler, W, Linglart, A, Padidela, R, Van't Hoff, W, Mao, M, Chen, CY, Skrinar, A, Kakkis, E, San Martin, J, and Portale, AA. 2018. "Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia." *N Engl J Med* 378 (21):1987-1998.

16. Reeve BB, Lloyd JE, Jaeger BC, Hinds PS, Dampier C, Gipson DS et al, Assessing Responsiveness over time of the PROMIS® Pediatric Symptom and Function Measures in Cancer, Nephrotic Syndrome and Sickle Cell Disease. *Qual Life Res*: 2018 January; 27(1): 249-257.
17. Brandon TG, Becker BD, Bevans KB et Weiss P F. Patient Reported Outcomes Measurement Information System® (PROMIS®) Tools for Collecting Patient-Reported Outcomes in Children with Juvenile Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017 march; 69(3): 393-402.
18. JonesJT, Carle AC, Wootton J, Lliberio B, Lee J, Schanberg LE. et al. Validation of Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS® Short Forms for Use in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 January; 69(1): 133-142.
19. Thissen D, Liu Y, Magnus B, et al. Estimating minimally important difference (MID) in PROMIS® pediatric measures using the scale-judgment method. *Qual Life Res.*, 2016 25(1): 13-23
20. Wyrwich KW, Norquist JM, Lenderking WR, Acaster S. Methods for interpreting change over time in patients-reported outcome measures. *Qual Life Res* 2013 22:475-483.
21. ClinicalTrials.gov. Study of KRN23 (Burosumab), a Recombinant Fully Human Monoclonal Antibody Against Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23), in Pediatric Subjects With X-linked Hypophosphatemia (XLH). NCT 02163577
22. Thatcher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, Creo AL, Skrinar A, Mao M et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severy Score. *Bone* 2019, (122):76-81.

## 8 BILAG

### 8.1 Literature search

Table A1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Population: Intervention(s): Comparator(s): Outcomes: Settings (if applicable): Study design: Language restrictions: Other search limits or restrictions applied:
Exclusion criteria	Population: Intervention(s): Comparator(s): Outcomes: Settings (if applicable): Study design: Language restrictions: Other search limits or restrictions applied:

Der er ikke foretaget en litteratursøgning, jf. Protokollen for vurdering af burosumab til behandling af X-bundet hypofosfatæmi (XLH).

## 8.2 Bilag

1. Tabel A2a Main study characteristics UX023-CL301
2. Tabel A2b Main study characteristics UX023-CL201
3. Tabel A2c Main study characteristics UX023-CL205
4. Tabel 4 Results per PICO (Clinical question)
5. European Medicines Agency (EMA) SPC Crysvita 12/03/2018
6. Adhoc analyse ALP indenfor alders og kønsjusteret serumniveau af basisk fosfatase
- 7a Adhoc Analyse 6MWT absolut effektforskel
- 7b Adhoc Analyse 6MWT relative effektforskel



## Bilag 1

Table A2a Main study characteristics UX023 – CL301

The characteristics in this table is information from clinicaltrials.gov

Trial name	<i>Efficacy and Safety of Burosumab (KRN23) Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients With X Linked Hypophosphatemia (XLH)</i> UX023-CL301
NCT number	NCT02915705
Objective	<i>The primary objective of this study is to evaluate the effect of KRN23 (burosumab) therapy in improving rickets in children with XLH compared with active control (oral phosphate/active vitamin D).</i>
Publications – title, author, journal, year	Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia. A randomized, active-controlled, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2019; 393 (19).
Study type and design	<i>A randomized, open label (no masking), phase III study. The study applied parallel assignment as the intervention model.</i>
Follow-up time	<i>From baseline to week 40. Patients received a total of 64 weeks of treatment and the Treatment Extension Period was up to 140 weeks.</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><b>Inclusion Criteria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Male or female, aged 1 to ≤12 years with radiographic evidence of rickets as determined by central readers</i></li> <li>2. <i>Phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked (PHEX) mutation or variant of uncertain significance in either the patient or in a directly related family member with appropriate X-linked inheritance</i></li> <li>3. <i>Biochemical findings associated with XLH: serum phosphorus &lt;3.0 mg/dL (&lt;0.97 mmol/L)</i></li> <li>4. <i>Serum creatinine below the age-adjusted upper limit of normal</i></li> <li>5. <i>Serum 25(OH)D above the lower limit of normal (≥16 ng/mL) at the Screening Visit</i></li> <li>6. <i>Have received both oral phosphate and active vitamin D therapy for ≥ 12 consecutive months (for children ≥3 years of age) or ≥ 6 consecutive months (for children &lt;3 years of age) 7 days prior to the Randomization Visit</i></li> <li>7. <i>Willing to provide access to prior medical records for the collection of historical growth and radiographic data and disease history</i></li> <li>8. <i>Provide written or verbal assent (as appropriate for the subject and region) and written informed consent by a legally authorized representative after the nature of the study has been explained, and prior to any research-related procedures.</i></li> <li>9. <i>Must, in the opinion of the investigator, be willing and able to complete all aspects of the study, adhere to the study visit schedule and comply with the assessments</i></li> <li>10. <i>Females who have reached menarche must have a negative pregnancy test at Screening and undergo additional pregnancy testing during the</i></li> </ol>

*study. Female subjects of childbearing potential must be willing to use a highly effective method of contraception for the duration of the study plus 12 weeks after stopping the study drug. Sexually active male subjects with female partners of childbearing potential must consent to use a condom with spermicide or a highly effective method of contraception for the duration of the study plus 12 weeks after stopping the study drug*

**Exclusion Criteria**

1. *Tanner stage 4 or higher in any of the following: genitals, breast, or pubic hair, based on physical examination*
2. *Height percentile > 50th based on country-specific norms*
3. *Use of aluminum hydroxide antacids (eg, Maalox® and Mylanta®), systemic corticosteroids, acetazolamide, and thiazides within 7 days prior to the Screening Visit*
4. *Current or prior use of leuprorelin (eg, Lupron®, Viadur®, Eligard®), triptorelin (TRELSTAR®), goserelin (Zoladex®), or other drugs known to delay puberty*
5. *Use of growth hormone therapy within 12 months before the Screening Visit*
6. *Presence of nephrocalcinosis on renal ultrasound grade 4*
7. *Planned orthopedic surgery, including osteotomy or implantation or removal of staples, 8 plates, or any other hardware, within the first 40 weeks of the study*
8. *Hypocalcemia or hypercalcemia, defined as serum calcium levels outside the age-adjusted normal limits*
9. *Evidence of hyperparathyroidism (parathyroid hormone [PTH] levels 2.5X upper limit of normal [ULN])*
10. *Use of medication to suppress PTH (eg, cinacalcet, calcimimetics) within 2 months prior to the Screening Visit*
11. *Presence or history of any condition that, in the view of the investigator, places the subject at high risk of poor treatment compliance or of not completing the study.*
12. *Presence of a concurrent disease or condition that would interfere with study participation or affect safety*
13. *History of recurrent infection or predisposition to infection, or of known immunodeficiency*
14. *Use of a therapeutic monoclonal antibody within 90 days prior to the Screening Visit or history of allergic or anaphylactic reactions to any monoclonal antibody*
15. *Presence or history of any hypersensitivity to KRN23 excipients that, in the judgment of the investigator, places the subject at increased risk for adverse effects*
16. *Use of any investigational product or investigational medical device within 30 days prior to screening, or requirement for any investigational agent prior to completion of all scheduled study assessments. OR, in Japan, use of any investigational product or investigational medical device within 4 months prior to screening, or requirement for any*

	<p><i>investigational agent prior to completion of all scheduled study assessments</i></p>
Intervention	<p><i>Experimental: Burosumab</i>  <i>Burosumab 0.8 mg/kg starting dose, administered every 2 weeks by subcutaneous injection during the Treatment Period (up to Week 64) and the Treatment Extension Period (up to 140 weeks total study duration).</i></p> <p><i>Active Comparator: Active Control</i>  <i>Multiple daily doses of oral phosphate and one or more daily doses of active vitamin D therapy, titrated and individualized by the investigator based on published recommendations during the Treatment Period (up to Week 64).</i></p> <p><i>Participants not in Japan or Korea crossover to burosumab receive 0.8 mg/kg starting dose, administered every 2 weeks by subcutaneous injection in the Treatment Extension Period (up to 140 weeks total study duration).</i></p>
Baseline characteristics	<p><i>For baseline karakteristika se venligst bilag 1 til tabel A2a: Main study characteristics UX023-CL-301</i></p>
Primary and secondary endpoints	<p><i>Current primary outcome measure</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Global Score at Week 40 [Time Frame: Week 40]</i>  <i>Changes in the severity of rickets and bowing were assessed using a disease specific qualitative RGI-C scoring system. The RGI-C is a 7-point ordinal scale with possible values: +3 = very much better (complete or near complete healing of rickets), +2 = much better (substantial healing of rickets), +1 = minimally better (i.e., minimal healing of rickets), 0 = unchanged, -1 = minimally worse (minimal worsening of rickets), -2 = much worse (moderate worsening of rickets), -3 = very much worse (severe worsening of rickets).</i></li> </ul> <p><i>Original primary outcome measure</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Improvement in rickets in children with XLH [Time Frame: 40 weeks]</i>  <i>Change in rickets at Week 40 as assessed by the RGI-C global score compared between the KRN23 and active control groups</i></li> </ul> <p><i>Current secondary outcome measure</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Percentage of Participants With a Mean RGI-C Global Score <math>\geq</math> +2.0 (Responders) at Week 40 [Time Frame: Week 40]</i>  <i>RGI-C responders are defined as participants with a mean RGI-C global score <math>\geq</math> +2.0. The RGI-C is a 7-point ordinal scale with possible values: +3 = very much better (complete or near complete healing of rickets), +2 = much better (substantial healing of rickets), +1 = minimally better (i.e., minimal healing of rickets), 0 = unchanged, -1 = minimally worse (minimal worsening of rickets), -2 = much worse (moderate worsening of rickets), -3 = very much worse (severe worsening of rickets).</i></li> <li>- <i>Percentage of Participants With a Mean RGI-C Global Score <math>\geq</math> +2.0 (Responders) at Week 64 [Time Frame: Week 64]</i>  <i>RGI-C responders are defined as participants with a mean RGI-C global</i></li> </ul>



	<p>score <math>\geq +2.0</math>. The RGI-C is a 7-point ordinal scale with possible values: +3 = very much better (complete or near complete healing of rickets), +2 = much better (substantial healing of rickets), +1 = minimally better (i.e., minimal healing of rickets), 0 = unchanged, -1 = minimally worse (minimal worsening of rickets), -2 = much worse (moderate worsening of rickets), -3 = very much worse (severe worsening of rickets).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>RGI-C Global Score at Week 64 [Time Frame: Week 64]</i> Changes in the severity of rickets and bowing were assessed using a disease specific qualitative RGI-C scoring system. The RGI-C is a 7-point ordinal scale with possible values: +3 = very much better (complete or near complete healing of rickets), +2 = much better (substantial healing of rickets), +1 = minimally better (i.e., minimal healing of rickets), 0 = unchanged, -1 = minimally worse (minimal worsening of rickets), -2 = much worse (moderate worsening of rickets), -3 = very much worse (severe worsening of rickets).</li> <li>- <i>Change From Baseline in RSS Total Score at Week 40 [Time Frame: Baseline, Week 40]</i> The RSS system is a 10-point radiographic scoring method that was developed to assess the severity of nutritional rickets in the wrists and knees based on the degree of metaphyseal fraying, cupping, lucency, separation, and the proportion of the growth plate affected. Scores are assigned for the unilateral wrist and knee X-rays deemed by the rater to be the more severe of the bilateral images. The maximum total score on the RSS is 10 points and the minimum score is 0, with a total possible score of 4 points for the wrists and 6 points for the knees (the total score is the sum of the wrist and knee score). Higher scores indicate greater rickets severity.</li> <li>- <i>Change From Baseline in RSS Total Score at Week 64 [Time Frame: Baseline, Week 64]</i> The RSS system is a 10-point radiographic scoring method that was developed to assess the severity of nutritional rickets in the wrists and knees based on the degree of metaphyseal fraying, cupping, and the proportion of the growth plate affected. Scores are assigned for the unilateral wrist and knee X-rays deemed by the rater to be the more severe of the bilateral images. The maximum total score on the RSS is 10 points and the minimum score is 0, with a total possible score of 4 points for the wrists and 6 points for the knees. Higher scores indicate greater rickets severity.</li> <li>- <i>RGI-C Long Leg Score at Week 40 [Time Frame: Week 40]</i> Changes in the severity of lower extremity skeletal abnormalities, including genu varum and genu valgus, were assessed using a disease specific qualitative RGI-C scoring system. The RGI-C is a 7-point ordinal scale with possible values: +3 = very much better (complete or near complete healing), +2 = much better (substantial healing), +1 = minimally better (i.e., minimal healing), 0 = unchanged, -1 = minimally</li> </ul>
--	---

	<p>worse (minimal worsening), -2 = much worse (moderate worsening), -3 = very much worse (severe worsening).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>RGI-C Long Leg Score at Week 64 [Time Frame: Week 64]</i> Changes in the severity of lower extremity skeletal abnormalities, including genu varum and genu valgus, were assessed using a disease specific qualitative RGI-C scoring system. The RGI-C is a 7-point ordinal scale with possible values: +3 = very much better (complete or near complete healing), +2 = much better (substantial healing), +1 = minimally better (i.e., minimal healing), 0 = unchanged, -1 = minimally worse (minimal worsening), -2 = much worse (moderate worsening), -3 = very much worse (severe worsening).</li> <li>- <i>Change From Baseline in Height-For-Age Z-Scores to Week 40 [Time Frame: Baseline, Week 40]</i> Recumbent length/Standing height z scores are measures of height adjusted for a child's age and sex. The Z-score indicates the number of standard deviations away from a reference population (from the Centers for Disease Control [CDC] growth charts) in the same age range and with the same sex. A Z-score of 0 is equal to the mean with negative numbers indicating values lower than the mean and positive values higher. Higher Z-scores indicate a better outcome.</li> <li>- <i>Change From Baseline in Height-For-Age Z-Scores to Week 64 [Time Frame: Baseline, Week 64]</i> Recumbent length/Standing height z scores are measures of height adjusted for a child's age and sex. The Z-score indicates the number of standard deviations away from a reference population (from the CDC growth charts) in the same age range and with the same sex. A Z-score of 0 is equal to the mean with negative numbers indicating values lower than the mean and positive values higher. Higher Z-scores indicate a better outcome.</li> <li>- <i>Change in Growth Velocity Z Score From Baseline to Week 40 [Time Frame: Baseline, Week 40]</i> A growth velocity Z score was calculated based on Tanner's standard. The Z score indicates the number of standard deviations away from a reference population (from Tanner's standard) in the same age range and with the same sex. The baseline growth velocity was calculated for participants who had data available from within 1.5 years prior to baseline. The Week 64 growth velocity was calculated using data between baseline and Week 64. The mid-point of the age interval was used to locate the closest reference age provided by Tanner's Standard. Children with a mid-point age under 2.25 years were excluded, because younger ages are not available in Tanner's standard. To smoothly transition from recumbent length to standing height, 0.8 cm was subtracted from recumbent length before pooling with standing height. A Z score of 0 is equal to the mean with negative numbers indicating</li> </ul>
--	--

	<p><i>values lower than the mean and positive values higher. Higher Z scores indicate a better outcome.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Change in Growth Velocity Z Score From Baseline to Week 64 [Time Frame: Baseline, Week 64]</i>  <i>A growth velocity Z score was calculated based on Tanner's standard. The Z score indicates the number of standard deviations away from a reference population (from Tanner's standard) in the same age range and with the same sex. The baseline growth velocity was calculated for participants who had data available from within 1.5 years prior to baseline. The Week 64 growth velocity was calculated using data between baseline and Week 64. The mid-point of the age interval was used to locate the closest reference age provided by Tanner's Standard. Children with a mid-point age under 2.25 years were excluded, because younger ages are not available in Tanner's standard. To smoothly transition from recumbent length to standing height, 0.8 cm was subtracted from recumbent length before pooling with standing height. A Z score of 0 is equal to the mean with negative numbers indicating values lower than the mean and positive values higher. Higher Z scores indicate a better outcome.</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in Serum Phosphorus Concentration at Week 40 [Time Frame: Baseline, Week 40]</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in Serum Phosphorus Concentration at Week 64 [Time Frame: Baseline, Week 64]</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in Mean Post-Baseline Serum Phosphorus Level to Week 40 [Time Frame: Baseline, Week 1, 4, 8, 16, 24, 32, and 40]</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in Mean Post-Baseline Serum Phosphorus Level to Week 64 [Time Frame: Baseline, Week 1, 4, 8, 16, 24, 32, 40, 52 and 64]</i></li> <li>- <i>Percentage of Participants Reaching the Normal Range of Serum Phosphorus Concentration (3.2 - 6.1 mg/dL) [Time Frame: Baseline, up to Week 64]</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in 1,25-Dihydroxyvitamin D at Week 40 [Time Frame: Baseline, Week 40]</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in 1,25-Dihydroxyvitamin D at Week 64 [Time Frame: Baseline, Week 64]</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in TmP/GFR to Week 40 [Time Frame: Baseline, Week 40]</i>  <i>Urinary phosphorus and TRP measurements were used in the calculation of TmP/GFR.</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in TmP/GFR to Week 64 [Time Frame: Baseline, Week 64]</i>  <i>Urinary phosphorus and TRP measurements were used in the calculation of TmP/GFR.</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in Serum ALP at Week 40 [Time Frame: Baseline, Week 40]</i></li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Change From Baseline in Serum ALP at Week 64 [Time Frame: Baseline, Week 64]</i></li> <li>- <i>Percent Mean Change From Baseline in Serum ALP at Week 40 [Time Frame: Baseline, Week 40] Decreases indicate improvement.</i></li> <li>- <i>Percent Mean Change From Baseline in Serum ALP at Week 64 [Time Frame: Baseline, Week 64] Decreases indicate improvement.</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in the PROMIS Pediatric Pain Interference, Physical Function Mobility and Fatigue Domain Scores (For Participants <math>\geq 5</math> Years of Age at the Screening Visit) at Week 40 [ Time Frame: Baseline, Week 40] The PROMIS was developed by the National Institutes of Health and uses domain-specific measures to assess patient well-being (Broderick et al. 2013), (NIH 2015). It uses a T-score metric in which 50 is the mean of a relevant reference population and 10 is the standard deviation (SD) of that population. For the Pain Interference Domain, decreases indicate less pain, for the Physical Function Mobility Domain, increases indicate greater mobility and for the Fatigue Domain, decreases indicate less fatigue.</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in the PROMIS Pediatric Pain Interference, Physical Function Mobility and Fatigue Domain Scores (For Participants <math>\geq 5</math> Years of Age at the Screening Visit) at Week 64 [ Time Frame: Baseline, Week 64] The PROMIS was developed by the National Institutes of Health and uses domain-specific measures to assess patient well-being (Broderick et al. 2013), (NIH 2015). It uses a T-score metric in which 50 is the mean of a relevant reference population and 10 is the standard deviation (SD) of that population. For the Pain Interference Domain, decreases indicate less pain, for the Physical Function Mobility Domain, increases indicate greater mobility and for the Fatigue Domain, decreases indicate less fatigue.</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in the FPS-R (For Participants <math>\geq 5</math> Years of Age at the Screening Visit) at Week 40 [ Time Frame: Baseline, Week 40] The FPS-R is a dimensionless 10 point Likert scale used to assess self-reported pain intensity on a scale from 0 (no pain) to 10 (most pain you can imagine). Greater pain scores are indicative of more severe pain.</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in the FPS-R (For Participants <math>\geq 5</math> Years of Age at the Screening Visit) at Week 64 [ Time Frame: Baseline, Week 64] The FPS-R is a dimensionless 10 point Likert scale used to assess self-reported pain intensity on a scale from 0 (no pain) to 10 (most pain you can imagine). Greater pain scores are indicative of more severe pain.</i></li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Change From Baseline in the 6MWT Total Distance at Week 40 [Time Frame: Baseline, Week 40] The total distance walked (meters) in a 6-minute period was measured in participants <math>\geq</math> 5 years of age at the Screening Visit who were able to complete the test.</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in the 6MWT Total Distance at Week 64 [Time Frame: Baseline, Week 64] The total distance walked (meters) in a 6-minute period was measured in participants <math>\geq</math> 5 years of age at the Screening Visit who were able to complete the test.</i></li> <li>- <i>Percent of Predicted Normal in the 6MWT Total Distance at Week 40 [Time Frame: Baseline, Week 40] The total distance walked (meters) in a 6-minute period was measured in participants <math>\geq</math> 5 years of age at the Screening Visit who were able to complete the test, and the percent predicted distance based on normative data for age and gender was estimated.</i></li> <li>- <i>Percent of Predicted Normal in the 6MWT Total Distance at Week 64 [Time Frame: Baseline, Week 64] The total distance walked (meters) in a 6-minute period was measured in participants <math>\geq</math> 5 years of age at the Screening Visit who were able to complete the test, and the percent predicted distance based on normative data for age and gender was estimated</i></li> </ul> <p><i>Original secondary outcome measure</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Change in Serum Phosphorous [Time Frame: 64 weeks] Effect of KRN23 as compared with active control by change from baseline in serum phosphorous</i></li> <li>- <i>Change in Serum 1,25(OH)D [Time Frame: 64 weeks] Effect of KRN23 as compared with active control by change from baseline in serum 1,25(OH)D</i></li> <li>- <i>Walking ability using the Six Minute Walk Test (6MWT) [Time Frame: 24, 40 and 64 weeks] Change from baseline in total distance walked</i></li> <li>- <i>Growth [Time Frame: 24, 40 and 64 weeks] Change from baseline in standing height</i></li> <li>- <i>Patient/Parent reported pain, fatigue and physical function/mobility [Time Frame: 24, 40 and 64 weeks] Change from baseline using the Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)</i></li> <li>- <i>Pharmacokinetics throughout the dosing cycle [Time Frame: 64 weeks] Measure the concentration of KRN23</i></li> <li>- <i>Incidence, frequency, and severity of AE's and SAE's [Time Frame: 64 weeks] Incidence compared against active control group</i></li> </ul>
Method of analysis	We performed an Analysis of Covariance (ANCOVA) to measure the following outcome measures:

- *Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Global Score at Week 40*
- *Change From Baseline in RSS Total Score at Week 40*
- *Change in Growth Velocity Z Score From Baseline to Week 64*
- *Change From Baseline in Mean Post-Baseline Serum Phosphorus Level to Week 40*
- *Change From Baseline in Mean Post-Baseline Serum Phosphorus Level to Week 64*

*We performed a Logistic regression to measure the following outcome measures:*

- *Percentage of Participants With a Mean RGI-C Global Score  $\geq +2.0$  (Responders) at Week 40*

*We performed a Generalized linear mixed model to measure the following outcome measures:*

- *Percentage of Participants With a Mean RGI-C Global Score  $\geq +2.0$  (Responders) at Week 64*

*We performed a Generalized Estimation Equation (GEE) to measure the following primary and secondary outcome measures:*

- *RGI-C Global Score at Week 64*
- *Change From Baseline in RSS Total Score at Week 64*
- *RGI-C Long Leg Score at Week 40*
- *RGI-C Long Leg Score at Week 64*
- *Change From Baseline in Height-For-Age Z-Scores to Week 40*
- *Change From Baseline in Height-For-Age Z-Scores to Week 64*
- *Change From Baseline in Serum Phosphorus Concentration at Week 40*
- *Change From Baseline in Serum Phosphorus Concentration at Week 64*
- *Change From Baseline in 1,25-Dihydroxyvitamin D at Week 40*
- *Change From Baseline in 1,25-Dihydroxyvitamin D at Week 64*
- *Change From Baseline in TmP/GFR to Week 40*
- *Change From Baseline in TmP/GFR to Week 64*
- *Change From Baseline in Serum ALP at Week 40*
- *Change From Baseline in Serum ALP at Week 64*
- *Change From Baseline in the PROMIS Pediatric Pain Interference, Physical Function Mobility and Fatigue Domain Scores (For Participants  $\geq 5$  Years of Age at the Screening Visit) at Week 40*
- *Change From Baseline in the PROMIS Pediatric Pain Interference, Physical Function Mobility and Fatigue Domain Scores (For Participants  $\geq 5$  Years of Age at the Screening Visit) at Week 64*
- *Change From Baseline in the FPS-R (For Participants  $\geq 5$  Years of Age at the Screening Visit) at Week 40*
- *Change From Baseline in the FPS-R (For Participants  $\geq 5$  Years of Age at the Screening Visit) at Week 64*
- *Change From Baseline in the 6MWT Total Distance at Week 40*
- *Change From Baseline in the 6MWT Total Distance at Week 64*
- *Percent of Predicted Normal in the 6MWT Total Distance at Week 40*
- *Percent of Predicted Normal in the 6MWT Total Distance at Week 64*

Subgroup analyses	N/A
-------------------	-----



Bilag 1 til table A2a Main study characteristics UX023-CL301: Baseline characteristics

Arm/Group Title	Active Control	Burosumab	Total
Arm/Group Description	<p>Multiple daily doses of oral phosphate and one or more daily doses of active vitamin D therapy, titrated and individualized by the investigator based on published recommendations during the Treatment Period (up to Week 64).</p> <p>Participants not in Japan or Korea crossover to burosumab receive 0.8 mg/kg starting dose, administered every 2 weeks by subcutaneous injection in the Treatment Extension Period (up to 140 weeks total study duration).</p>	<p>Burosumab 0.8 mg/kg starting dose, administered every 2 weeks by subcutaneous injection during the Treatment Period (up to Week 64) and the Treatment Extension Period (up to 140 weeks total study duration).</p>	Total of all reporting groups
Overall Number of Baseline Participants	32	29	61
Baseline Analysis Population Description	[Not Specified]		
<b>Age, Continuous [1]</b>			
Mean (Standard Deviation)	6.50 (3.250)	6.01 (3.408)	6.27 (3.307)
Unit of measure: Years			
Number Analyzed	32 participants	29 participants	61 participants
[1] Measure Description: age at first dose			
<b>Sex: Female, Male</b>			
Female	18 (56.3%)	16 (55.2%)	34 (55.7%)
Male	14 (43.8%)	13 (44.8%)	27 (44.3%)
Number Analyzed	32 participants	29 participants	61 participants
<b>Ethnicity (NIH/OMB)</b>			
Hispanic or Latino	3 (9.4%)	3 (10.3%)	6 (9.8%)
Not Hispanic or Latino	29 (90.6%)	26 (89.7%)	55 (90.2%)
Unknown or Not Reported	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number Analyzed	32 participants	29 participants	61 participants
<b>Race/Ethnicity, Customized</b>			
Asian	6 (18.8%)	2 (6.9%)	8 (13.1%)
White	25 (78.1%)	25 (86.2%)	50 (82.0%)
Other (Not Specified)	1 (3.1%)	2 (6.9%)	3 (4.9%)



Number Analyzed	32 participants	29 participants	61 participants
Rickets Severity Score (RSS) Total Score [1]			
Mean (Standard Deviation)	3.19 (1.141)	3.17 (0.975)	3.18 (1.057)
Unit of measure: Score on a scale			
Number Analyzed	32 participants	29 participants	61 participants
[1] Measure Description: The RSS system is a 10-point radiographic scoring method. Scores are assigned for the unilateral wrist and knee X-rays deemed by the rater to be the more severe of the bilateral images. The maximum total score on the RSS is 10 points and the minimum score is 0, with a total possible score of 4 points for the wrists and 6 points for the knees (the total score is the sum of the wrist and knee score). Higher scores indicate greater rickets severity.			
Height-For-Age Z-Score [1] [2]			
Mean (Standard Deviation)	-2.05 (0.868)	-2.32 (1.167)	-2.17 (1.018)
Unit of measure: Z score			
Number Analyzed	32 participants	28 participants	60 participants
[1] Measure Description: Recumbent length/Standing height z scores are measures of height adjusted for a child's age and sex. The Z-score indicates the number of standard deviations away from a reference population (from the Centers for Disease Control [CDC] growth charts) in the same age range and with the same sex. A Z-score of 0 is equal to the mean with negative numbers indicating values lower than the mean and positive values higher. Higher Z-scores indicate a better outcome.			
[2] Measure Analysis Population Description: 1 participant in the burosumab group did not have a baseline measurement			
Growth Velocity Z Score From Pre-Treatment [1] [2]			
Mean (Standard Deviation)	-2.14 (5.571)	-1.37 (1.334)	-1.75 (4.022)
Unit of measure: Z score			
Number Analyzed	22 participants	22 participants	44 participants
[1] Measure Description: The Z score indicates the number of standard deviations away from a reference population (from Tanner's standard) in the same age range and with the same sex. The baseline growth velocity was calculated for participants who had data available from within 1.5 years prior to baseline. Children with a mid-point age under 2.25 years were excluded, because younger ages are not available in Tanner's standard. A Z score of 0 is equal to the mean with negative numbers indicating values lower than the mean and positive values higher. Higher Z scores indicate a better outcome.			
[2] Measure Analysis Population Description: participants with a baseline measurement			
Serum Phosphorus			
Mean (Standard Deviation)	2.30 (0.257)	2.42 (0.244)	2.36 (0.256)
Unit of measure: mg/dL			
Number Analyzed	32 participants	29 participants	61 participants
Serum 1,25(OH)D [1]			
Mean (Standard Deviation)	40.18 (14.886)	46.00 (20.060)	42.99 (17.663)

Unit of measure: pg/mL			
Number Analyzed	30 participants	28 participants	58 participants
[1] Measure Analysis Population Description: participants with a baseline measurement			
Ratio of Renal Tubular Maximum Reabsorption Rate of Phosphate to Glomerular Filtration Rate(TmP/GFR) [1] [2]			
Mean (Standard Deviation)	2.008 (0.3300)	2.193 (0.3733)	2.091 (0.3587)
Unit of measure: mg/dL			
Number Analyzed	30 participants	24 participants	54 participants
[1] Measure Description: Data for urinary phosphorus and tubular reabsorption of phosphate (TRP) were used in the calculation of TmP/GFR.			
[2] Measure Analysis Population Description: participants with a baseline measurement			
Serum Alkaline Phosphatase (ALP) Concentration			
Mean (Standard Deviation)	523.44 (154.419)	510.76 (124.903)	517.4 (140.15)
Unit of measure: U/L			
Number Analyzed	32 participants	29 participants	61 participants
Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Pediatric Pain Interference Domain [1] [2]			
Mean (Standard Deviation)	49.9 (12.05)	53.1 (10.95)	51.3 (11.54)
Unit of measure: T-score			
Number Analyzed	20 participants	15 participants	35 participants
[1] Measure Description: The PROMIS was developed by the National Institutes of Health and uses domain-specific measures to assess patient well-being (Broderick et al. 2013), (NIH 2015). It uses a T-score metric in which 50 is the mean of a relevant reference population and 10 is the standard deviation (SD) of that population. For the Pain Interference Domain, decreases indicate less pain.			
[2] Measure Analysis Population Description: participants with a baseline assessment			
PROMIS Physical Function Mobility Domain [1] [2]			
Mean (Standard Deviation)	45.5 (9.86)	45.2 (9.05)	45.3 (9.39)
Unit of measure: T-score			
Number Analyzed	20 participants	15 participants	35 participants
[1] Measure Description: The PROMIS was developed by the National Institutes of Health and uses domain-specific measures to assess patient well-being (Broderick et al. 2013), (NIH 2015). It uses a T-score metric in which 50 is the mean of a relevant reference population and 10 is the standard deviation (SD) of that population. For the Physical Function Mobility Domain, increases indicate greater mobility.			
[2] Measure Analysis Population Description: participants with a baseline assessment			
PROMIS Fatigue Domain [1] [2]			
Mean (Standard Deviation)	47.0 (13.70)	48.8 (9.60)	47.8 (11.98)
Unit of measure: T-score			
Number Analyzed	20 participants	15 participants	35 participants

[1] Measure Description: The PROMIS was developed by the National Institutes of Health and uses domain-specific measures to assess patient well-being (Broderick et al. 2013), (NIH 2015). It uses a T-score metric in which 50 is the mean of a relevant reference population and 10 is the standard deviation (SD) of that population. For the Fatigue Domain, decreases indicate less fatigue.			
[2] Measure Analysis Population Description: participants with a baseline assessment			
Faces Pain Scale-Revised (FPS-R) [1] [2]			
Mean (Standard Deviation)	0.7 (1.17)	0.4 (1.12)	0.6 (1.14)
Unit of measure: Score on a scale			
Number Analyzed	20 participants	15 participants	35 participants
[1] Measure Description: The FPS-R is a dimensionless 10 point Likert scale used to assess self-reported pain intensity on a scale from 0 (no pain) to 10 (most pain you can imagine). Greater pain scores are indicative of more severe pain.			
[2] Measure Analysis Population Description: participants with a baseline assessment			
Six Minute Walk Test (6MWT) Total Distance [1] [2]			
Mean (Standard Deviation)	450.50 (106.432)	365.93 (118.083)	414.26 (117.790)
Unit of measure: Meters			
Number Analyzed	20 participants	15 participants	35 participants
[1] Measure Description: The total distance walked (meters) in a 6-minute period was measured, and the percent predicted distance based on normative data for age and gender was estimated.			
[2] Measure Analysis Population Description: participants with a baseline measurement			
Percent of Predicted Normal in the 6MWT Total Distance [1] [2]			
Mean (Standard Deviation)	76.20 (14.838)	62.13 (18.629)	70.17 (17.771)
Unit of measure: Percent of predicted meters			
Number Analyzed	20 participants	15 participants	35 participants
[1] Measure Description: The total distance walked (meters) in a 6-minute period was measured, and the percent predicted distance based on normative data for age and gender was estimated.			
[2] Measure Analysis Population Description: participants with a baseline measurement			

## Bilag 2

Table A2b Main study characteristics UX023-CL201

The characteristics in this table is information from [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Trial name	<i>Study of KRN23, a Recombinant Fully Human Monoclonal Antibody Against Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23), in Pediatric Subjects With X-linked Hypophosphatemia (XLH)</i>
NCT number	NCT02163577
Objective	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identify a dose and dosing regimen of KRN23, based on safety and pharmacodynamic (PD) effect, in pediatric XLH patients</li> <li>• Establish the safety profile of KRN23 for the treatment of children with XLH including ectopic mineralization risk, cardiovascular effects, and immunogenicity profile</li> <li>• Characterize the pharmacokinetic (PK)/PD profile of the KRN23 doses tested in the monthly (Q4) and biweekly (Q2) dose regimens in pediatric XLH patients</li> <li>• Determine the PD effects of KRN23 treatment on markers of bone health in pediatric XLH patients</li> <li>• Obtain a preliminary assessment of the clinical effects of KRN23 on bone health and deformity, muscle strength, and motor function</li> <li>• Obtain a preliminary assessment of the effects of KRN23 on patient-reported outcomes, including pain, disability, and quality of life in pediatric XLH patients</li> <li>• Evaluate the long-term safety and efficacy of KRN23 Evaluate the long-term safety and efficacy of KRN23</li> </ul>
Publications – title, author, journal, year	<i>Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Höglér W, Linglart A, Padidela R, Van't Hoff W, Mao M, Chen CY, Skrinar A, Kakkis E, San Martin J, Portale AA. N Engl J Med. 2018 May 24;378(21):1987-1998. doi: 10.1056/NEJMoa1714641.</i>
Study type and design	<i>A randomized, open-label (no masking), phase 2, interventional study. The study applied a parallel assignment intervention.</i>
Follow-up time	<i>16-week dose-escalation period, followed by a 48-week treatment period, for a total of 64 weeks of treatment. Patients had the option to enroll in an open-label extension. (Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Höglér W, Linglart A, Padidela R, Van't Hoff W, Mao M, Chen CY, Skrinar A, Kakkis E, San Martin J, Portale AA. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. N Engl J Med. 2018 May 24;378(21):1987-1998. doi: 10.1056/NEJMoa1714641).</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><b>Inclusion</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Male or female, aged 5 - 12 years, inclusive, with open growth plates</li> <li>2. Tanner stage of 2 or less based on breast and testicular development</li> <li>3. Diagnosis of XLH supported by ONE of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Confirmed Phosphate regulating gene with homology to endopeptidases located on the X chromosome (PHEX) mutation in the patient or a directly related family member with appropriate X-linked inheritance</li> <li>- Serum FGF23 level &gt; 30 pg/mL by Kainos assay</li> </ul> </li> <li>4. Biochemical findings associated with XLH including: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serum phosphorus ≤ 2.8 mg/dL (0.904 mmol/L)*</li> <li>- Serum creatinine within age-adjusted normal range*</li> </ul> </li> <li>5. Standing height &lt; 50th percentile for age and gender using local normative data.</li> <li>6. Radiographic evidence of active bone disease including rickets in the wrists and/or knees, AND/OR femoral/tibial bowing, OR, for expansion subjects, a Rickets Severity Score (RSS) score in the knee of at least 1.5 as determined by central read.</li> </ol>

	<p>7. Willing to provide access to prior medical records for the collection of historical growth, biochemical and radiographic data, and disease history.</p> <p>8. Provide written or verbal assent (if possible) and written informed consent by a legally authorized representative after the nature of the study has been explained, and prior to any research-related procedures.</p> <p>9. Must, in the opinion of the investigator, be willing and able to complete all aspects of the study, adhere to the study visit schedule and comply with the assessments.</p> <p>10. Females who have reached menarche must have a negative pregnancy test at Screening and undergo additional pregnancy testing during the study. If sexually active, male and female subjects must be willing to use an acceptable method of contraception for the duration of the study.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Criteria to be determined based on overnight fasting (minimum 4 hours) values collected at Screening Visit 2</li> </ul> <p><b>Exclusion</b></p> <p>1. Use of a pharmacologic vitamin D metabolite or analog (e.g. calcitriol, doxercalciferol, alfacalcidol, and paricalcitol) within 14 days prior to Screening Visit 2; washout will take place during the Screening Period</p> <p>2. Use of oral phosphate within 7 days prior to Screening Visit 2; washout will take place during the Screening Period</p> <p>3. Use of calcimimetics, aluminum hydroxide antacids (e.g. Maalox® and Mylanta®), systemic corticosteroids, and thiazides within 7 days prior to Screening Visit 1</p> <p>4. Use of growth hormone therapy within 3 months before Screening Visit 1</p> <p>5. Use of bisphosphonates for 6 months or more in the 2 years prior to Screening Visit 1</p> <p>6. Presence of nephrocalcinosis on renal ultrasound graded <math>\geq 3</math> based on the following scale: 0 = Normal 1 = Faint hyperechogenic rim around the medullary pyramids 2 = More intense echogenic rim with echoes faintly filling the entire pyramid 3 = Uniformly intense echoes throughout the pyramid 4 = Stone formation: solitary focus of echoes at the tip of the pyramid</p> <p>7. Planned or recommended orthopedic surgery, including staples, 8-plates or osteotomy, within the clinical trial period</p> <p>8. Hypocalcemia or hypercalcemia, defined as serum calcium levels outside the age-adjusted normal limits *</p> <p>9. Evidence of tertiary hyperparathyroidism as determined by the Investigator</p> <p>10. Use of medication to suppress parathyroid hormone (PTH) (e.g. Sensipar®, cinacalcet alchimimetics) within 2 months prior to Screening Visit 1</p> <p>11. Presence or history of any condition that, in the view of the investigator, places the subject at high risk of poor treatment compliance or of not completing the study</p> <p>12. Presence of a concurrent disease or condition that would interfere with study participation or affect safety</p> <p>13. Previously diagnosed with human immunodeficiency virus antibody, hepatitis B surface antigen, and/or hepatitis C antibody</p> <p>14. History of recurrent infection or predisposition to infection, or of known immunodeficiency</p> <p>15. Use of a therapeutic monoclonal antibody within 90 days prior to Screening Visit 1 or history of allergic or anaphylactic reactions to any monoclonal antibody</p> <p>16. Presence or history of any hypersensitivity to recombinant human immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody to FGF23 (KRN23) excipients that, in the judgment of the investigator, places the subject at increased risk for adverse effects</p> <p>17. Use of any investigational product or investigational medical device within 30 days prior to screening, or requirement for any investigational agent prior to completion of all scheduled study assessments</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Criteria to be determined based on overnight fasting (minimum 4 hours) values collected at Screening Visit 2</li> <li>-</li> </ul>
--	---

<b>Intervention</b>	<p><i>Experimental: Burosumab Q4W</i>  <i>Burosumab subcutaneous (SC) injections every 4 weeks (Q4W). Dose is determined by the participant's weight and prescribed dose by their study doctor.</i></p> <p><i>Experimental: Burosumab Q2W</i>  <i>Burosumab SC injections every 2 weeks (Q2W). Dose is determined by the participant's weight and prescribed dose by their study doctor.</i></p> <p><i>After the initial doses of burosumab (0.1 mg per kilogram every 2 weeks or 0.2 mg per kilogram every 4 weeks) were administered and no severe side effects were observed, patients were assigned sequentially to receive escalating doses (0.2 or 0.3 mg per kilogram every 2 weeks, or 0.4 or 0.6 mg per kilogram every 4 weeks) (Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högler W, Linglart A, Padidela R, Van't Hoff W, Mao M, Chen CY, Skrinar A, Kakkis E, San Martin J, Portale AA. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. N Engl J Med. 2018 May 24;378(21):1987-1998. doi: 10.1056/NEJMoa1714641).</i></p> <p><i>A total of 52 patients (26 patients in each group) were enrolled in the study (Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högler W, Linglart A, Padidela R, Van't Hoff W, Mao M, Chen CY, Skrinar A, Kakkis E, San Martin J, Portale AA. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. N Engl J Med. 2018 May 24;378(21):1987-1998. doi: 10.1056/NEJMoa1714641).</i></p>
<b>Baseline characteristics</b>	<p><i>For baseline karakteristik se venligst nedenstående tabel</i></p>



**Table 1. Demographic and Baseline Clinical Characteristics.\***

Characteristic	Burosumab Every 2 Weeks (N=26)	Burosumab Every 4 Weeks (N=26)	All Patients (N=52)
Age — yr			
Mean	8.7±1.7	8.3±2.0	8.5±1.9
Range	5–12	5–12	5–12
Male sex — no. (%)	12 (46)	12 (46)	24 (46)
White race — no. (%)†	23 (88)	23 (88)	46 (88)
Weight — kg	31.9±7.9	29.1±10.7	30.5±9.4
Standing height			
z Score	-1.7±1.0	-2.1±1.0	-1.9±1.00
Percentile for age and sex	11.1±13.8	6.2±8.2	8.7±11.5
Geographic region — no. (%)			
United States	17 (65)	19 (73)	36 (69)
Europe	9 (35)	7 (27)	16 (31)
Previous conventional therapy for X-linked hypophosphatemia — no. (%)	24 (92)	26 (100)	50 (96)
Duration of conventional therapy — yr	7.0±2.1	6.7±2.6	6.9±2.4
Age when conventional therapy was initiated — yr	2.2±1.5	1.9±1.2	2.1±1.3
Renal tubular phosphate reabsorption — mg/dl‡§	2.2±0.5	2.0±0.3	2.1±0.4
Serum phosphorus — mg/dl§	2.4±0.4	2.3±0.3	2.3±0.4
Serum 1,25-dihydroxyvitamin D — pg/ml§	41.3±22.0	41.4±15.3	41.3±18.7
Serum alkaline phosphatase — U/liter§	462±110	456±101	459±105
Thacher rickets severity total score¶			
Mean	1.9±1.2	1.7±1.0	1.8±1.1
Range	0–4.5	0–3.0	0–4.5
Positive for pathogenic PHEX mutation — no. (%)	23 (88)	22 (85)	45 (87)
Nephrocalcinosis grade — no. (%)**			
0	17 (65)	17 (65)	34 (65)
1	6 (23)	5 (19)	11 (21)
2	3 (12)	4 (15)	7 (13)

\* Plus-minus values are means ±SD. To convert the values for renal tubular phosphate reabsorption to millimoles per liter, multiply by 0.3229. To convert the values for serum phosphorus to millimoles per liter, multiply by 0.3229. To convert the values for serum 1,25-dihydroxyvitamin D to picomoles per liter, multiply by 2.6. Percentages may not sum to 100 because of rounding.

† Race was determined by parent or caregiver report.

‡ Renal tubular phosphate reabsorption is expressed as the ratio of the maximum rate of tubular reabsorption of phosphate to the glomerular filtration rate.

§ Serum and urine samples for pharmacodynamic assessments were obtained during fasting.

¶ The baseline mean Thacher rickets severity total score (scores range from 0 [no rickets] to 10 [severe rickets]; scores between 0 and 5 are typically observed in children with the form of rickets assessed in this trial) for the 16 patients who enrolled after enrollment of the initial 36 patients was 2.63±0.72.

|| One patient had a variant in PHEX that was considered to be probably pathogenic, and four patients had variants in PHEX of unknown significance. No mutation in PHEX was identified in two patients; however, the analysis of mutations in PHEX cannot capture all possible mutations that alter PHEX activity. The seven patients who were not positive for pathogenic mutations in PHEX had a clinical diagnosis of X-linked hypophosphatemia and had a baseline serum intact FGF-23 level of more than 30 pg per milliliter.

\*\* Values range from 0 (normal) to 4 (stone formation).

(Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A, Padidela R, Van't Hoff W, Mao M, Chen CY, Skrinar A, Kakkis E, San Martin J, Portale AA. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1987-1998. doi: 10.1056/NEJMoa1714641).

Primary and secondary endpoints

Current primary outcome measure:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Severity of Rickets as Measured by Rickets Severity Score (RSS) Total Score [Time Frame: Baseline, Week 40]</li> </ul> <p><i>Original primary outcome measure:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serum Phosphorus levels [Time Frame: 64 weeks of treatment]</li> </ul> <p><i>Current Secondary Outcome Measures:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Change From Baseline at Week 40 in Severity of Rickets as Measured by RSS Knee and Wrist Scores [Time Frame: Baseline, Week 40]</li> <li>- Change from Baseline at Week 40 in the Radiographic Appearance of Rickets and Bowing as Measured by Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Global, Knee, Wrist and Long Leg Scores [Time Frame: Baseline, Week 40]</li> <li>- Change in Growth Velocity (cm/year) From Pre-Treatment to Post-Treatment [Time Frame: Pre-treatment, Baseline, Weeks 16, 24, 40]</li> <li>- Change from Baseline at Week 40 in Standing Height Z-Score [Time Frame: Baseline, Week 40]</li> <li>- Growth (Standing Height, Sitting Height, Arm Length, Leg Length) up to Week 40 [Time Frame: Baseline, Weeks 16, 24, 40]</li> <li>- Change from Baseline at Week 40 in 6-Minute Walk Test (6MWT), Distance (m) [Time Frame: Baseline, Week 40]</li> <li>- Change from Baseline in Pediatric Orthopedic Society of North America Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (POSNA-PODCI) Scores at Week 40 [Time Frame: Baseline, Week 40]</li> </ul>
<b>Method of analysis</b>	<p><i>For all the analyses of pharmacodynamic markers we used paired Student's t-test. For the analysis of the Thacher rickets severity total score, we calculated P values and 95% confidence intervals for the least-squares mean change from baseline to week 40 using the generalized estimating equation approach, which included regimen, trial visit, baseline Thacher rickets severity total score, and the interaction between regimen and trial visit as categorical variables, with an exchangeable covariance structure. All other assessments were reported as means and standard deviations, least-squares means and standard errors, or changes from baseline.</i></p>
<b>Subgroup analyses</b>	<p><i>N/A</i></p>





## Bilag 3

Table A2b Main study characteristics UX023-CL205

The characteristics in this table is information from clinicaltrial.gov

Trial name	<i>Study of the Safety, Pharmacodynamics (PD) and Efficacy of KRN23 in Children From 1 to 4 Years Old With X-linked Hypophosphatemia (XLH).</i>
NCT number	<i>NCT02750618</i>
Objective	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Establish the safety profile of KRN23 for the treatment of XLH in children between 1 and 4 years old</i></li> <li>- <i>Determine the PD effects of KRN23 treatment on serum phosphorus and other PD markers that reflect the status of phosphate homeostasis in children between 1 and 4 years old with XLH</i></li> </ul>
Publications – title, author, journal, year	<i>Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, Mao M, Skrinar A, San Martin J, Imel EA. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Mar;7(3):189-199. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30338-3. Epub 2019 Jan 9.</i>
Study type and design	<i>Interventional, open-label (no masking), phase 2 study. We used a single group assignment as intervention model.</i>
Follow-up time	<i>From baseline to week 40. Patients received a total of 64 weeks of treatment. All participants could continue to receive burosumab for up to an additional 96 weeks during the extension period (Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, Mao M, Skrinar A, San Martin J, Imel EA. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Mar;7(3):189-199. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30338-3. Epub 2019 Jan 9).</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><b>Inclusion Criteria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Male or female, aged <math>\geq 1</math> year and <math>&lt; 5</math> years</i></li> <li>2. <i>Diagnosis of XLH supported by ONE or more of the following</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Confirmed phosphate regulating gene with homology to endopeptidases located on the X chromosome (PHEX) mutation in the patient or a directly related family member with appropriate X-linked inheritance</i></li> <li>- <i>Serum fibroblast growth factor 23 (FGF23) level <math>&gt; 30</math> pg/mL by Kainos assay</i></li> </ul> </li> <li>3. <i>Biochemical findings associated with XLH including:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Serum phosphorus <math>&lt; 3.0</math> mg/dL (0.97 mmol/L)</i></li> <li>- <i>Serum creatinine within age-adjusted normal range</i></li> </ul> </li> <li>4. <i>Radiographic evidence of rickets</i></li> <li>5. <i>Willing to provide access to prior medical records for the collection of historical growth, biochemical, and radiographic data and disease history</i></li> <li>6. <i>Provide written informed consent by a legally authorized representative after the nature of the study has been explained, and prior to any research-related procedures</i></li> <li>7. <i>Must, in the opinion of the investigator, be willing and able to complete all aspects of the study, adhere to the study visit schedule, and comply with the assessments</i></li> </ol> <p><b>Exclusion Criteria</b></p>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unwilling to stop treatment with oral phosphate and/or pharmacologic vitamin D metabolite or analog (e.g. calcitriol, alfacalcidol) during the screening period and for the duration of the study</li> <li>2. Presence of nephrocalcinosis on renal ultrasound grade 4 based on the following scale: 0 = Normal, 1 = Faint hyperechogenic rim around the medullary pyramids, 2 = More intense echogenic rim with echoes faintly filling the entire pyramid, 3 = Uniformly intense echoes throughout the pyramid, 4 = Stone formation: solitary focus of echoes at the tip of the pyramid</li> <li>3. Planned or recommended orthopedic surgery including staples, 8-plates or osteotomy, within the clinical trial period</li> <li>4. Hypocalcemia or hypercalcemia, defined as serum calcium levels outside the age-adjusted normal limits</li> <li>5. Presence or history of any condition that, in the view of the investigator, places the subject at high risk of poor treatment compliance or of not completing the study</li> <li>6. Presence of a concurrent disease or condition that would interfere with study participation or affect safety</li> <li>7. History of recurrent infection or predisposition to infection, or of known immunodeficiency</li> <li>8. Use of any investigational product or investigational medical device within 30 days prior to screening, or requirement for any investigational agent prior to completion of all scheduled study assessments</li> </ol>
<b>Intervention</b>	<p><i>Burosumab subcutaneous (SC) injections every 2 weeks (Q2W) for a total of 160 weeks.</i></p> <p><i>In this open-label, phase 2 trial at three hospitals in the USA, children (aged 1–4 years) with X-linked hypophosphataemia received burosumab (0.8 mg/kg) via subcutaneous injection every 2 weeks for 64 weeks. The dose was increased to 1.2 mg/kg if two consecutive pre-dose serum phosphorus concentrations were below 1.03 mmol/L (3.2 mg/dL), serum phosphorus had increased by less than 0,16 mmol/L (&lt;0.5 mg/dL) from baseline, and a dose of burosumab had not been missed</i>  <i>(Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, Mao M, Skrinar A, San Martin J, Imel EA. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Mar;7(3):189-199. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30338-3. Epub 2019 Jan 9).</i></p>
<b>Baseline characteristics</b>	<p><i>For baseline karakteristik se venligst Bilag 1 til tabel A2b: Main study characteristics UX023-CL-205</i></p>
<b>Primary and secondary endpoints</b>	<p><i>Current primary outcome measure</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Change From Baseline at Week 40 in Serum Phosphorus [Time Frame: Baseline, Week 40]. The Generalized Estimation Equation (GEE) model includes the change from baseline as the dependent variable, time as the categorical variable and adjusted for baseline measurement, with exchangeable covariance structure.</i></li> <li>- <i>Number of Participants With Adverse Events (AEs), Treatment Emergent AEs (TEAEs), Serious TEAEs, and TEAEs Leading to Discontinuation [Time Frame: From the signing of informed consent through the Week 64 data cutoff] An AE was defined as any untoward medical occurrence associated with the use of a drug, whether or not considered drug related. A serious AE was defined as an AE that at any dose, in the view of either the Investigator or Sponsor, results in any of the following outcomes: death, a life-threatening AE, inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, persistent or significant incapacity or disability, a congenital anomaly/birth defect, or other important medical events (according to the investigator). An</i></li> </ul>

	<p><i>AE was considered a TEAE if it occurred on or after the first dose and was not present prior to the first dose, or it was present prior to the first dose but increased in severity during the study. Events were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.0: grade 1 (mild), grade 2 (moderate), grade 3 (severe), grade 4 (life-threatening), grade 5 (death).</i></p> <p><i>Original primary outcome measure</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Evaluate safety by the incidence, frequency and severity of AEs and SAEs, including clinically significant changes from baseline to scheduled time points [Time Frame: 64 weeks]</i></li> <li>- <i>Determine the pharmacodynamics (PD) effects of KRN23 treatment by observing the change from Baseline over time in serum phosphorus [Time Frame: 64 weeks]</i></li> </ul> <p><i>Current secondary outcome measure</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Global Score at Week 40 [Time Frame: Week 40]. Changes in the severity of rickets and bowing were assessed centrally by three independent pediatric radiologists contracted by a central imaging facility using a disease specific qualitative RGI-C scoring system. The RGI-C is a seven point ordinal scale with possible values: +3 = very much better (complete or near complete healing of rickets), +2 = much better (substantial healing of rickets), +1 = minimally better (i.e., minimal healing of rickets), 0 = unchanged, -1 = minimally worse (minimal worsening of rickets), -2 = much worse (moderate worsening of rickets), -3 = very much worse (severe worsening of rickets). The Analysis of Covariance (ANCOVA) model includes the RGI-C score as the dependent variable, age and RSS at baseline as covariates.</i></li> <li>- <i>RGI-C Global Score at Week 64 [Time Frame: Week 64]. Changes in the severity of rickets and bowing were assessed centrally by three independent pediatric radiologists contracted by a central imaging facility using a disease specific qualitative RGI-C scoring system. The RGI-C is a seven point ordinal scale with possible values: +3 = very much better (complete or near complete healing of rickets), +2 = much better (substantial healing of rickets), +1 = minimally better (i.e., minimal healing of rickets), 0 = unchanged, -1 = minimally worse (minimal worsening of rickets), -2 = much worse (moderate worsening of rickets), -3 = very much worse (severe worsening of rickets). The GEE model includes the RGI-C score as the dependent variable, visit as a factor, age and RSS at baseline as covariates, with exchangeable covariance structure.</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in Rickets at Week 40 as Assessed by the RSS Total Score [Time Frame: Baseline, Week 40]. The RSS system is a 10-point radiographic scoring method that was developed to assess the severity of nutritional rickets in the wrists and knees based on the degree of metaphyseal fraying, cupping, and the proportion of the growth plate affected. Scores are assigned for the unilateral wrist and knee X-rays deemed by the rater to be the more severe of the bilateral images. The maximum total score on the RSS is 10 points and the minimum score is 0, with a total possible score of 4 points for the wrists and 6 points for the knees. Higher scores indicate greater rickets severity. The ANCOVA model includes the RGI-C score as the dependent variable, age and RSS at baseline as covariates.</i></li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Change From Baseline in Rickets at Week 64 as Assessed by the RSS Total Score [Time Frame: Baseline, Week 64] The RSS system is a 10-point radiographic scoring method that was developed to assess the severity of nutritional rickets in the wrists and knees based on the degree of metaphyseal fraying, cupping, and the proportion of the growth plate affected. Scores are assigned for the unilateral wrist and knee X-rays deemed by the rater to be the more severe of the bilateral images. The maximum total score on the RSS is 10 points, with a total possible score of 4 points for the wrists and 6 points for the knees. Higher scores indicate greater rickets severity. The GEE model includes the change from baseline in RSS as the dependent variable, visit as a factor, age and RSS at baseline as covariates, with exchangeable covariance structure.</i></li>   <li>- <i>RGI-C Lower Limb Deformity Score at Week 40 [Time Frame: Week 40] Changes in the severity of lower extremity skeletal abnormalities were assessed centrally by three independent pediatric radiologists contracted by a central imaging facility using a disease specific qualitative RGI-C scoring system. The RGI-C is a seven point ordinal scale with possible values: +3 = very much better (complete or near complete healing of rickets), +2 = much better (substantial healing of rickets), +1 = minimally better (i.e., minimal healing of rickets), 0 = unchanged, -1 = minimally worse (minimal worsening of rickets), -2 = much worse (moderate worsening of rickets), -3 = very much worse (severe worsening of rickets). The ANCOVA model includes the RGI-C score as the dependent variable, age and RSS at baseline as covariates.</i></li>   <li>- <i>RGI-C Lower Limb Deformity Score at Week 64 [Time Frame: Week 64] Changes in the severity of lower extremity skeletal abnormalities were assessed centrally by three independent pediatric radiologists contracted by a central imaging facility using a disease specific qualitative RGI-C scoring system. The RGI-C is a seven point ordinal scale with possible values: +3 = very much better (complete or near complete healing of rickets), +2 = much better (substantial healing of rickets), +1 = minimally better (i.e., minimal healing of rickets), 0 = unchanged, -1 = minimally worse (minimal worsening of rickets), -2 = much worse (moderate worsening of rickets), -3 = very much worse (severe worsening of rickets). The GEE model includes the RGI-C score as the dependent variable, visit as a factor, age and RSS at baseline as covariates, with exchangeable covariance structure.</i></li>   <li>- <i>Change From Baseline in Recumbent Length/Standing Height From Baseline Up to Week 64 [ Time Frame: Baseline, Weeks 12, 24, 40, 64]</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in Recumbent Length/Standing Height From Baseline to Weeks 12, 24, 40, and 64 as Assessed by Height-for-Age Z-Scores [Time Frame: Baseline, Weeks 12, 24, 40, 64]. Recumbent length/Standing height z scores are measures of height adjusted for a child's age and sex. The Z-score indicates the number of standard deviations away from a reference population (from the CDC growth charts) in the same age range and with the same sex. A Z-score of 0 is equal to the mean with negative numbers indicating values lower than the mean and positive values higher. Higher Z-scores indicate a better outcome.</i></li>   <li>- <i>Change From Baseline in Recumbent Length/Standing Height From Baseline to Weeks 12, 24, 40, and 64 as Assessed by Percentiles [Time Frame: Baseline, Weeks 12, 24, 40, 64]</i></li> </ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Change from Baseline Over Time in Serum Alkaline Phosphatase (ALP) [Time Frame: Baseline, Weeks 4, 12, 20, 40, 48, 56, 64. The GEE model includes the change from baseline as the dependent variable, time as the categorical variable and adjusted for baseline measurement, with exchangeable covariance structure.</i></li> <li>- <i>Percent Change From Baseline Over Time in Serum ALP [Time Frame: Baseline, Weeks 4, 12, 20, 40, 48, 56, 64]</i></li> </ul>
<b>Method of analysis</b>	<p><i>We performed a Generalized Estimation Equation (GEE) to measure the following outcome measures:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Change From Baseline at Week 40 in Serum Phosphorus</i></li> <li>- <i>RGI-C Global Score at Week 64</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in Rickets at Week 64 as Assessed by the RSS Total Score</i></li> <li>- <i>RGI-C Lower Limb Deformity Score at Week 64</i></li> <li>- <i>Change From Baseline Over Time in Serum Alkaline Phosphatase (ALP)</i></li> </ul> <p><i>We performed an Analysis of Covariance (ANCOVA) to measure the following outcome measures:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Global Score at Week 40</i></li> <li>- <i>Change From Baseline in Rickets at Week 40 as Assessed by the RSS Total Score</i></li> <li>- <i>RGI-C Lower Limb Deformity Score at Week 40</i></li> </ul> <p><i>We assessed the following outcome measure by assessing Height-for-Age Z-Scores:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Change From Baseline in Recumbent Length/Standing Height From Baseline to Weeks 12, 24, 40, and 64 as Assessed by Height-for-Age Z-Scores</i></li> </ul>
<b>Subgroup analyses</b>	N/A

## Bilag 1 til table A2b main study characteristics UX023-CL-201: Baseline characteristics

Arm/Group Title	Burosumab Q2W
Overall Number of Baseline Participants	13
Baseline Analysis Population Description	[Not Specified]
<b>Age, Continuous</b>	
Mean (Standard Deviation)	2.94 (1.146)
Unit of measure: Years	
Number Analyzed	13 participants
<b>Sex: Female, Male</b>	
Female	4 (30.8 %)
Male	9 (69.2 %)
Number Analyzed	13 participants
<b>Ethnicity (NIH/OMB)</b>	
Hispanic or Latino	2 (15.4 %)
Not Hispanic or Latino	11 (84.6%)
Unknown or Not Reported	0 (0.0%)
Number Analyzed	13 participants
<b>Race/Ethnicity, Customized</b>	
White	12 (92.3%)
Black or African American	1 (7.7%)
Number Analyzed	13 participants
<b>Serum Phosphorus</b>	
Mean (Standard Deviation)	2.51 (0.284)
Unit of measure: mg/dL	
Number Analyzed	13 participants
<b>Rickets Severity Score (RSS) Total Score [1]</b>	
Mean (Standard Deviation)	2.92 (1.367)
Unit of measure: Units on a scale	
Number Analyzed	13 participants
<p>[1] Measure Description: The RSS system is a 10-point radiographic scoring method that was developed to assess the severity of nutritional rickets in the wrists and knees based on the degree of metaphyseal fraying, cupping, and the proportion of the growth plate affected. Scores are assigned for the unilateral wrist and knee X-rays deemed by the rater to be the more severe of the bilateral images. The maximum total score on the RSS is 10 points and the minimum score is 0, with a total possible score of 4 points for the wrists and 6 points for the knees. Higher scores indicate greater rickets severity.</p>	
<b>Recumbent length/Standing height [1]</b>	
Mean (Standard Deviation)	89.15 (7.597)
Unit of measure: cm	
Number Analyzed	13 participants

[1] Measure Description: Growth is measured by recumbent length for subjects < 2 years of age or those unable or unwilling to stand for the measurement.

Recumbent length/Standing height (Z score) [1]	
Mean (Standard Deviation)	-1.378 (1.1947)
Unit of measure: Z score	
Number Analyzed	13 participants

[1] Measure Description: Recumbent length/Standing height z scores are measures of height adjusted for a child's age and sex. The Z-score indicates the number of standard deviations away from a reference population (from the Centers for Disease Control [CDC] growth charts) in the same age range and with the same sex. A Z-score of 0 is equal to the mean with negative numbers indicating values lower than the mean and positive values higher. Higher Z-scores indicate a better outcome.

Recumbent length/Standing height (percentile)	
Mean (Standard Deviation)	18.044 (25.2644)
Unit of measure: Percentile	
Number Analyzed	13 participants
Serum Alkaline Phosphatase (ALP)	
Mean (Standard Deviation)	548.5 (193.80)
Unit of measure: U/L	
Number Analyzed	13 participants



**Bilag 4: Resultater per PICO (clinical Question)**

**Table A4 Results refering: Hvad er den kliniske merværdi af burosumab sammenlignet med standardbehandling til børn i alderen 1 år og ældre unge med skeletvækst, som er diagnosticeret med XLH samt har radiografisk evidens for knoglesygdom.**

Results per outcome	Studies included in the analysis	Study arm	Absolute difference in effect					Relative difference in effect					Methods used for quantitative synthesis	
			N	Result	Difference	CI	P value	N	n	Andel	Hazard/Odds/Risk ratio	CI		P value
<b>Radiologisk opheling af raketis:</b> Rickets Severity Score (RSS)	CL301, [6]	Burosumab	29	-2,2 (0,1)	-1,2	(-1,6;-0,8)	<0,0001	29	29	100%	2,00	(1,41;2,82)	0,0001	Change from baseline in RSS total score: Full Analysis Set*4; Week 40 analysis ANCOVA; week 64 Analysis GEE  *1 Relative risk,RR=(a/(a+b))/(c/(c+d)), a number of positive events active, b number of negative events active, c number of positive events control, d number of negative events control. *2 Standard error for lnRR(SE)=√(1/a+1/c+1/(a+b)+1/(a+c)), 95% CI=exp(lnRR)±1.96·lnRR(SE)
		Konventionel terapi	32	-1,0 (0,2)					32	16				
<b>Radiologisk opheling af raketis:</b> Radiographic Global Impression of change (RGI-C)	CL301, [6]	Burosumab	29	2,1 (0,07)	1,1	(0,7; 1,3)	<0,0001	29	25	86,2%	4,60	(2,20; 9,60)	p<0,0001	Change from baseline in RGI global score score: Continuous; Full Analysis Set*4; Week 40 analysis ANCOVA; week 64 Analysis GEE. RGI-C responder. Binary; Full Analysis Set; Week 40 Logistic Regression; week 64 Repeated Measures Logistic Regression  *1 Relative risk,RR=(a/(a+b))/(c/(c+d)), a number of positive events active, b number of negative events active, c number of positive events control, d number of negative events control. *2 Standard error for lnRR(SE)=√(1/a+1/c+1/(a+b)+1/(a+c)), 95% CI=exp(lnRR)±1.96·lnRR(SE)
		Konventionel terapi	32	1,0 (0,14)					32	6				
<b>Bivirkninger</b>	CL301, [6]	Burosumab	29	59%	37%	(14%;60%)	<0,05	29	17	59%	2,67	(1,30;5,52)	p=0,0075	*6 Safety analyseset. Opgørelsen er over bivirkninger, som Investigatorerne har vurderet muligvis relateret til lægemidlet. Til brug for Fagudvalgets kvalitative gennemgang i ansøgningen er en tabel liste over de 20 hyppigste bivirkninger for hver af behandlingerne, tabel 20.  *1 Relative risk,RR=(a/(a+b))/(c/(c+d)), a number of positive events active, b number of negative events active, c number of positive events control, d number of negative events control. *2 Standard error for lnRR(SE)=√(1/a+1/c+1/(a+b)+1/(a+c)), 95% CI=exp(lnRR)±1.96·lnRR(SE) *3 Confidence Intervals for difference in proportions
		Konventionel terapi	32	22%					32	7				
<b>Biokemisk opheling af Raketis</b>	CL301 [6] og dansk ad hoc analyse, jf. Bilag 6	Burosumab	29*7	54%	48%	(28%;68%)	<0,05	29*7	15	54%	8,57	(2,14;34,26)	p=0,0024	*7 Måling af ALP mangler for en patient i burosumabgruppen, derfor er beregningen foretaget med 28 patienter i stedet for 29. Continuuous; PD Analysis Set*7Week 40 Analysis: GEE ; week 64 analysis: GEE Adhoc analyse af andelen af patienter der opnår en normalisering af serum basisk phosphatase i forhold til alder og kønsjusteret normal niveau i uge 64  *1 Relative risk,RR=(a/(a+b))/(c/(c+d)), a number of positive events active, b number of negative events active, c number of positive events control, d number of negative events control. *2 Standard error for lnRR(SE)=√(1/a+1/c+1/(a+b)+1/(a+c)), 95% CI=exp(lnRR)±1.96·lnRR(SE) *3 Confidence Intervals for difference in proportions:
		Konventionel terapi	32	6%					32	2				
<b>Livskvalitet:</b> pain Interference	CL301 (clinical trial.gov)	Burosumab	15	-3,55(1,873)	-2,26	(-6,61;2,09)	0,3091	NA	Full analysis Subset (baseline age>5 years) The LS Mean and SE are calculated from a generalized estimation equation (GEE) model including change from baseline in PROMIS domain score as the dependent variable, visit, treatment group, visit by treatment group and baseline RSS stratification as factors, baseline PROMIS domain score as a covariate, with exchangeable covariance structure.					
Konventionel terapi	20	-1,29 (1,267)												
<b>Livskvalitet:</b> Physical function mobility	CL301 (clinical trial.gov)	Burosumab	15	2,82 (1,648)	1,90	(-1,80;5,59)	0,3145	NA	Full analysis Subset (baseline age>5 years) t-score The LS Mean and SE are calculated from a generalized estimation equation (GEE) model including change from baseline in PROMIS domain score as the dependent variable, visit, treatment group, visit by treatment group and baseline RSS stratification as factors, baseline PROMIS domain score as a covariate, with exchangeable covariance structure.					
Konventionel terapi	20	0,92 (0,962)												
<b>Livskvalitet:</b> Fatigue	CL301 (clinical trial.gov)	Burosumab	15	-3,65 (2,119)	-1,08	(-6,21;4,06)	0,681	NA	Full analysis Subset (baseline age>5 years) The LS Mean and SE are calculated from a generalized estimation equation (GEE) model including change from baseline in PROMIS domain score as the dependent variable, visit, treatment group, visit by treatment group and baseline RSS stratification as factors, baseline PROMIS domain score as a covariate, with exchangeable covariance structure.					
Konventionel terapi	20	-2,57 (1,547)												
<b>Motorisk function v. 6MWT</b>	CL301, [6] og dansk ad hoc analyse, jf. Bilag 7	Burosumab	13	14,5%	11,4%	(0,9%;21,9%)	<0,05	13	10	77%	2,69	(1,12;6,49)	p=0,0274	Analysen inkluderer kun deltagere, som gennemførte 6MWT ved baseline, uge 40 og 64.  *1Relative risk,RR=(a/(a+b))/(c/(c+d)), a number of positive events active, b number of negative events active, c number of positive events control, d number of negative events control. *2 Standard error for lnRR(SE)=√(1/a+1/c+1/(a+b)+1/(a+c)), 95% CI=exp(lnRR)±1.96·lnRR(SE). *3 Confidence Interval for difference in proportions. Patienterne i burosumabgruppen gik 57,9,% af forventet gangdistance ved baseline og 72,5 % af forventet gangdistance ved uge 64 (beregnet på baggrund af patienternes alder i uge 64), jf. Bilag 7. Patienterne i Konventionel terapi gik 68,2 % af forventet gangdistance ved baseline og 71,3 % af forventet gangdistance ved uge 64 (beregnet på baggrund af patienternes alder i uge 64), jf. bilag 7. Samme metodik er anvendt til beregning af den relative effektforskel.
Konventionel terapi	14	3,1%	14	4					29%					

\*1 †Relative risk,  $RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$

\*2 Standard error for lnRR(SE) =  $\sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c} + \frac{1}{a+b} + \frac{1}{a+c}}$ , 95% CI = exp(lnRR) ± 1.96 · lnRR(SE)

\*3 Confidence Interval for difference in proportions:  $\hat{p}_1 - \hat{p}_2 \pm 1.96 \sqrt{\frac{\hat{p}_1(1-\hat{p}_1)}{n_1} + \frac{\hat{p}_2(1-\hat{p}_2)}{n_2}}$

\*4 Full Analysis Set: Full Analysis Set All randomized subjects who received at least 1 dose of assigned medication and had at least 1 postbaseline assessment. Subjects were analyzed according to the assigned treatment at randomization.

\*5 Full Analysis Subset - Baseline Age ≥ 5 years: All subjects in the Full Analysis Set with age ≥ 5 years at Baseline. PROMIS, 6MWT, and FPS-R were analyzed using this analysis set.

\*6 Safety Analysis Set: All randomized subjects who received at least 1 dose of assigned medication. Subjects were analyzed according to the actual treatment received in the study.

\*7 PD Analyses Set: All subjects who received at least 1 dose of study therapy and had evaluable serum data.

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](http://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

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
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</i> (konfidensinterval)
EMA:	<i>European Medicines Agency</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
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)<sub>2</sub>D) 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 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 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 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 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)<sub>2</sub>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.

## 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 evidens<sup>1</sup> 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.

---

<sup>1</sup> Følgende radiologiske forandringer ses typisk ved rakis (herunder arvelige former): Breddeøgede metafysen, som er kopformede og har en flosset afgrænsning til vækstzonen, der er breddeøget; buede lange knogler, pseudofrakture 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 Rickets 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 raktisophealing.

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 rakitis, som derfor kan resultere i sværere grad af rakitis 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 rakitis [7] og en anden sjælden form for rakitis [8], og belyse effekter af behandlingen, herunder at rakitis 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 rakitis 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  $\geq 1$  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  $577 \pm 56$  m. For en dreng i aldersgruppen 9-11 år er gevinsten gennemsnitligt 68 m, idet den forventede normale gangdistance gennemsnitligt er  $672 \pm 62$  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](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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Morten Munk Frost Nielsen Afdelingslæge, klinisk lektor, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
<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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
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.