

1. Inleiding

In oktober 2020 heeft de Europese commissie het geneesmiddel burosumab (Kyowa Kirin, merknaam Crysvida®) goedgekeurd voor de behandeling van X-gebonden hypofosfatemie (XLH) bij adolescenten en volwassenen. Eerder was burosumab al geregistreerd voor behandeling van XLH bij kinderen met radiografisch bewijs van botziekte en wordt het ook in Nederland voor deze groep vergoed. Gezien de hoge kosten van het geneesmiddel en de relatief lage frequentie van voorkomen (naar schatting 1:20.000)¹ is er behoefte aan afbakening van het indicatiegebied en het formuleren van start- en stopcriteria alsmede registratie van gebruik. Op basis van wetenschappelijke literatuur en expert opinion uit binnen- en buitenland is dit document opgesteld op verzoek van de commissie beoordeling add-on geneesmiddelen (CIEBAG). Ook geven wij een advies over de behandeling van kinderen en adolescenten. We hopen hiermee een bijdrage te leveren aan het doelmatig gebruik van het geneesmiddel en aan kostenbeheersing, zodat voor diegenen die naar verwachting baat zullen hebben bij burosumab het middel beschikbaar is, maar toepassing van het geneesmiddel buiten de groep waar het bewezen effectief is vermeden wordt. Omdat de onderliggende evidentie beperkt is en aan ontwikkeling onderhevig, zal dit document in de toekomst regelmatig worden geactualiseerd.

dr. N.M. Appelman-Dijkstra, internist-endocrinoloog, LUMC

dr. A.M. Boot, kinderarts-endocrinoloog, UMCG

prof.dr. M.H. de Borst, internist-nefroloog, UMCG

prof.dr. M. Vervloet, internist-nefroloog, Amsterdam UMC

prof.dr. M.C. Zillikens, internist-endocrinoloog, Erasmus MC

2. Burosumab bij kinderen en adolescenten

Wij stellen de volgende criteria voor als indicatie voor burosumab bij kinderen (leeftijd 1-18 jaar):

1. Hypofosfatemie
2. PHEX mutatie bij index patiënt óf een andere familiair voorkomende vorm van FGF23 afhankelijke hypofosfatemische rachitis met een X-chromosomaal overervingspatroon
3. Radiologische tekenen van rachitis na minimaal 1 jaar alfacalcidol en fosfaatsuppletie (hierna “conventionele therapie” genoemd) bij patiënten bij wie de groeischijven open zijn

Daarnaast kan in uitzonderingsgevallen, na goedkeuring door de indicatiecommissie, een off-label indicatie worden afgegeven conform de situatie bij volwassenen. Zie hiervoor sectie 3.1 op pagina 3. Onder ernstige hypofosfatemie wordt dan verstaan een plasma fosfaat ruim onder de voor de leeftijd geldende normaalwaarden.

De indicatie voor behandeling van kinderen en adolescenten met burosumab en de jaarlijkse controle vindt plaats in het UMCG in Groningen op de gecombineerde kinderendocrinologie en kindernefrologie polikliniek voor kinderen met XLH. De patiënten worden elke 3 maanden poliklinisch gecontroleerd waarbij de tussentijdse controles in de regio plaats vinden (in “shared

care”). De burosumab toedieningen vinden plaats in de thuissituatie (doorgaans door ouders of thuiszorg).

Adolescenten die met burosumab worden behandeld, continueren burosumab tot de leeftijd van 20 jaar omdat piekbotmassa pas na het 18e levensjaar wordt bereikt. Na het bereiken van de eindlengte wordt de frequentie van de medicatie omgezet van eens per twee weken naar eens per vier weken. De doseringsfrequentie kan eventueel worden aangepast door de behandelend arts op geleide van de dalspiegel van het serum fosfaat (interval verkorten bij een te laag serum fosfaat) en/of maximale fosfaatterugresorptie (TmP/GFR). Vanaf de leeftijd van 18 jaar zal de behandeling overgedragen worden aan een endocrinoloog of nefroloog met ervaring in de behandeling van patiënten met XLH.

3. Burosumab bij volwassenen

Er is een beperkte groep patiënten met XLH zonder klachten en een normaal serum fosfaat zonder behandeling. De meerderheid van de patiënten echter heeft een hypofosfatemie en/of klachten (zie hieronder); zij kunnen worden behandeld met conventionele therapie. In sommige gevallen volstaat conventionele therapie niet, en dan kan behandeling met burosumab worden overwogen als wordt voldaan aan onderstaande criteria. Vóór aanvang van behandeling met burosumab wordt de conventionele therapie gestaakt. Bij het gebruik van burosumab dienen de voorschriften en richtlijnen zoals opgenomen in het Farmacotherapeutisch Kompas te worden gevolgd (bijvoorbeeld ten aanzien van interacties, zwangerschap/lactatie etc).

3.1 Indicatie burosumab

Wij adviseren een indicatiecommissie in te stellen waarin deskundigen op het gebied van XLH zijn vertegenwoordigd vanuit verschillende disciplines (waaronder endocrinologie en nefrologie, zie ook punt 4), en die per casus beoordeelt of aan de criteria voor behandeling wordt voldaan. Er dient aan alle drie de volgende groepen voorwaarden te worden voldaan (tenminste één criterium per groep):

I: Aanwezigheid van X-gebonden hypofosfatemie (XLH)

Er dient aan tenminste één van onderstaande twee criteria te worden voldaan:

- I.1 PHEX mutatie bij index patiënt of eerste- of tweedegraads familielid, óf
- I.2 Een familiair voorkomende vorm van hypofosfatemische rachitis met een X-chromosomaal overervingspatroon

II. Symptomen

Er dient, onder behandeling met conventionele therapie, aan tenminste één van onderstaande criteria te worden voldaan:

- II.1 Een afwijkende pijnscore (Brief Pain Inventory question 3; BPI-Q3, Worst Pain van 4 of hoger met of zonder pijnstilling) of een afwijkende WOMAC stiffness (>50) of WOMAC physical function impairment (>40) score die kan worden toegeschreven aan het gestoorde fosfaatmetabolisme (dus bijvoorbeeld niet eindstadium artrose)^{3,5}, óf
- II.2 De aanwezigheid van een osteomalacie-gerelateerde fractuur of symptomatische pseudofractuur onder conventionele therapie^{3,5}, óf
- II.3 Patiënten met complicaties van conventionele therapie, zoals progressieve nefrocalcinose of nierstenen, óf

II.4 Voorafgaand aan geplande orthopedische chirurgie met inbrengen van chirurgisch materiaal zoals een gewrichtsprothese kan bij patiënten met tekenen van osteomalacie onder conventionele therapie 6 maanden voor de operatie behandeling met burosumab worden overwogen met een maximale behandelduur van 18 maanden. Ook bij een gestoorde botgenezing na orthopedische chirurgie onder conventionele therapie kan bij een patiënt die voldoet aan criterium I.1 of I.2, ondanks ontbreken van evidente osteomalacie, behandeling met burosumab gedurende 12 maanden plaatsvinden.

III. Nierfunctie

Tevens dient de eGFR (berekend met de CKD-EPI formule) >60 ml/min/1.71m² te zijn. Er zijn weinig tot geen gegevens uit klinische studies bekend bij patiënten met een eGFR <60 ml/min/1.71m², preklinisch onderzoek suggereert mogelijk schadelijke effecten bij een slechte nierfunctie.²

Off-label indicatie:

Indien aan bovenstaande criteria niet wordt voldaan kan in uitzonderingsgevallen na goedkeuring door de indicatiecommissie een off-label indicatie worden afgegeven. Er dient sprake te zijn van renaal fosfaatverlies zonder aantoonbare PHEX mutatie (noch een familiair voorkomende vorm van hypofosfatemische rachitis met een X-chromosomaal overervingspatroon). Er dient tevens sprake te zijn van een matige tot ernstige hypofosfatemie (plasma fosfaat <0.70 mmol/L) én een verlaagde renale fosfaatdrempel (TmP/GFR <35 jaar: < 1.0 mmol/L; 35-65 jaar <0.9 mmol/L; >65 jaar <0.8 mmol/L) met daarbij een serum C-terminal FGF23 dat verhoogd is voor de mate van hypofosfatemie. Deze metingen dienen te zijn gedaan in nuchtere toestand (laatste maaltijd >8 uur geleden) en tenminste tweemaal afwijkend te zijn met een tussenliggende periode van tenminste 14 dagen. Daarnaast dient voldaan te worden aan tenminste één van de criteria onder item II en aan item III (eGFR >60 ml/min/1.71m²). Indien binnen 6 maanden na start behandeling geen biochemische respons is opgetreden wordt de behandeling met burosumab gestaakt. Op 12 maanden na start van de behandeling wordt de klinische effectiviteit (dat wil zeggen een verbetering van symptomen zoals genoemd onder item II, zie sectie 3.1) door de indicatiecommissie geëvalueerd. Patiënten met een tumor-geïnduceerde osteomalacie (TIO) vallen buiten de off-label indicatie (op dit moment loopt een separate EMA-beoordeling van burosumab voor indicatie TIO).

3.2 Behandelduur

Bij patiënten zonder klinische respons op burosumab (verbetering van symptomen genoemd onder II.1, II.2 of II.3) zal de behandeling uiterlijk op 12 maanden na start van de behandeling worden gestaakt, en gaat de patiënt verder met conventionele therapie. Bij patiënten die wel een klinische respons hebben in het eerste jaar na start burosumab bedraagt de behandelduur 18 maanden, aangezien er in de extensie studie van 48 weken nog voortgaande genezing van fracturen was na 48 weken.⁵ Op 18 maanden na start van de behandeling dient deze te worden gestaakt en zal de patiënt in principe conventionele therapie met fosfaat supplementen en actief vitamine D herstarten. Indien vervolgens opnieuw aan bovenstaande startcriteria wordt voldaan, en indien de patiënt eerder goed heeft gerespondeerd op behandeling, dan kan de casus opnieuw aan de indicatiecommissie worden voorgelegd. De commissie kan adviseren opnieuw te vergoeden voor de duur van 18 maanden. Als er zeer sterke aanwijzingen zijn dat na staken van burosumab de patiënt opnieuw ernstige klachten zal ontwikkelen en is er sprake van een substantiële respons op burosumab, dan is er de mogelijkheid de behandeling met burosumab tot nader order te continueren zonder onderbreking.

Noot: Deze criteria zijn gebaseerd op de inclusiecriteria van de twee fase 3 studies bij volwassenen met XLH met als primaire eindpunten (respectievelijk) een serum fosfaat $>0.81 \text{ mmol/L}^3$ en een verbetering in botvolume, vastgesteld middels botbiopten op 0 en 48 weken⁴. In deze studies werden geen patiënten ouder dan 65 jaar meegenomen; wij achten het echter aannemelijk dat ook bij patiënten ouder dan 65 jaar die aan bovenstaande criteria voldoen burosumab effectief kan zijn.

4. Indicatiecommissie

Er zijn verschillende redenen die het instellen van een indicatiecommissie wenselijk maken. Allereerst is XLH een ziektebeeld met een sterk variabele presentatie, met een klachtenpatroon dat kan variëren van vrijwel asymptomatisch tot sterk invaliderend. Ook is er nog relatief weinig literatuur beschikbaar, maar zal er naar verwachting in de komende jaren meer duidelijk worden over de behandeling met burosumab. Het is dan ook van belang om frequent te monitoren of bovenstaande criteria nog passend zijn voor de beoogde populatie tegen de achtergrond van nieuwe literatuur.

Daarnaast zijn er diagnostische uitdagingen. In de studies van Insogna et al^{3,4} is intact FGF23 gemeten met de zogenaamde Kainos assay als onderdeel van de inclusiecriteria. In Nederland is deze bepaling niet beschikbaar voor klinisch gebruik, en bovendien niet zeker van meerwaarde. Alternatief is de C-terminal FGF23 assay (Quidel). Deze meet naast het intacte FGF23 ook C-terminal fragmenten en kent daardoor andere referentiewaarden, en heeft andere eenheden. De C-terminal assay is gevalideerd en wel klinisch beschikbaar (in het Amsterdam UMC).

Ook dient het inzetten van burosumab buiten het indicatiegebied te worden vermeden vanwege de zeer hoge kosten. Tegelijkertijd moet er in uitzonderingsgevallen, waarbij er goede redenen zijn om aan te nemen dat burosumab effectief kan zijn, de mogelijkheid bestaan om in overleg met de indicatiecommissie van bovenstaande richtlijn af te kunnen wijken. Tenslotte is registratie van de patiënten die (mogelijk) aan de geformuleerde criteria voldoen van belang, evenals de respons op therapie (zie punt 5).

De indicatiecommissie voor volwassen patiënten zal bestaan uit een oneven aantal leden onder wie nefrologen, endocrinologen en eventueel andere specialisten, allen met aantoonbare ervaring in de behandeling van volwassen patiënten of kinderen/adolescenten met XLH. De commissie brengt advies uit ten aanzien van behandeling met burosumab bij individuele patiënten die worden aangemeld door hun behandelaar.

5. Behandelcentra

In principe zal de behandeling plaatsvinden in Universitaire Medisch Centra (UMCs).

6. Registratie

Het heeft de sterke voorkeur om alle patiënten die bij de indicatiecommissie worden aangemeld te registreren. Ook zal de respons op ingestelde therapie ingevoerd moeten worden in een nationaal of Europees Register. Het heeft de voorkeur om hiervoor in eerste instantie het Nederlandse register voor chronische hypofosfatemie ORPHOS-NED te gebruiken. De verantwoordelijkheid voor registratie ligt bij (het centrum van) de hoofdbehandelaar.

7. Referenties

1. Naderi ASA, Reilly RF. Hereditary disorders of renal phosphate wasting. *Nat Rev.* 2010;6(11):657-665.
2. Shalhoub V, Shatzen EM, Ward SC, et al. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest.* 2012;122(7):2543-2553.
3. Insogna KL, Briot K, Imel EA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1383-1393. doi:10.1002/jbmr.3475
4. Insogna KL, Rauch F, Kamenický P, et al. Burosumab Improved Histomorphometric Measures of Osteomalacia in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3, Single-Arm, International Trial. *J Bone Miner Res.* 2019;34(12):2183-2191. doi:10.1002/jbmr.3843
5. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, et al. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int.* 2019;105(3):271-284. doi:10.1007/s00223-019-00568-3
6. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, Wicart P, Bockenhauer D, Santos F, Levtchenko E, Harvengt P, Kirchhoff M, Di Rocco F, Chaussain C, Brandi ML, Savendahl L, Briot K, Kamenicky P, Rejnmark L, Linglart A. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(7):435-455.