

## **Burosumab/KRN23 (Crysvita) vid X-linked hypofosfatemi**

Datum för leverans: 2018-06-13

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

### **Rapport**

#### **Allmänt om substansen**

Burosumab är en antikropp som riktas mot proteinet ”Fibroblast growth factor 23” (FGF23). Proteinets utsöndras av osteocyter (celler som ligger i benvävnaden) och osteoblaster (celler som bygger benvävnad) och minskar bland annat fosfatåterupptaget i njurarna via hämning av två subformer av en Na-fosfat-kotransportör (NPT2a och c) i proximala renala tubuli [1,2]. Detta leder till en ökad förlust av fosfat i urinen. Dessutom hämmar FGF23 aktiviteten av enzymet 1 $\alpha$ -hydroxylas som bildar Vitamin D (calcitriol, 1,25(OH) $_2$ D $_3$ ) [1]. Hämning av 1 $\alpha$ -hydroxylas och minskning av Vitamin D (calcitriol) leder i sin tur till ökade koncentrationer av parathormon (PTH) från bisköldskörteln som också hämmar bildandet av de ovan nämnda fosfattransportörer i njurarna [1].

I studier har substansen administrerats subkutant var 28:e dag.

FGF23 minskar alltså fosfatkoncentrationen i blodet och på lång sikt även mängden av fosfat som står till förfogande. Burosumab binder till proteinet FGF23 som deaktiveras, vilket leder till ökning av fosfatkoncentrationer i blodet bland annat via de mekanismerna som beskrivs ovan.

Medlet är utvecklat av Kyowa Hakko Kirin Co. Ltd. i samarbete med Ultragenyx Pharmaceutical Inc. under namnet KRN23 [3] och företagen planerar att marknadsföra substansen som medel mot en sällsynt genetisk sjukdom med namnet ”X-linked hypofosfatemi” (XLH) som utmärker sig genom brist på fosfat i blodet och följande problem med bland annat bildning av benvävnad. Dessutom ska substansen marknadsföras mot en bensjukdom i samband med cancer, som kallas för ”tumor-induced osteomalaci” [4].

#### **Förväntat godkännande**

Företagen har lämnat in en ansökan om marknadsföringstillstånd hos EMA i januari 2017, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) antog en positiv bedömning i december 2017 [5] och läkemedlet godkändes 23 februari 2018. Lansering kommer i Europa först att ske i Tyskland och andra länder följer därefter. FDA har gett burosumab en så kallad ”fast track designation” [6] och en ”Breakthrough Therapy Designation” vid XLH [7]. Detta betyder bland annat utökat stöd från FDA i processen, att tröskeln för marknadsföring av läkemedlet i USA sänks och att delar av effektmåten kan visas i så kallade fas IV-studier

efter att läkemedlet har lanserats. En ansökan om marknadsföringsgodkännande till FDA förväntas lämnas in under andra hälften av 2017 [8].

### **Kliniskt behov och patientpopulation**

XLH är en X-kromosombunden dominant genetisk sjukdom. Orsaken är en defekt gen för proteinet med namnet PHEX (phosphate regulating endopeptidase homolog, X-linked) [9]. PHEX hämmar aktiviteten på proteinet FGF23 (se ovan) och när PHEX är defekt ökar FGF23:s aktivitet och därmed sjunker fosfatupptaget och -koncentrationen.

Diagnostiken sker med hjälp av en kombination av kliniska och labbkemiska fynd; i det sistnämnda ingår ökade nivåer av FGF-23, låga koncentrationer av fosfat i serum och ökade nivåer i urin, normala nivåer av calcidiol och normala eller låga nivåer av calcitriol plus en ökad renal fosfatutsöndring. En genetisk test bekräftar diagnosen [10,11].

Prevalensen av sjukdomen anges internationellt till 4-5/100 000 nyfödda [10,12,13] och i EU mellan 0,02 och 0,4/100 000 personer eller mellan 100 och 2 000 personer totalt inom EU [14]. I Sverige föds cirka fem barn med denna sjukdom per år [11]. EUs prevalenssiffror skulle för Sverige motsvara mellan två och 40 patienter. EMA har därför beslutat att ge burosumab ”orphan designation” (särsläkemedelstatus) [14]. Flickor drabbas dubbelt så ofta som pojkar [11].

### **Förskrivarkategori**

Endokrinologer, barnendokrinologer

### **Rekommenderad behandling idag**

Behandlingen är i dag symptomatisk och består av en rad olika åtgärder där följande ingår:

- tät uppföljning av tillväxten, serumkalcium, kalcium i urinen, parathormon, serumfosfat och kreatinin
- oralt tillskott av fosfat för att öka upptaget
- oralt tillskott av calcitriol för att förhindra en sekundär hyperparatyreoidism
- korrigerande kirurgiska och tandkirurgiska åtgärder om skelettdeformationer eller tandskador uppstår
- [10,11,15].

### **Klinisk effekt**

Tre studier ingick i utvärderingen:

- en 50 dagars lång dubbelblind randomiserad singeldosstudie med 38 deltagare som delades in i fyra olika grupper: burosumab i olika doseringar som intravenös (iv)- och subkutan (sc)-injektion och placebo som intravenös och subkutan injektion (NCT00830674)
- en 120 dagar lång öppen studie med 28 deltagare och stigande doser mellan 0,05 och 0,6 mg/kg var fjärde vecka som sc-injektion under 120 dagar (NCT01340482)
- en ettårsförlängning på studien ovan med 22 deltagare och stigande doser mellan 0,1-1 mg/kg sc var fjärde vecka; vilken dos som man ökade till berodde på den uppnådde koncentrationen av fosfat i serum (NCT01571596).

Urvalet baserades på att dessa studier var avslutade och att resultaten var publicerade. Det finns ännu inte några publicerade studier där läkemedlet använts hos barn. För en sammanfattning av studieuppläggen se tabell 1; resultaten sammanfattas i tabell 2.

### **NCT00830674**

38 patienter ingick i studien, alla hade XLH och kom från fyra ställen i USA. Patienterna delades i fyra grupper: burosumab iv (17 deltagare), placebo iv (fem personer), burosumab sc

(tolv personer) och placebo sc (fyra personer). Anmärkningsvärt kanske att dryga hälften av kvinnorna fick burosumab intravenöst. 11 av 23 kvinnor fördelades mellan placebo [fem (iv: två och sc: tre)] och burosumab subkutant (sex).

Genomsnittlig fosfatkoncentrationen i serum före studiestarten var 1,9 mg/dl och det genomsnittliga renala återupptaget av fosfat (TmP/GFR, se formel 1) varierade mellan 1,38 och 1,59 mg/dl.

Av 44 screenade deltagare exkluderades sex. Inga ytterligare patienter anges ha fallit bort.

Patienterna randomiserades i förhållande 3:1 mellan burosumab och placebo; 17+5 patienter fick iv-injektioner och 9+4 patienter sc-injektioner. I grupperna som fick burosumab gavs olika doser (se tabell 1), men varje patient fick endast en injektion. Patienterna fick en kost med mellan 800-1000 mg fosfat om dagen. Patienten var ineliggande från två dagar före till 4-5 dagar efter dosen och följdes upp efter 8, 12, 15, 18, 22 och 29 dagar i båda grupperna och utöver det efter 36, 43 och 50 dagar för patienter i sc-gruppen.

Primär utfallsvariabel för denna studie var säkerhet och tolerabilitet.

För sc- och iv-armen observerades oönskade händelser hos 83 respektive 82 procent av patienterna för burosumabgrupperna jämfört med 50 respektive 40 procent i respektive placebogrupp. Inga dödsfall och inga allvarliga biverkningar, som ledde till att deltagare fick lämna studien uppträdde. För vidare detaljer se tabell 2.

#### NCT01340482

31 personer screenades, 30 inkluderades, två lämnade studien före första dos, en deltagare efter första dosen på grund av befintlig njurförkalkning och en på grund av urtikaria vid injektionsstället. 28 patienter från sex olika centra startade studien. Deltagare var i genomsnitt 41,9 år gamla, nio män, 19 kvinnor, 27 deltagare var kaukasier, en afroamerikan. Alla 28 deltagarna ingick i säkerhetsanalysen, 27 i effektanalysen. Serumfosfatkoncentrationen före studiestarten var i genomsnitt  $1,9 \pm 0,3$  mg/dl, TmP/GFR  $1,6 \pm 0,4$  mg/dl.

Ett besök för screening skedde 30 dagar före första dosen. Dosen av burosumab titrerades sedan upp från 0,05 via 0,1 och 0,3 upp till 0,6 mg/kg var 28:e dag. Faste-serumfosfatkoncentration mättes dag 26 efter senaste dos och styrde, om deltagarna kunde gå vidare till nästa doseringssteg. 26 deltagare fullbordade studien, varav 16 vid senaste injektion fick en dos på 0,6 mg/kg, nio hade 0,3 mg/kg och en deltagare hade en dos på 0,1 mg/kg burosumab. Patienterna följdes upp efter 3, 7, 12, 18 och 26 dagar efter varje dos och  $36 \pm$  fem dagar efter sista dosen.

Under studien nådde serumfosfatkoncentrationen maximalvärden sju dagar efter respektive dos och sjönk sedan. En patient (3,7 procent) hade en serumfosfatkoncentration inom referensområdet 2,5 - 4,5 mg/dl vid starten, vid dag sju steg andelen till 14,8 procent (4 patienter) efter första dosen, 37,0 procent (10 patienter) efter andra dosen, 74,1 procent (20 patienter) efter tredje och 88,5 procent (24 patienter) efter den fjärde dosen. Även dalvärdet för fosfatkoncentrationen steg efter varje dos.

#### NCT01571596

26 av deltagarna från studien NCT01340482 bedömdes lämpliga för denna studie, som var en förlängning av NCT01340482, varav 22 startade studien. En deltagare lämnade studien efter första dosen på grund av njursten, en efter femte dosen på grund av restless legs syndrom. En deltagare skulle ingå i en planerad "bone substudy" som inte kunde startas och deltagaren lämnade studien efter sjunde dosen. 19 deltagare fick alla tolv doser, 22 deltagare inkluderades i både säkerhets- och effektanalysen. Doserna titrerades upp inom intervallet 0,1 och 1 mg/kg. Injektionerna gavs subkutant; den första dosen gavs mellan 48-65 dagar efter sista dosen av den ovan nämnda studien. Faste-serumfosfatkoncentrationer vid maximal-

koncentrationen och på dag 25 efter injektionen användes för att dosera med syftet att undvika hyperfosfatemi. 13 (68,4 procent) deltagare hade en dos på 1 mg/kg vid sista doseringstillfället.

Primära utfallsvariabler för studien var säkerhet och effekt av upprepade injektioner av burosumab.

Andel deltagare med serumfosfatkoncentrationer inom normalområdet steg från mellan 57,9 och 73,7 procent till mellan 66,7 och 85 procent.

Säkerhetsanalysen rapporterades tillsammans för de båda sistnämnda studierna (NCT01340482 och NCT01571596) [16]. Sammanlagt upplevde 27/28 personer (96 procent) minst en oönskad händelse, 18 (64 procent) biverkningar som bedömdes vara relaterade till burosumab. Inga antikroppar riktade mot burosumab kunde upptäckas hos någon av deltagarna.

### **Kliniska observanda**

I de genomförda studierna upplevde mellan 82 och 96 procent av deltagare oönskade händelser. Vid singeldos förekom oönskade händelser relaterade till burosumab i 16 procent (intravenös behandling) och 24 procent (subkutan administration); vid upprepade doser steg frekvensen av biverkningar som bedömdes vara relaterade till burosumab till 64 procent. Ledvärk, diarré och reaktioner på injektionsstället var vanligast vid upprepade injektioner; en grad tre oönskad händelse (restless legs) som bedömdes relaterad till burosumab inträffade [16]. Mer detaljerade informationer finns i avsnittet "Klinisk effekt" då säkerhet var en utfallsvariabel i alla studier.

### **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

Sökning efter KRN23 på [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) ger tolv resultat, varav fyra är klara ("completed") och tre av dem diskuteras ovan.

För studien NCT02181764 hittades ingen motsvarande publikation, inte heller, när man sökte efter den alternativa benämningen "KRN23-001"; studierna (NCT01340482, NCT01571596, NCT00830674) handlar om användning av antikroppen i samband med X-linked hypofosfatemi (XLH) hos vuxna.

Ytterligare sex studier (NCT02722798, NCT02304367, NCT02526160, NCT02537431, NCT02750618, NCT02163577) har status "Active, not recruiting" varav två rör barn (NCT02750618, NCT02163577) och två handlar om användning av antikroppen vid tumörinducerad osteomalaci och/eller epidermalt nevussyndrom (Schimmelpenning-Feuerstein-Mims-syndrom) (NCT02722798, NCT02304367). En studie om XLH har status "Enrolling by invitation" (NCT02312687), en studie har status "Recruiting" som ska jämföra burosumab mot fosfat/D-vitamin-behandling för barn med XLH (NCT02915705).

### **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

För samma indikation finner man på [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) en randomiserad dubbelblind studie som avslutades 2015 (NCT01652573); studien har jämfört effekt av nasalt laxcalcitonin med koksaltlösning. I calcitoningruppen sjönk FGF23-exponeringen till 85 procent av utgångsvärdet, i placebogruppen till 93 procent; TmP/GFR steg till 104,8 resp 104,3 procent och 1,25(OH)2-vitamin D-exponeringen ökade till 141 respektive 150 procent.

Ytterligare en studie, där man undersöker inverkan av järntillskott på FGF23-koncentrationer hos patienter med låga serumjärnkoncentrationer finns, men är inte avslutad (NCT02233322).

## **Kostnad**

Priset för preparatet är i dag inte känt, men förväntas ligga i paritet med andra biologiska läkemedel och möjligen dyrare eftersom sjukdomen är så pass sällsynt. Läkemedlet kommer sannolikt att hanteras som rekvisitionsläkemedel i första hand.

## **Kostnadsmissiga och andra konsekvenser för vården**

Burosumab förväntas komplettera eller eventuellt ersätta nuvarande behandling för patienter med XLH. Antal behandlade patienter i denna grupp förväntas inte eller endast marginellt öka direkt (men möjligen indirekt, se nedan) av det, men kostnader per patient kommer att bli betydligt högre.

Molekylärgenetisk testning kan bekräfta diagnosen [12]; den genomförs i dagsläget inte i Sverige utan skickas utomlands; vid ökade behandlingsmöjligheter skulle det dock kunna uppstå ett ökat behov av en sådan testning, som i dagsläget skulle kosta ca 10-30 000 kr/test [17]. En genetisk vägledning i samband med dessa testningar skulle potentiellt kunna leda till ökad upptäckt av patienter med mild sjukdomsbild som i dagsläget inte upptäcks och inte behandlas.

Eftersom mekanismen bakom behandlingen med burosumab följer helt andra principer än nuvarande behandling så kommer det att finnas behov av både nya riktlinjer/vårdprogram och utbildning för vårdpersonalen.

## **Uppföljningsmöjligheter**

Ett kvalitetsregister för sällsynta diagnoser är under utveckling på Karolinska universitetssjukhuset, där XLH ska ingå. I dagsläget går det inte att finna uppgifter om ett existerande kvalitetsregister för denna sjukdom [18,19]. Sedvanlig läkemedelsstatistik och försäljningsstatistik kan användas.

## **Andra marknader**

Burosumab är ännu inte godkänt för försäljning, men en ansökan om godkännande (Biologics License Application) har lämnats in till FDA [20].

## **Troliga framtida försäljningsargument**

Möjliga argument för användning av burosumab kommer vara att man i motsats till den aktuella behandlingen förväntas ha en mindre risk för nefrokalcinos och att den nuvarande behandlingen inte förbättrar längdtillväxten [21].

## **Författare**

Michael Andresen, ST-läkare klinisk farmakologi  
Morgan Edström, Apotekare  
Eva Tärning, specialistläkare klinisk farmakologi

## **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Inga.

## Referenser

1. Jüppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int Suppl.* 2011 Apr;79(S121):S24–7.
2. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of Phosphate Homeostasis by PTH, Vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med.* 2010;61:91–104.
3. Kyowa Hakko Kirin - September 4, 2013 - Collaboration with Ultragenyx to Develop and Commercialize KRN23 for X-linked Hypophosphatemia [Internet]. [cited 2017 May 26]. Available from: [http://www.kyowa-kirin.com/news\\_releases/2013/e20130904\\_01.html](http://www.kyowa-kirin.com/news_releases/2013/e20130904_01.html)
4. KRN23 Monoclonal Antibody | TIO | Ultragenyx [Internet]. [cited 2017 May 26]. Available from: <http://www.ultragenyx.com/pipeline/krn23-tio/>
5. Ultragenyx and Kyowa Kirin International Announce Marketing Authorization Application for KRN23 Filed and Accepted for Review by European Medicines Agency (NASDAQ:RARE) [Internet]. [cited 2017 May 26]. Available from: <http://ir.ultragenyx.com/releasedetail.cfm?releaseid=1006547>
6. Ultragenyx Releases Positive Interim 40-Week Bone Treatment Data From Ongoing Pediatric Phase 2 Study of KRN23 in X-Linked Hypophosphatemia (NASDAQ:RARE) [Internet]. [cited 2017 Jun 19]. Available from: <http://ir.ultragenyx.com/releasedetail.cfm?releaseid=921334>
7. Ultragenyx Receives Breakthrough Therapy Designation for KRN23 in Pediatric Patients with X-Linked Hypophosphatemia (NASDAQ:RARE) [Internet]. [cited 2017 Jun 19]. Available from: <http://ir.ultragenyx.com/releasedetail.cfm?releaseid=977346>
8. Ultragenyx Provides Regulatory Update on Burosumab (KRN23) (NASDAQ:RARE) [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 15]. Available from: <http://ir.ultragenyx.com/releasedetail.cfm?releaseid=1031181>
9. X-linked hypophosphatemia | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program [Internet]. [cited 2017 May 26]. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/12943/x-linked-hypophosphatemia>
10. RESERVED IU--AR. Orphanet: X linked hypophosphatemia [Internet]. [cited 2017 May 26]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=89936](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=89936)
11. X-kromosombunden hypofosfatemisk rakit [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: [http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/x-kromosombundenhypofosfatemis#anchor\\_2](http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/x-kromosombundenhypofosfatemis#anchor_2)
12. Ruppe MD. X-Linked Hypophosphatemia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2017 May 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/>
13. Reference GH. hereditary hypophosphatemic rickets [Internet]. *Genetics Home Reference.* [cited 2017 May 29]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/hereditary-hypophosphatemic-rickets>
14. European Medicines Agency - Human medicines - EU/3/14/1351 [Internet]. [cited 2017 Jun 7]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?>

curl=pages/medicines/human/orphans/2014/11/human\_orphan\_001436.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b

15. OMIM Entry - # 307800 - HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS, X-LINKED DOMINANT; XLHR [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://www.omim.org/entry/307800#clinicalManagement>
16. Imel EA, Zhang X, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Ito T, et al. Prolonged Correction of Serum Phosphorus in Adults With X-Linked Hypophosphatemia Using Monthly Doses of KRN23. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015 Jul;100(7):2565–73.
17. Engström K. Personal communication. 2017.
18. Toresson M. Nytt kvalitetsregister för sällsynta diagnoser | Läkemedelsvärlden [Internet]. [cited 2017 Aug 16]. Available from: <http://www.lakemedelsvarlden.se/nytt-kvalitetsregister-for-sallsynta-diagnoser/>
19. Kvalitetsregister och sällsynta diagnoser [Internet]. [cited 2017 Aug 16]. Available from: <http://www.nfsd.se/om-sallsynta-diagnoser/Kvalitetsregister/>
20. Ultragenyx and Kyowa Hakko Kirin Announce FDA Acceptance and Priority Review Designation of Burosumab’s Biologics License Application (NASDAQ:RARE) [Internet]. [cited 2017 Dec 4]. Available from: <http://ir.ultragenyx.com/releasedetail.cfm?releaseid=1043322>
21. KRN23 Monoclonal Antibody | XLH | Ultragenyx [Internet]. [cited 2017 May 26]. Available from: <http://www.ultragenyx.com/pipeline/krn23-xlh/>
22. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Wooddell MM, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest*. 2014 Apr;124(4):1587–97.
23. Zhang X, Imel EA, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Ito T, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) in the first multiple ascending-dose trial treating adults with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Pharmacol*. 2016 Feb;56(2):176–85.
24. Zhang X, Peyret T, Gosselin NH, Marier JF, Imel EA, Carpenter TO. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses from a 4-month intradose escalation and its subsequent 12-month dose titration studies for a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) in adults with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Pharmacol*. 2016 Apr;56(4):429–38.

## Formel 1

$$TRP = \frac{1 - \text{timmes-urinfosfatkoncentration (mg/dL)}}{\text{serumfosfat (mg/dL)}} * \left( \frac{\text{serumkrea (mg/dL)}}{2 - \text{timmars-urinkrea (mg/dL)}} \right)$$

TmP/GFR (mg/dL):

Om  $TRP \leq 0,86$ :

$$TRP (mg/dL) * \text{serumfosfat (mg/dL)}$$

Om  $TRP > 0,86$ :

$$\frac{0,3 * TRP}{1 - 0,8 * TRP} * \text{serumfosfat (mg/dL)}$$

**Tabell 1 Sammanfattning av upplägget av de tre involverade studierna**

	NCT00830674	NCT01340482	NCT01571596
Antal pat	17/12/9	28	22
Inklusionskriterier	> 18 år, XLH-diagnos FGF23 $\geq$ 30 pg/ml TmP/GFR < 2 mg/dl GFR > 60 ml/minut serum CA < 10,8 mg/dl säker kontraception	> 18 år, XLH-diagnos FGF23 $\geq$ 30 pg/ml TmP/GFR < 2 mg/dl eGFR (Cockcroft-Gault)	korrekt avslutad NCT01340482-studie För kvinnor i fertil ålder: negativ graviditetstest säker
Exklusionskriterier	graviditetamning större operation senaste tiden fått en monoklonal antikropp eller aktivt vaccin senaste tre månader pos HIV, hep B eller C-test allergi mot en monoklonal antikropp immunbrist infektionskänslighet antibiotika senaste tre veckor deltagande i en annan studie senaste trettio dagar eller fem halveringstider av den resp testsubstansen alla tillstånd som kan påverka säkerhet eller tolkningen av data vitamin D eller analoga, Ca, fosfat, calcimimetika eller aluminiumhydroxid från och med tio dagar före studien	graviditet amning större operation senaste tiden fått en monoklonal antikropp eller aktivt vaccin senaste tre månader eller under studien pos HIV, hep B eller C-test allergi mot en monoklonal antikropp immunbrist infektionskänslighet infektion senaste tre veckor antibiotika senaste tre veckor deltagande i en annan studie senaste trettio dagar eller fem halveringstider av den resp testsubstansen alla tillstånd som kan påverka säkerhet eller tolkningen av data	säkerhetsrelaterad händelse under NCT01340482 graviditet amning större operation senaste tiden fått en monoklonal antikropp eller aktivt vaccin (utom influensa) under NCT01340482 eller under den aktuella studien alla tillstånd som kan påverka säkerhet eller tolkningen av data vitamin D eller analoga, Ca, fosfat, calcimimetika eller aluminiumhydroxid från och med tio dagar före studien <sup>1</sup>
Primär utfallsvariabel	säkerhet och tolerabilitet	säkerhet och effekt av upprepade injektioner av burosumab	säkerhet och effekt av upprepade injektioner av burosumab avseende fosfatkoncentrationer, immunogenicitet, oönskade händelser och klinisk relevanta förändringar i
Uppföljningstid	50 dagar	120 dagar	tolv månader
Jämförelsearmar	0,003-0,3mg/kg iv 0,1-1 mg/kg sc placebo	N/A	N/A
Dos	Se ovan	0,05/0,1/0,3/0,6 mg/kg sc var 4:e v	0,1/0,3/0,6/1,0 mg/kg beroende på serumfosfatkoncentration
Studietyper	RCT, dubbelblind, placebo, singeldos	fas I/II, Open-Label, Repeat-Dose, Dose-Escalation	fas I/II, Open-Label, Repeat-Dose,

<sup>1</sup> En deltagare fortsatte med cinacalcet pga tidigare hyperparatyreoidism



**Tabell 2 Sammanfattning av resultaten av de involverade studierna**

År	Författare	Primärt/sekundärt resultat	Clinicaltrials															
2014	Carpenter et al [22]	<p><b>Säkerhet och tolerabilitet</b> iv-behandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>82 procent oönskade händelser vs 40 procent (placebo)</li> <li>relaterade till burosumab 24 procent (4 pat): <ul style="list-style-type: none"> <li>illamående (två pat)</li> <li>yrsel (en pat)</li> <li>metallsmak (en pat)</li> <li>hypertoni (en pat)</li> </ul> </li> <li><math>T_{max}</math> burosumab 1,2-1,8 timmar, <math>t_{1/2}</math> 180 - 296 h</li> <li><math>E_{max}</math> för TmP/GFR efter 2-4 dagar <ul style="list-style-type: none"> <li>varade i 3-4 v för doser 0,1- och 0,3 mg/kg-doser</li> </ul> </li> </ul> <p>sc-behandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>83 procent oönskade händelser vs 50 procent (placebo)</li> <li>relaterade till burosumab: <ul style="list-style-type: none"> <li>ökad amylas (två pat)</li> </ul> </li> <li><math>T_{max}</math> burosumab 192-272 h (8-elva d), <math>t_{1/2}</math> 322 - 448 h (13,4-18,7 d)</li> <li><math>E_{max}</math> för TmP/GFR efter 4-22 dagar <ul style="list-style-type: none"> <li>varade i fyra veckor för alla doseringar</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Förändringar i fosfat och TmP/GFR (mg/dl)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>dos</th> <th><math>\Delta</math> Serumfosfat</th> <th><math>\Delta</math> TmP/GFR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,1</td> <td>0,12 (ej signifikant)</td> <td>0,62</td> </tr> <tr> <td>0,3</td> <td>0,44</td> <td>0,73</td> </tr> <tr> <td>0,6</td> <td>0,7</td> <td>1,24</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>0,79</td> <td>1,25</td> </tr> </tbody> </table>	dos	$\Delta$ Serumfosfat	$\Delta$ TmP/GFR	0,1	0,12 (ej signifikant)	0,62	0,3	0,44	0,73	0,6	0,7	1,24	1	0,79	1,25	NCT00830674
dos	$\Delta$ Serumfosfat	$\Delta$ TmP/GFR																
0,1	0,12 (ej signifikant)	0,62																
0,3	0,44	0,73																
0,6	0,7	1,24																
1	0,79	1,25																
2015	Imel et al [16]	<ol style="list-style-type: none"> <li>Andel pat med normal serumfosfatkoncentrationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>14,8 procent (0,05 mg/kg)</li> <li>37,0 procent (0,1 mg/kg)</li> <li>74,1 procent (0,3 mg/kg)</li> <li>88,5 procent (0,6 mg/kg)</li> </ul> </li> <li>Säkerhet 27/28 personer (96 procent) upplevde oönskade händelser, 18 (64 procent) oönskade händelser relaterad till burosumab, bl.a. <ul style="list-style-type: none"> <li>lokal reaktion på injektionen (5)</li> <li>diarré (2)</li> <li>artralgi (2)</li> <li>RLS (1)</li> </ul> </li> </ol>	NCT01340482 NCT01571596															
2016	Zhang et al [23]	<p>Burosumab: Mediandoser: 0,05±0,0, 0,10±0,01, 0,28±0,06 och 0,48±0,16 mg/kg för dos 1-4 AUC<sub>n</sub> för doser 1-4: 174±63, 430±127, 1220±432, 2610±974 µg*h/mL <math>T_{max}</math> 7-8,5 dagar (8,5; 7,04; 7,45; 7,00) <math>T_{1/2}</math> 16,4 ± 5,83</p> <p>Fosfat: Medelserumkoncentrationer av fosfat steg till maximum på dag sju och sjönk nära baslinjen dag 28 efter varje dos. Vid varje successiv dos ökade maxvärden av fosfatkoncentrationen. AUEC<sub>n</sub> för serumfosfat korrelerade linjärt med AUC<sub>n</sub> för burosumab</p>	NCT01340482															
2016	Zhang et al [24]	<p><math>T_{1/2}</math> 17,8 dagar</p> <p>Maximal serumfosfatkoncentrationen nåddes sju-tio dagar efter dos</p> <p>PK beskrivs av en en-kompartiment-model med first-order-kinetik</p> <p>EC<sub>50,t</sub> stiger från 1780 ng/mL efter dos 1 till 6098 ng/mL efter 16 månaders behandling vilket betyder att en dosökning efter en längre användning behövs.</p> <p>Kovariabler (ålder, kön, ras, basalt FGF23, basal ben ALP, vikt, dosnivåer) hade ingen farmakokinetiken.</p>	NCT00830674 NCT01340482 NCT01571596															