

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Burosumab (Crysvita®) en el tratamiento del raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X

IPT, 3/2021. VI

Fecha de publicación: 8 de marzo de 2021[†]

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X o hipofosfatemia ligada a X (HLX) es la forma más frecuente de raquitismo hereditario. Es una enfermedad rara que representa aproximadamente el 80% de los casos de raquitismos hipofosfatémicos hereditarios, con una prevalencia de 1/20.000 (1) y una incidencia de 4,8/100.000 nacidos vivos (2).

La HLX es una alteración ligada al cromosoma X que está causada por mutaciones en el gen *PHEX* (del inglés *Phosphate regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X chromosome*), expresado en osteocitos. Este gen codifica para una endopeptidasa, cuyo sustrato es el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF-23). El FGF-23 actúa disminuyendo la producción de proteínas relacionadas con la reabsorción de fosfato a nivel renal a través del cotransportados Na/P en el túbulo proximal. Además actúa reduciendo la producción de 1,25-OH vitamina D. Como consecuencia de dichas mutaciones, los niveles de FGF-23 se mantienen elevados y por lo tanto se reduce la reabsorción de fósforo a nivel renal (3).

La HLX se manifiesta con hipofosfatemia, retraso en el crecimiento con talla baja y raquitismo. La hipofosfatemia y el descenso en la reabsorción de fósforo a nivel renal se acompaña de valores normales de calcio sérico, valores de entre normales a elevados de hormona paratiroidea (PTH), actividad de fosfatasa alcalina elevada y valores de calcitriol plasmático normal o ligeramente reducidos (4).

El objetivo del tratamiento se debe centrar en mejorar la velocidad de crecimiento y resolver las alteraciones en el esqueleto, más que en la corrección del fósforo sérico. Paralelamente también se debe realizar seguimiento de la posible aparición de complicaciones: hiperparatiroidismo secundario o terciario, hipercalcemia, hipercalcemia y nefrocalcinosis (3,4).

El tratamiento actual en niños con HLX consiste en la administración de fosfato oral y calcitriol. El fosfato presenta como efectos adversos dolor abdominal y diarrea, requiriendo individualización posológica para controlarlos. El tratamiento durante el crecimiento corrige, de forma parcial, las deformaciones en piernas, reduce el número de cirugías necesarias y mejora la estatura (5). La administración de fosfato aumenta de manera transitoria la concentración plasmática de fosfato, lo cual reduce la de calcio y calcitriol. Esto puede causar hiperparatiroidismo secundario, que puede agravar la enfermedad ósea y aumentar la excreción renal de fosfato. La administración de calcitriol es necesaria para aumentar la absorción intestinal de calcio, en menor medida la de fosfato, en un esfuerzo para prevenir el hiperparatiroidismo secundario. El calcitriol también actúa suprimiendo la liberación de hormona paratiroidea

(PTH) (4). Las medidas quirúrgicas habitualmente se reservan para corregir los casos de arqueamiento grave, la torsión tibial o las fracturas patológicas (5).

BUROSUMAB (CRYSVITA®) (5)

Burosumab (Crysvita®) está indicado en el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X, en niños y adolescentes de 1 a 17 años con signos radiográficos de enfermedad ósea. Dicha indicación es el objeto de este informe.

Burosumab también está indicado en el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X en adultos.

Han sido autorizadas tres presentaciones en forma de solución para inyección de 10 mg, 20 mg y 30 mg, de administración subcutánea.

La dosis inicial recomendada es de 0,8 mg/Kg cada dos semanas. La dosis máxima recomendada es de 90 mg. Tras el inicio de tratamiento con burosumab se deben determinar los valores de fosfato séricos cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento y cada 4 semanas los siguientes dos meses. Igualmente se medirán niveles séricos de fosfato 4 semanas después de un ajuste de dosis.

Farmacología (6)

Burosumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano (IgG1) que se une e inhibe la actividad del factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF23). Dicha inhibición aumenta la reabsorción tubular de fosfato a nivel renal y aumenta la concentración sérica de 1,25-dihidroxi-VitaminaD.

Eficacia (7)

El programa de desarrollo clínico que dio lugar a la autorización condicional incluyó dos estudios en fase 2 (UX023-CL201, considerado entonces el estudio pivotal y UX023-CL205) y un estudio de soporte (UX023-CL002).

Posteriormente se han obtenido los resultados de un estudio fase 3, aleatorizado, abierto para evaluar la eficacia y seguridad de burosumab vs fosfato oral y vitamina D activa en pacientes pediátricos (edad 1-12 años) diagnosticados de HLX (UX023-CL301).

Estudio UX023-CL301 (8)

Estudio fase 3, aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia y seguridad de 0,8 mg/kg de burosumab administrados cada dos semanas (dosis que podían ser incrementadas hasta 1,2 mg/kg cada dos semanas) frente a fosfato oral y tratamiento con vitamina D activa en pacientes pediátricos de 1 a 12 años de edad con HLX.

Los pacientes debían presentar evidencia clínica de HLX, definida como hipofosfatemia <3 mg/dl, evidencia radiográfica de raquitismo (puntuación total de RSS ≥ 2) y mutación en el gen *PHEX* o variante de significado incierto. Tenían también que haber recibido fosfato oral y vitamina D activa durante al menos 6 meses consecutivos (12 meses los pacientes a partir de los 3 años) y tener placa epifisaria abierta. Quedaron excluidos del ensayo clínico, entre otros, aquellos pacientes con evidencia de hiperparatiroidismo, hipo o hipercalcemia.

Se incluyeron 61 pacientes (29 en el brazo de burosumab y 32 en el brazo control).

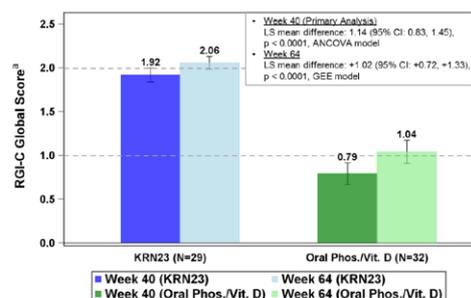
La variable principal de eficacia fue el cambio desde el dato basal en la apariencia radiográfica del raquitismo (Radiographic Global Impression of Change, RGI-C) tras 40 semanas de tratamiento. El cambio en la puntuación de la gravedad del raquitismo (RSS) fue medida como variable secundaria. Ambas fueron evaluadas por radiólogos de manera ciega.

Los pacientes se estratificaron según la RSS ($\leq 2,5$ frente a $>2,5$), edad (<5 años frente a ≥ 5 años) y región geográfica (Japón frente al resto de zonas geográficas).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 3 de febrero de 2020* modificado el 14 de abril de 2020

Los resultados de la variable principal de eficacia se muestran en la figura 1. Se obtuvieron resultados positivos y estadísticamente significativos para la variable RGI-C: 1,92 frente a 0,79, con una diferencia de 1,14 [IC 95% 0,83-1,45].

Figura 1: Impresión radiográfica global del cambio (RGI-C) a la semana 40 (y 64)



ANCOVA = analysis of covariance, GEE = generalized estimation equation, KRN23 = burosumab, RGI-C = 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.
 Note: 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.

Los resultados observados en la semana 40 para la variable principal se mantuvieron a la semana 64 y fueron consistentes en todos los subgrupos analizados.

Los resultados de la variable secundaria RSS tras 40 semanas de tratamiento fueron de -23% para el control y de -64% para burosumab ($p < 0,0001$).

Estudio UX023-CL201 (9)

Estudio fase 2, aleatorizado, abierto no controlado, de búsqueda de dosis, para evaluar la farmacodinamia y seguridad de burosumab en pacientes pediátricos de 5-12 años de edad con HLX. Los resultados se compararon con una cohorte histórica (estudio UX023-CL002).

Los pacientes fueron incluidos de forma secuencial en cohortes definidas por la dosis inicial de burosumab. Para cada cohorte de dosis, los pacientes se aleatorizaron a recibir una dosis cada 2 semanas o cada 4 semanas. Las dosis iniciales fueron 0,1, 0,2 o 0,3 mg/Kg/cada 2 semanas o 0,2, 0,4 o 0,6 mg/Kg/cada 4 semanas. Las dosis siguientes se ajustaron cada 4 semanas en incrementos de 0,3 mg/Kg según necesidades y valores de fósforo sérico determinado 2 semanas tras la administración del fármaco. La titulación de la dosis continuó para la mayoría de los pacientes hasta la semana 40, y en algunos casos más. La duración de la fase principal del estudio fue de 64 semanas y de la fase de extensión (actualmente en marcha) de 96 semanas.

Se incluyeron niños de entre 5 y 12 años con placa epifisaria abierta y diagnosticados de HLX mediante uno de los siguientes criterios: mutación *PHEX* confirmada o familiar directo con transmisión hereditaria ligada al cromosoma X o valor FGF-23 sérico >30 pg/ml (ensayo Kainos). Además con hallazgos bioquímicos relacionados con HLX (fósforo sérico $\leq 2,8$ mg/dl y creatinina sérica ajustada por edad dentro del rango de normalidad), altura inferior al percentil 50 según edad y sexo y evidencia radiográfica de enfermedad ósea activa incluyendo raquitismo en muñecas y/o rodillas, y/o arco femoral/tibial o con puntuación RSS en rodilla de al menos 1,5 puntos determinado por lectura centralizada.

Se excluyeron del estudio pacientes que recibieron metabolitos o análogos de la vitamina D (calcitriol, doxercalciferol, alfacalcidol y paricalcitol) en los 14 días previos a la visita de screening; pacientes que recibieron fosfato oral, calcimiméticos, hidróxido de aluminio, corticoides sistémicos y tiazidas en los 7 días previos a la visita de screening; pacientes que recibieron hormona del crecimiento en los 3 meses previos al screening y los que utilizaron bisfosfonatos durante 6 meses o más en los dos años previos a la visita de screening. Además se excluyeron a aquellos con nefrocalcinosis por ecografía renal grado ≥ 3 , hipo o hipercalcemia (definida como valores de calcio sérico fuera del rango de normalidad según edad), evidencia de hiperparatiroidismo terciario.

No hubo hipótesis formal para evaluar ambos grupos de tratamiento (régimen cada 2 y cada 4 semanas). Los datos se mostraron de manera descriptiva.

La variable principal de eficacia fue el cambio desde el dato basal en la puntuación global en la severidad del raquitismo, medido mediante la escala de severidad del raquitismo (RSS), en la semana 40 de tratamiento.

Las variables secundarias de eficacia fueron los cambios desde el dato basal en la gravedad del raquitismo medido por las puntuaciones de la RSS en rodilla y muñeca; cambios desde el dato basal en la apariencia radiográfica del raquitismo y arqueamiento medido mediante las puntuaciones del Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) de rodilla, muñeca y pierna; velocidad de crecimiento y altura; habilidad para andar (prueba de la marcha de los 6 minutos); discapacidad funcional y dolor (medido mediante el Pediatric Orthopedic Society of North America, POSNA y Pediatric Outcomes Data Collection Instrument, PODCI).

Se incluyeron un total de 52 pacientes (26 pacientes recibieron el fármaco cada 2 semanas y 26 cada 4 semanas). El 46,2% fueron niños ($n=24$) de 8,5 ($\pm 1,89$) años de edad. El 65,4% (34/52) tenían familiares, principalmente la madre, con HLX. El 86,5% (45/52) presentaron mutaciones en el gen *PHEX*. El 94,2% de los pacientes recibieron tratamiento convencional, durante 6,72 ($\pm 2,57$) años, con una media de edad al inicio de 2,14 ($\pm 1,58$) años de edad.

Los resultados de eficacia para la variable principal se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio UX023-CL201.

	Burosumab c/2 sem (n=26)	Burosumab c/4 sem (n=26)	Total (n=52)
RSS basal (\pm DE)	1,92 (1,17)	1,67 (0,99)	1,80 (1,09)
Sem 40 (\pm DE)	0,75 (0,55)	1,06 (0,54)	0,90 (0,56)
Cambio RSS en sem 40 (\pm DE)**	-1,06 (0,11)	-0,73 (0,10)	-0,89 (0,07)
Valor p	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
Diferencia en cambio sem 40 (c/2-c/4 sem) (IC95%)	-0,33 (-0,63;-0,04)		
Sem 64 (\pm DE)	0,81 (0,60)	0,94 (0,52)	0,88 (0,56)
Cambio RSS en sem 64 (\pm DE)**	-1,00 (0,11)	-0,84 (0,10)	-0,92 (0,07)
Valor p	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
Diferencia en cambio sem 64 (c/2-c/4 sem) (IC95%)	-0,16 (-0,45;0,13)		

* Variable principal de eficacia. ** Media de los mínimos cuadrados.

Se definieron dos subgrupos de pacientes en base a la gravedad basal del raquitismo. De esta forma se definió un subgrupo que incluyó 34 pacientes, de RSS basal alto (puntuación en la escala RSS $\geq 1,5$, considerado gravedad alta) y un subgrupo de 18 pacientes con RSS basal bajo (puntuación en la escala RSS $< 1,5$, considerado gravedad baja). La eficacia, medida como reducción en la escala RSS en la semana 40 y 64, fue mayor en pacientes que presentaron enfermedad más grave en comparación con los que presentaron enfermedad más leve al inicio del tratamiento. De esta forma el cambio en la escala RSS en la semana 40 para el subgrupo con enfermedad más y menos severa fue $-1,49 (\pm 0,09) p < 0,0001$ y $+0,22 (\pm 0,12) p = 0,057$, respectivamente. El cambio en la escala RSS en la semana 64 para el subgrupo con enfermedad más y menos severa fue $-1,44 (\pm 0,09) p < 0,0001$ y $+0,06 (\pm 0,09) p = 0,5446$, respectivamente.

Los resultados se mostraron según la definición preespecificada de respondedores (reducción en la puntuación global en la escala RSS en relación al dato basal de al menos 1 punto). En promedio el 71,8% de los pacientes (79,4% y 20,0% para los subgrupos de severidad alta y baja, respectivamente) fueron respondedores en la semana 40. El 66,7% de los pacientes (76,5% y 0% para los subgrupos de severidad alta y baja, respectivamente) se consideraron respondedores en la semana 64.

La puntuación en la escala RGI-C global aumentó respecto a los valores basales tanto en la semana 40 como en la 64 ($+1,56 \pm 0,08$ y $+1,57 \pm 0,08$, respectivamente). Se produjo, de manera global, un aumento en la velocidad de crecimiento (cm/año) entre el dato basal ($5,35 \pm 1,28$) y la evaluación a la semana 64 ($5,91 \pm 1,35$). El parámetro altura, medida como el cambio en la media de los mínimos cuadrados en la puntuación z entre el dato basal y la semana 64, mejoró en $+0,15 \pm 0,04 p < 0,0001$. El promedio de mejora en la habilidad para andar en la población global (prueba de la marcha de los 6 minutos) fue de $+47$ metros ($p < 0,0001$). En el caso de la medición de la discapacidad funcional y el dolor (escalas POSNA/PODCI), en la semana 64 mejoraron la funcionalidad física y deportes (del 33% al 42%) y el dolor y confort (del 35% al 42%) ($p = 0,0002$).

Estudio UX023-CL205

Estudio fase 2, abierto para evaluar la farmacodinamia, eficacia y seguridad de burosumab en pacientes pediátricos de 1-4 años de edad con HLX.

Burosumab se administró a dosis inicial de 0,8 mg/Kg vía subcutánea cada 2 semanas, durante 64 semanas. La dosis se pudo aumentar hasta 1,2 mg/kg en cualquier momento si dos mediciones consecutivas de fósforo sérico se encontraban por debajo del rango normal, si el aumento de fósforo sérico fue inferior a 0,5 mg/dl en relación al dato basal y no se produjeron olvidos de dosis que explicaran el descenso en el fósforo sérico.

Se incluyeron un total de 13 pacientes, que en el momento de la evaluación habían completado 40 semanas de tratamiento. El 69,2% fueron niños ($n=9$) de 2,9 ($\pm 1,15$) años de edad. El 84,6% (11/13) presentaron mutaciones patogénicas en el gen *PHEX*, 1 paciente presentó una variante del gen *PHEX* considerada patogénica y 1 paciente presentó una variante de significado incierto, todos ellos considerados consistentes con el diagnóstico de HLX.

Todos los pacientes recibieron tratamiento convencional (fosfato oral y/o vitamina D), durante 16,9 ($\pm 19,9$) meses, con una media de edad al inicio de 19,1 ($\pm 19,5$) meses de edad.

La variable primaria de eficacia (resultados farmacodinámicos) fue el cambio en el valor sérico de fósforo, en relación al dato basal. Al inicio, todos los pacientes presentaron valores de fósforo sérico por debajo del límite inferior de normalidad, con una media de 2,51 ($\pm 0,28$) mg/dl (rango normal 3,2-6,1 mg/dl). Burosumab aumentó

los valores de fósforo sérico por encima del límite inferior de normalidad a lo largo de las 40 semanas de tratamiento.

La eficacia también se midió con variables secundarias como la puntuación de la apariencia radiográfica del raquitismo y arqueamiento medido mediante la escala RGI-C, o la escala RSS, en la semana 40. Todos los pacientes incluidos alcanzaron valores de RGI-C ≥ 2 , mejorando el raquitismo. Once de trece pacientes redujeron la puntuación global del RSS, indicando reducción en la gravedad del raquitismo.

Estudio de soporte

Estudio UX023-CL002

Estudio retrospectivo, observacional, longitudinal, en 52 niños diagnosticados de HLX, que reciben tratamiento convencional (fosfato oral y vitamina D activa). Los resultados de este estudio se emplean para poner en contexto la respuesta observada en los pacientes tratados con burosumab en el estudio pivotal UX023-CL201. Para poder establecer un seguimiento similar al llevado a cabo en el estudio pivotal (40 a 64 semanas) y poder compararlos, los pacientes debían disponer de al menos dos pares de datos radiográficos (muñecas, rodillas y/o piernas) obtenidos entre los 5 y 14 años de edad y distanciados entre sí entre 1 y 2 años.

Sólo 35/52 pacientes cumplieron el criterio radiológico y por lo tanto se emplearon como control para las variables radiológicas. Los restantes 17 pacientes contribuyeron con otros datos.

Varios de los 35 pacientes incluidos en el análisis radiológico contribuyeron con más de un par de datos radiográficos. Por lo tanto la variable de eficacia, cambio en el RSS global basal, fue referida sobre 47 pares de datos radiológicos, en lugar de al número de pacientes.

La reducción en la RSS global en la cohorte retrospectiva de pacientes que recibieron tratamiento convencional (estudio UX023-CL002) fue del 12% vs el 38% en los que recibieron burosumab en el estudio pivotal.

Seguridad (6,7)

Los datos de seguridad que dieron lugar a la autorización condicional de burosumab provienen de 6 estudios en HLX y de 1 estudio en otras indicaciones en pacientes pediátricos y adultos, con un tiempo de exposición de al menos 24 semanas en pacientes con HLX.

En los estudios pediátricos UX023-CL205 y UX023-CL201, se incluyeron 13 y 52 pacientes de 1-4 años y 5-12 años, respectivamente, con una exposición al fármaco de al menos 40 y 64 semanas, respectivamente. En los estudios en adultos KRN23-INT001/002, UX023-CL203 y UX023-CL304, se trataron 31 sujetos entre 19 y 66 años, con una media de 79,9 semanas de duración de tratamiento. En el único estudio controlado con placebo, UX023-CL303, 68 pacientes en tratamiento con burosumab alcanzaron al menos 24 semanas de tratamiento en el momento de la evaluación de los datos.

En los dos estudios pediátricos, todos los pacientes comunicaron eventos adversos. Dos pacientes en el estudio UX023-CL201 y uno en el estudio UX023-CL205 experimentaron eventos adversos grado 3, que no se relacionaron con el tratamiento. En el estudio UX023-CL201, un sujeto experimentó dos eventos adversos grado 2, consistente en fiebre alta y mialgia, posiblemente relacionados con el tratamiento, que se recuperaron espontáneamente y sin recurrencia con la continuación del tratamiento. En el estudio UX023-CL205 se comunicó un evento grave, absceso dental, poco probable en relación al fármaco de estudio y que no requirió interrupción del tratamiento.

Los tres eventos adversos más frecuentemente comunicados fueron cefalea, tos y nasofaringitis en el estudio UX023-CL201 y

tos, fiebre, infección del tracto respiratorio superior y vómitos en el estudio UX023-CL205. Muchos de estos efectos adversos son frecuentes en la población pediátrica. Además ambos estudios fueron abiertos, no pudiendo realizarse comparaciones con pacientes no tratados.

En los estudios en adultos todos los pacientes experimentaron eventos adversos, muchos de los cuales (77%) fueron de grado 2 o inferior. Diez sujetos presentaron eventos adversos grado 2-3 considerados relacionados con el fármaco de estudio, siendo la mayoría reacciones en el lugar de inyección.

Tres pacientes adultos (10%) discontinuaron de los estudios KRN23-INT001/002 por eventos adversos (urticaria en el lugar de inyección, exacerbación de nefrolitiasis previa, empeoramiento de síndrome de piernas cansadas). Dos de ellos se incluyeron posteriormente en el estudio UX023-CL203.

En el estudio controlado con placebo en adultos UX023-CL303, la incidencia de eventos adversos fue comparable entre ambos grupos de tratamiento (92,4% en placebo vs 94,1% en burosumab). Las principales discrepancias se observaron a nivel del sistema nervioso central (cefalea, mareo y síndrome de piernas cansadas, 38,2% en grupo burosumab vs 24,2% en grupo placebo) y a nivel del sistema musculoesquelético y tejido conectivo (36,8% en grupo burosumab vs 45,5% en placebo). Tanto en adultos como en niños fueron frecuentes los efectos adversos relacionados con síntomas musculoesqueléticos (dolor en extremidades, artralgia y mialgia), siendo difícil establecer si es debido al fármaco o a la enfermedad. Esto se corrobora por el hecho de que en adultos (estudio UX023-CL303) dichos efectos adversos sean más frecuentes en el grupo placebo.

Eventos adversos graves

Se comunicaron once eventos adversos graves se en pacientes adultos, pero ninguno se consideró relacionado con el fármaco de estudio. No hubo muertes en ninguno de los estudios.

Eventos adversos de especial interés

- Hiperfosfatemia y mineralizaciones ectópicas

Debido al mecanismo de acción del fármaco, la hiperfosfatemia se consideró un riesgo potencial del fármaco para desarrollo de mineralizaciones ectópicas. En base a los resultados de los estudios preclínicos en distintas especies, valores de fosfato sérico > 8 mg/dl se consideraron asociados a este riesgo. En pacientes pediátricos, no se detectaron niveles de fosfato por encima del límite superior de normalidad. En adultos (estudio UX023-CL303) un total de 7 pacientes tratados con burosumab (5,2%) presentaron un valor de fosfato sérico por encima del límite de normalidad. Es importante considerar que se midió en ayunas, y que los valores de fosfato fluctúan a lo largo del día en función de la dieta, por lo que no se puede excluir que la medición tras la ingesta pueda superar los límites de normalidad.

Con el fin de evaluar la aparición de mineralizaciones ectópicas se monitorizó a los pacientes mediante ecografía renal y escáner cardíaco. En relación a la nefrocalcinosis, los estudios mostraron cierta tendencia a empeorar la mineralización a nivel renal tanto en niños como en adultos, pero no se encontraron diferencias entre los grupos placebo y tratamiento. A nivel cardíaco no hubo tendencia a empeorar la mineralización en el grupo burosumab en relación al placebo. Debido a que el tiempo de exposición al fármaco no es muy elevado, estos datos se deben confirmar con el estudio de postautorización planificado.

- Reacción en el lugar de la inyección

El efecto adverso más frecuentemente comunicado tanto en pacientes pediátricos como en adultos fue la reacción en el lugar de

inyección. Éstos se resolvieron en la mayoría de los casos de forma rápida.

- Hipersensibilidad

La hipersensibilidad se considera un riesgo potencial para burosumab. Veinticinco pacientes pediátricos experimentaron hipersensibilidad, de los cuales 8 se consideraron relacionados con el fármaco. La mayoría fueron leves-moderados y no requirieron interrupción del tratamiento. Tres pacientes adultos comunicaron reacción de hipersensibilidad relacionada con el fármaco. Uno de ellos tuvo que interrumpir el tratamiento. Otro manifestó angioedema del que fue tratado y pudo continuar recibiendo burosumab.

Pruebas de laboratorio

- Hipercalcemia e hiperparatiroidismo

Con respecto a otras alteraciones analíticas, se detectaron hipercalcemia e hiperparatiroidismo. La relevancia clínica del hiperparatiroidismo no está aún establecida.

- Elevación FGF-23

Tanto en pacientes pediátricos como adultos se observó un aumento del FGF-23 en relación a dato basal, tras el tratamiento con burosumab. Dicho aumento podría estar relacionado con un incremento en su expresión y una reducción de su aclaramiento. Los niveles elevados de FGF-23 se han asociado con un mayor riesgo de hipertrofia ventricular izquierda y mortalidad, sobre todo en pacientes con enfermedad renal crónica. En adultos (estudio UX023-CL303) el índice de masa ventricular izquierda se mantuvo estable en 60 pacientes que recibieron burosumab en los que se incrementaron los niveles del factor de crecimiento total y libre, mientras recibieron tratamiento. En el estudio UX023-CL203 no se produjo aumento del índice de masa ventricular izquierda en 19 pacientes que recibieron burosumab durante 48 semanas. No obstante, no se puede descartar que no se produzca debido al número reducido de pacientes seguidos durante un tiempo limitado.

Inmunogenicidad

En relación a los anticuerpos anti-burosumab (ADA), la exposición al fármaco no pareció aumentar los ADA y tampoco se observó pérdida de eficacia del fármaco.

Estudio UX023-CL301

El perfil de seguridad de burosumab observado en el estudio UX023-CL301 fue similar al observado en los estudios UX023-CL201 y UX023-CL205.

La proporción de eventos adversos fue mayor con burosumab (59%) que en el brazo control (22%).

Particularmente, en el estudio fase 3 se produjo un mayor porcentaje de vómitos (41% vs 25%), tos, (52% vs 19%), caries (31% vs 6,3%) y cefalea (34% vs 19%), así como un mayor porcentaje de fiebre (55% vs 19%), artralgia (45% vs 31%) y abscesos dentales (28% vs 9%) en los pacientes que recibieron burosumab que en los que se incluyeron en el brazo control. Si bien no resulta posible establecer la causalidad con el medicamento para todos ellos, la diferencia en porcentajes ha llevado a su inclusión como reacciones adversas en la ficha técnica de burosumab (6).

No se produjeron discontinuaciones por reacciones adversas, muertes ni hiperfosfatemia en las condiciones de ayuno en el estudio. Los datos de un subestudio del ensayo 301 y 303 (en adultos) mostraron que la media de los niveles de fosfato y calcio séricos pre y postprandiales durante el tratamiento con burosumab se encontraban dentro del rango normal. Tampoco se han notificado efectos adversos nuevos o inesperados durante el periodo de extensión del estudio, en el que se mantuvieron los pacientes en tratamiento con burosumab hasta un máximo de 160 semanas (10).

DISCUSIÓN

La HLX es una enfermedad rara causada por la mutación del gen *PHEX*, provocando como consecuencia la reducción en la síntesis de una endopeptidasa que metaboliza el FGF23. Los niveles elevados de FGF23 disminuyen la producción de transportadores relacionados con la reabsorción de fósforo a nivel renal y disminuyen la producción de 1,25-OH vitamina D. La hipofosfatemia desencadenada termina afectando al crecimiento y provocando raquitismo (1).

Burosumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano (IgG1) que se une e inhibe la actividad del FGF23. Está indicado en el tratamiento de la HLX, en niños y adolescentes de 1 a 17 años con signos radiográficos de enfermedad ósea (6).

El objetivo del tratamiento se debe centrar en mejorar el crecimiento y las alteraciones en el esqueleto, más que en la corrección del fósforo sérico. Paralelamente también se debe realizar seguimiento de la posible aparición de complicaciones como hiperparatiroidismo secundario, hipercalcemia, hipercalcemia y nefrocalcinosis (3,4).

El tratamiento actual de la HLX se basa fundamentalmente en el empleo de fosfatos orales y calcitriol, así como en el abordaje de las complicaciones asociadas.

Burosumab ha obtenido la designación de medicamento huérfano y obtuvo una autorización de comercialización condicional para el tratamiento de HLX, en niños y adolescentes (11) basándose en los resultados de dos estudios en fase 2 uno de los cuales se consideró el estudio pivotal, y un estudio de soporte. Actualmente se dispone de los resultados del estudio confirmatorio en fase 3, aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia y seguridad de burosumab frente a terapia estándar (fosfato oral y vitamina D activa) en pacientes pediátricos.

El estudio fase II considerado pivotal, abierto, no controlado, evaluó la farmacodinamia y seguridad de burosumab en pacientes de entre 5-12 años diagnosticados de HLX y comparó los resultados de eficacia con una cohorte histórica retrospectiva (estudio de soporte). A lo largo del desarrollo de dicho estudio, hubo varios análisis intermedios y el protocolo sufrió cinco enmiendas (aumento del tamaño muestral, modificación de criterios de inclusión, modificación del punto de corte para los análisis de subgrupos según RSS, incorporación en el diseño del estudio de una extensión a 96 semanas). Además los resultados del estudio se publicaron durante el desarrollo del mismo, sin embargo las autoridades regulatorias consideraron poco probable que este hecho modificara significativamente las conclusiones del estudio.

Entre las limitaciones del estudio se pueden citar el diseño abierto del mismo y la falta de comparador directo. Además se plantearon dudas sobre la integridad de los resultados por los efectos de los análisis intermedios y de la publicación prematura de los resultados.

La eficacia se evaluó en 52 pacientes mediante la escala de severidad del raquitismo (RSS), en la semana 40 de tratamiento, en regímenes de cada 2 y cada 4 semanas. La puntuación en la escala RSS global se redujo un 50% en la semana 40 de tratamiento, pasando de 1,80 a 0,90 ($p < 0,0001$). Los resultados fueron más favorables para los regímenes de cada 2 semanas que para los de cada 4 semanas. Los datos disponibles a 64 semanas indican un efecto similar al obtenido en la semana 40. La reducción en la escala RSS en la semana 40 y 64, fue mayor en pacientes que presentaron enfermedad más grave (RSS basal $\geq 1,5$) en comparación con los que presentaron enfermedad más leve (RSS basal $< 1,5$), al inicio del tratamiento.

Los resultados del estudio pivotal se compararon con los de una cohorte histórica (estudio de soporte), con el fin de poner en contexto los resultados de eficacia obtenidos en el estudio pivotal. Se observó una reducción mayor en la severidad del raquitismo (escala RSS) en los pacientes que recibieron burosumab en el estudio pivotal que en los que recibieron tratamiento convencional (fosfato oral y calcitriol) en el estudio de soporte (38% vs 12%).

La variable principal de eficacia empleada (RSS), un método de puntuación radiográfica, se ha utilizado con anterioridad en la evaluación de la severidad del raquitismo nutricional. A pesar de que la escala RSS haya sido utilizada para evaluar la eficacia en los estudios expuestos, no existe un método de puntuación específico para evaluar los cambios radiológicos en la HLX. La posibilidad de validar esta escala para la HLX probablemente sea difícil. A pesar de emplear una variable que evalúa las alteraciones en el esqueleto y de obtener resultados que mejoran esta variable para burosumab, la magnitud del efecto y la relevancia clínica del mismo resulta difícil de interpretar. Además se desconoce el efecto que pudiera tener sobre la progresión de la enfermedad. Además, el hecho de que el estudio pivotal no fuera controlado, y que en su lugar se empleara un control histórico retrospectivo con tratamiento estándar, limita en gran medida la evaluación de la eficacia.

Se observó una mejora en las variables secundarias relacionadas con el crecimiento (medido como velocidad y altura), habilidad para andar y discapacidad funcional y dolor. No obstante, y debido al diseño del estudio, la magnitud del efecto y la relevancia clínica del mismo son difíciles de interpretar.

El estudio fase 3 confirmatorio, aleatorizado y abierto en el que se compararon dosis de 0,8 mg/kg de burosumab cada dos semanas (que podían ser incrementadas hasta 1,2 mg/kg cada dos semanas) frente a fosfato oral y vitamina D activa en pacientes pediátricos de 1 a 12 años de edad con HLX, obtuvo resultados positivos y estadísticamente significativos para la variable principal de apariencia del raquitismo (RGI-C de 1,92 frente a 0,79, con una diferencia de 1,14 [IC 95% 0,83-1,45]) y para la variable secundaria de gravedad del raquitismo (RSS) a la semana 40, efecto que se mantuvo a la semana 64 de tratamiento. La variable RGI-C compara el raquitismo de un paciente antes y después del tratamiento utilizando una escala ordinal de 7 puntos para evaluar el cambio en las mismas anomalías puntuadas en la RSS. Las puntuaciones varían entre -3 (que indicaría un empeoramiento grave del raquitismo) y +3 (que indicaría la corrección del mismo). Los resultados para la variable RSS fueron comparables a los obtenidos en el subgrupo de pacientes con puntuación RSS basal $\geq 1,5$ (raquitismo grave) en el estudio en fase 2 que propició la autorización condicional (UX23-CL201) así como en el régimen de cada 2 semanas del estudio fase 2 (UX23-CL205). El resultado en RGI-C también fue comparable a lo observado en los estudios fase 2.

Es importante considerar que la mayoría de los pacientes incluidos en los dos estudios pediátricos así como los pacientes incluidos en el estudio fase 3 fueron tratados durante un largo periodo con tratamiento convencional, fosfato oral y vitamina D, por lo que no parece apropiado plantear su uso en primera línea.

Considerando que el tratamiento con burosumab redujo los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D en un 8% de los pacientes (posiblemente por aumentar su conversión a su forma activa 1,25 dihidroxivitamina D), el suplemento con vitamina D *inactiva* puede ser útil en la recuperación de los niveles plasmáticos. La administración de fosfato oral y análogos activos de vitamina D está contraindicada durante el tratamiento con burosumab.

El tratamiento convencional para el HLX se basa en la administración conjunta de fosfato oral y calcitriol (4,5). Un estudio retrospectivo llevado a cabo en 36 niños diagnosticados de HLX evaluó el efecto del tratamiento convencional sobre el crecimiento.

Se compararon tres grupos de tratamiento: calcitriol solo (n=22), fosfatos orales adicionados con posterioridad al tratamiento previo con calcitriol (n=21) y calcitriol inicialmente combinado con fosfatos orales (n=14). El crecimiento se evaluó mediante la modificación estatura según la puntuación z entre el dato basal y tras 1 y 2 años de tratamiento. La mejora en el parámetro de crecimiento fue superior para los grupos en tratamiento sólo con calcitriol (mejora en la puntuación z entre el dato basal y final del tratamiento en $+0,68\pm 0,54$ $p<0,05$) y los que recibieron calcitriol inicialmente combinado con fosfatos orales (mejora en la puntuación z entre el dato basal y final del tratamiento en $+0,85\pm 0,66$ $p<0,05$) (12). Sin embargo, hay otros estudios que concluyen que el tratamiento convencional mejora los parámetros bioquímicos y el raquitismo, pero que en algunos pacientes el efecto sobre el crecimiento no se observa (13, 14). En el estudio pivotal y en relación a la variable secundaria de parámetro de crecimiento, medido como la modificación en la puntuación z entre el dato basal y la semana 64, ésta mejoró en $+0,15\pm 0,04$ ($p<0,0001$).

Los estudios fase 2 y el fase 3 de burosumab no incluyeron pacientes entre 13 y 17 años.

Desde el punto de vista de la seguridad, ésta se considera aceptable para burosumab. El número de interrupciones de tratamiento por efectos adversos se consideró bajo. El número de eventos comunicados fue comparable entre el grupo burosumab y placebo, en el único estudio controlado con placebo disponible.

Las alteraciones a nivel de sistema nervioso central (principalmente cefalea, mareo y síndrome de piernas cansadas), ocurrieron con más frecuencia en el grupo burosumab que en placebo. La cefalea fue el efecto adverso más frecuentemente comunicado en niños entre 5-12 años. La reacción en el lugar de la inyección fue más frecuente en niños y adultos, y se resolvió de forma rápida en la mayoría de los casos.

El perfil de seguridad de burosumab observado en el estudio UX023-CL301 es similar al observado en los estudios UX023-CL201 y UX023-CL205, si bien se produjo un mayor porcentaje de vómitos (41% vs 25%), tos (52% vs 19%), caries (31% vs 6,3%) y cefalea (34% vs 19%), así como mayor porcentaje de fiebre (55% vs 19%), artralgia (45% vs 31%) y abscesos dentales (28% vs 9%) en los pacientes que recibieron burosumab que en los que fueron incluidos en el grupo control.

En el estudio fase 3, no se produjeron discontinuaciones por reacciones adversas, muertes ni hiperfosfatemia en condiciones de ayuno en el estudio. Los resultados de un subestudio 301 y 303 (en adultos) sobre los niveles de fosfato séricos pre y postprandiales muestran que la media de las determinaciones se encuentran dentro del rango normal, de forma similar a los niveles de calcio (10). En base a los datos actualizados a raíz del estudio en fase 3 la dosis de inicio con burosumab se ha modificado de 0,4 a 0,8 mg/kg de peso.

Los resultados de eficacia y seguridad a largo plazo en el periodo de extensión del estudio fase 3 han demostrado un mantenimiento de los efectos beneficiosos de burosumab (10).

Los datos disponibles hasta el momento en relación al riesgo potencial sobre la mineralización ectópica son limitados. Por ello deberán ser monitorizados por actividades rutinarias de farmacovigilancia y evaluados en los estudios postautorización.

Un estudio llevado a cabo entre 2009 y 2014 en una cohorte pediátrica noruega describió la prevalencia, fenotipo y genotipo y las complicaciones derivadas del tratamiento en 21 niños diagnosticados de HLX. Se diagnosticó nefrocalcinosis en 9/20 niños (45%) tras una media de tratamiento de 1 año y 5 meses (rango 8 meses-4 años y 5 meses). Los pacientes que desarrollaron nefrocalcinosis iniciaron el tratamiento antes y a dosis diarias de fosfato superiores que los pacientes que no la desarrollaron. La prevalencia de nefrocalcinosis

en pacientes que reciben terapia combinada con fosfatos orales y calcitriol también se ha descrito en otros estudios encontrándose en torno al 59% (14).

El hiperparatiroidismo secundario (HPT) es una de las complicaciones presentes en pacientes con HLX (2,3). El tratamiento con fosfato oral también puede favorecer el desarrollo de HPT. Éste se puede contrarrestar aumentando las dosis de calcitriol, con el consiguiente riesgo de desarrollar hipercalcemia y nefrocalcinosis. Otra opción consiste en reducir las dosis de fosfato oral, con el riesgo de empeorar el raquitismo (15). En relación al aumento de los niveles de PTH y al tratamiento con burosumab, la relevancia clínica no está establecida. En el caso del tratamiento combinado con fosfato oral y calcitriol en la cohorte noruega, todos los pacientes desarrollaron HPT, aunque esto también se observó en pacientes no tratados (14).

A pesar de que no hubo eventos relacionados con el desarrollo de anticuerpos anti-burosumab y la pérdida de eficacia del producto, existe incertidumbre sobre la inmunogenicidad y el desarrollo de anticuerpos neutralizantes.

Los niveles totales y libres de FGF-23 se incrementaron tanto en niños como en adultos. Nada indica que los niveles elevados de este factor presenten actividad biológica. No obstante, existe literatura que relaciona dichos niveles altos con carcinogénesis y mortalidad cardiovascular. Se desconoce el efecto a largo plazo en la elevación de FGF-23.

CONCLUSIÓN

Burosumab, primer fármaco autorizado en Europa para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (HLX) en niños y adolescentes con signos radiográficos de enfermedad ósea, ha sido designado como medicamento huérfano. A diferencia del tratamiento estándar actual basado en la corrección de la hipofosfatemia, burosumab actúa sobre el factor de crecimiento FGF-23 que interviene en la fisiopatología en esta enfermedad rara.

En el estudio fase 3 en pacientes pediátricos de 1 a 12 años de edad con HLX se obtuvieron resultados positivos y estadísticamente significativos para la variable principal de apariencia del raquitismo (diferencia RGI-C 1,13 [IC 95% 0,83-1,45]). Los resultados de la variable secundaria de gravedad del raquitismo (RSS) a la semana 40 fueron también estadísticamente significativos. Este efecto se mantuvo a la semana 64.

En términos de seguridad, burosumab ha mostrado un perfil aceptable de toxicidad y tolerancia. Los datos disponibles en relación a la mineralización ectópica por hiperfosfatemia (nefrocalcinosis principalmente), HPT secundario, inmunogenicidad y aumento de los valores de FGF-23 y sus riesgos son limitados.

Los resultados de eficacia y seguridad a largo plazo han demostrado un mantenimiento de los efectos beneficiosos de burosumab.

Podría considerarse el uso de burosumab en pacientes a partir del año de edad y adolescentes en periodo de crecimiento con HLX ya tratados con fosfato oral y vitamina D activa durante un mínimo de 6 meses consecutivos, que presenten evidencia radiográfica de enfermedad ósea y puntuación total de RSS ≥ 2 . En ese caso, el tratamiento con fosfato oral y vitamina D activa debe discontinuarse la semana previa al inicio del tratamiento con burosumab. Durante el tratamiento con burosumab, y en base a la monitorización de los niveles séricos de calcio y fosfato, puede plantearse el uso de suplementos de vitamina D *inactiva* en algunos pacientes.

En caso de que la reducción en la puntuación global en la escala RSS tras aproximadamente 1 año de tratamiento sea de menos de 1 punto respecto al dato basal, deberá considerarse la discontinuación

del mismo. Además de la valoración RSS, se deberá tener en cuenta la posibilidad de que el crecimiento del paciente haya finalizado.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Crysvida® de forma restringida en el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X con signos radiográficos de enfermedad ósea en niños de 1 año y mayores y adolescentes con el esqueleto en crecimiento, mediante un acuerdo de pago por resultados bajo las condiciones y objetivos del Protocolo Farmacoclínico del uso de burosumab en el SNS. El protocolo está disponible a través del siguiente enlace:

https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20210126_Protocolo_burosumab_HLX_ninos_adolescentes.pdf

REFERENCIAS

1. Velásquez-Jones L, Medeiros-Domingo M. Raquitismos hipofosfatémicos hereditarios. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(6):421-431.
2. Che H, Roux C, Etchet A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart A, Briot K. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol*. 2016 Mar;174(3):325-33.
3. Sharkey MS, Grunseich K, Carpenter TO. [Contemporary Medical and Surgical Management of X-linked Hypophosphatemic Rickets](#). *J Am Acad Orthop Surg*. 2015 Jul;23(7):433-42.
4. Scheinman SJ, Drezner MK. Hereditary hypophosphatemic rickets and tumor-induced osteomalacia. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/hereditary-hypophosphatemic-rickets-and-tumor-induced-osteomalacia?search=hereditary%20hypophosphatemic&source=search_result&selectedTitle=1~26&usage_type=default&display_rank=1#H4 (consultado febrero 2018).
5. Pavone V, Testa G, Gioitta Iachino S, Evola FR, Avondo S, Sessa G. [Hypophosphatemic rickets: etiology, clinical features and treatment](#). *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015 Feb;25(2):221-6.
6. FT Crysvida. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004275/WC500245537.pdf (Consultado febrero 2021).
7. EPAR Crysvida. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004275/WC500245539.pdf (Consultado marzo 2018).
8. Erik A Imel, Francis H Glorieux, Michael P Whyte et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. Publicación online: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30654-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30654-3)
9. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1987-1998.
10. Assessment report for paediatric studies submitted in accordance with article 46 of regulation (EC) No 1901/2006, as amended. Procedure No. EMEA/H/C/004275 P46 007. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crysvida-h-c-4275-p46-007-epar-assessment-report_en.pdf (Consultado enero 2021).
11. European Medicines Agency. Authorisation details for Natpar®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004275/human_med_002224.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (Consultado marzo 2018).
12. Mouin GS, Richard HB and Michel B. The effect of phosphate supplementation on linear growth in children with X-Linked Hypophosphatemia. *Pediatrics* 1994;94:478-481.
13. Fuente R, Gil-Peña H, Claramunt-Taberner D et al. [X-linked hypophosphatemia and growth](#). *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Mar;18(1):107-115.
14. Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol*. 2016 Feb;174(2):125-36.
15. Imel EA, Carpenter TO. A Practical Clinical Approach to Paediatric Phosphate Disorders. *Endocr Dev*. 2015;28:134-61.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Asociación Española de Pediatría, la Sociedad Española de Nefrología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, la Asociación Española de Genética Humana, la Asociación Española de Raquitismo Hipofosfatémico y Osteomalacia, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.