



MINISTERIO
DE SANIDAD

SECRETARÍA DE ESTADO DE SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE CARTERA COMÚN DE
SERVICIOS DEL SNS Y FARMACIA

**PROTOCOLO FARMACOCLÍNICO DEL USO DE BUROSUMAB EN EL
TRATAMIENTO DEL RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO AL
CROMOSOMA X EN NIÑOS A PARTIR DEL AÑO DE EDAD Y ADOLESCENTES
CON EL ESQUELETO EN CRECIMIENTO EN EL SISTEMA NACIONAL DE
SALUD**

Aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia

26/01/2021



Expertos que han participado en la elaboración del protocolo ordenados alfabéticamente por primer apellido):

Carmen Albelda Puig. Representante de la Comunidad Valenciana.

Laura Cabia Fernández. Representante de Aragón.

M^a Auxiliadora Castillo Muñoz. Representante de Andalucía.

Alberto Borobia. Representante de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC).

Mónica Climente Martí. Representante de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

José Miguel Ferrari Piquero. Representante de Madrid.

Sara García Gil. Representante de Canarias.

Ainhoa Iceta Lizarraga. Representante de Navarra.

M^a Isabel Luis Yanes. Representante de la Asociación Española de Pediatría (AEP).

Javier Lumbreras Fernández. Representante de Baleares.

Raluca Oancea Ionescu. Representante de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH).

Mercè Obach Cortadellas. Representante de Cataluña.

Fernando Santos Rodríguez. Representante de la Sociedad Española de Nefrología (SEN)

Élida Vila Torres. Representante de Castilla La Mancha.

Coordinado por M^a Dolores Fraga Fuentes. Subdirección General Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Ha participado en el diseño del protocolo para su implementación en VALTERMED: Juan Luis Moreno González. Subdirección General Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

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



ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN	4
2.OBJETIVO DE TRATAMIENTO	6
3.CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES	7
4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO DE BUROSUMAB	8
5.VARIABLES DE RESULTADO (SEGÚN OBJETIVOS RECOGIDOS EN EL ACUERDO DE PAGO POR RESULTADOS)	10
6. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO	10
7.BIBLIOGRAFÍA	15



1. INTRODUCCIÓN

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, crónica debilitante, con deformaciones a nivel óseo que representa aproximadamente el 80% de los casos de raquitismos hipofosfatémicos hereditarios, con una prevalencia que oscila entre 1,51-4,8/100.000^{1,2,3} y una incidencia de 3,9/100.000 nacidos vivos³.

La HLX es una enfermedad con patrón de herencia dominante ligada al cromosoma X que está causada por variantes patogénicas en el gen *PHEX* (del inglés *Phosphate regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X chromosome*), expresado en osteocitos. Aunque la patogénesis de la HLX no se conoce completamente, estudios en animales indican que la pérdida de función del *PHEX* aumenta la secreción del factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF-23)⁴. Hay datos que muestran que FGF-23 está regulado fisiológicamente en los niveles transcripcional y postraduccional y el exceso de FGF-23 se produce cuando estas redes reguladoras se ven alteradas, aunque por el momento el mecanismo por el que se produce el exceso de FGF-23 en la HLX no es totalmente claro⁵.

El FGF-23 actúa disminuyendo la producción de proteínas relacionadas con la reabsorción de fosfato a nivel renal a través del cotransportador Na/P en el túbulo proximal. Además, actúa reduciendo la producción de 1,25-OH vitamina D. Como consecuencia de dichas variantes patogénicas, los niveles de FGF-23 se mantienen elevados y por lo tanto se reduce la reabsorción de fósforo a nivel renal, la síntesis deficiente de vitamina D activa y la mineralización ósea anómala⁶.

Aunque las manifestaciones clínicas pueden variar ampliamente incluso en individuos de la misma familia⁷, la HLX se manifiesta habitualmente con hipofosfatemia, retraso en el crecimiento con talla baja y raquitismo, con hallazgos esqueléticos y anomalías dentales (predisposición a abscesos dentales espontáneos). La hipofosfatemia (según los valores de referencia ajustados a la edad) y el descenso en la reabsorción de fósforo a nivel renal se acompaña de valores normales de calcio sérico, valores de entre normales a ligeramente elevados de hormona paratiroidea (PTH), actividad de fosfatasa alcalina elevada de forma característica en niños, especialmente durante los períodos de crecimiento rápido y valores de calcitriol plasmático normales o ligeramente reducidos⁸.



El tratamiento actual en niños con HLX se basa fundamentalmente en el uso de fosfatos orales y derivados 1 alfa hidroxilados de vitamina D, así como en el abordaje de las complicaciones asociadas. Los pacientes usualmente desarrollan síntomas clínicos durante el primer o segundo año de vida. El tratamiento temprano con suplementos de fosfato oral y vitamina D activa puede corregir o mejorar los síntomas del raquitismo, limitar la formación de abscesos dentales y en algunos casos pueden prevenir el fracaso progresivo del crecimiento. Sin embargo, en una proporción de pacientes tratados con dosis óptimas no obtienen beneficio y/o está asociado a efectos adversos (por ejemplo, hiperparatiroidismo, litiasis renal y nefrocalcinosis). Hasta dos tercios de los pacientes con HLX requiere cirugía de los miembros inferiores para corregir los casos de arqueamiento grave, torsión tibial o fracturas patológicas⁸. Aunque, si es posible, los objetivos terapéuticos deberían alcanzarse con la mínima cantidad de cirugía. Se recomienda evitar la cirugía durante la infancia, algunas deformaciones óseas graves pueden requerir un abordaje quirúrgico debido a que son irreversibles una vez finalizada la etapa de crecimiento y podrían originar dolor crónico.

Burosumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano que se une a FGF-23, que ha obtenido la designación de medicamento huérfano y una autorización de comercialización condicional para el tratamiento de HLX, en niños y adolescentes basándose en los resultados de dos estudios en fase 2 uno de los cuales se consideró el estudio pivotal, y un estudio de soporte⁹. 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 (1-12 años) con HLX¹⁰. La variable principal de eficacia fue el cambio desde el valor basal en la apariencia radiográfica del raquitismo (RGI-C) tras 40 semanas de tratamiento. La RGI-C es una escala ordinal de 7 puntos con puntuaciones de -3 (empeoramiento grave), -2 (empeoramiento moderado), -1 (empeoramiento mínimo), 0 (sin cambio), +1 (mínima curación), +2 (sustancial curación), +3 (curación completa). El cambio en la puntuación en la escala de la gravedad del raquitismo (RSS)^a fue medida como variable secundaria, la puntuación total asignada varía entre 0 (sin raquitismo) y 10 (raquitismo grave). La EMA indica que la puntuación total en HLX normalmente no excede de 4 puntos¹¹. A raíz de los resultados obtenidos del ensayo pivotal donde burosumab mostró mayor beneficio en los pacientes con $RSS \geq 2$, este valor se consideró como criterio de inclusión en el ensayo fase 3.

^a RSS: sin raquitismo (RSS de 0), leve (RSS de 0,5 to 1,0), moderado (RSS de 1,5 a 2,0), y grave (RSS de 2,5 o más).



En el ensayo fase 3 en pacientes pediátricos de 1 a 12 años de edad con HLX, los pacientes tratados con burosumab tuvieron mejores puntuaciones en la RGI-C en la semana 40 frente al tratamiento convencional con una diferencia estadísticamente significativa de 1,13 puntos [IC al 95% 0,83 a 1,45], que se mantuvo en la semana 64. También se observaron mejoras con burosumab frente al tratamiento convencional en el RSS en la semana 64, media del cambio -1,2 [IC al 95% -1,6 a -0,8]¹⁰.

Aunque los resultados son favorables, existen ciertas incertidumbres:

- La HLX es una enfermedad crónica, pero por el momento no se dispone de datos de eficacia y seguridad del uso de burosumab a largo plazo. Aunque está en marcha un estudio observacional prospectivo de 10 años de duración.
- Datos controlados demuestran que burosumab tiene efecto sobre la corrección de los defectos óseos, pero la magnitud del efecto y su relevancia clínica son difíciles de interpretar y no está claro cómo podría afectar a la progresión de la enfermedad ósea en el adulto, y a la calidad de vida.
- Los ensayos y estudios de extensión en la indicación evaluada en este protocolo han incluido pacientes hasta 12 años.
- No se dispone de datos comparados en pacientes con $RSS < 2$.

2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento se debe centrar en minimizar las consecuencias clínicas de la enfermedad al conseguir niveles normales de fosfato, mejorar la velocidad de crecimiento, resolver las alteraciones en el esqueleto y los síntomas derivados como el dolor en niños a partir del año de edad y adolescentes en período de crecimiento, que presenten evidencia radiográfica de enfermedad ósea. Paralelamente también se debe realizar seguimiento de la posible aparición de complicaciones: hiperparatiroidismo secundario o terciario, hipercalcemia, litiasis renal y nefrocalcinosis.

3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Se consideran **pacientes candidatos a iniciar el tratamiento** con burosumab los pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X que **cumplan con todos los criterios indicados a continuación:**



1. Pacientes a partir del año de edad y adolescentes en período de crecimiento con diagnóstico confirmado de HLX.
2. Hayan sido tratados con fosfato oral y vitamina D activa al menos durante los 12 meses previos, a las dosis adecuadas, en los centros de referencia especializados.
3. Presenten evidencia radiográfica de enfermedad ósea y puntuación total de RSS \geq 2.
4. No se haya producido el cierre epifisario

Se debe valorar cuidadosamente el inicio del tratamiento en los pacientes con^b:

1. Estadio Tanner \geq 4
2. Altura > percentil 50 por sexo y edad
3. Uso de hormona de crecimiento en los 12 meses previos
4. Hormona paratiroidea plasmática >180 pg/mL
5. Hipocalcemia (menos de 8,5 mg/dl en el caso del calcio total y menos de 4 mg/dl de calcio iónico) o hipercalcemia
6. Nefrocalcinosis grado 4
7. Cirugía ortopédica programada

No deberá iniciarse tratamiento con burosumab en:

1. Pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal
2. Pacientes con concentración sérica de fosfato en ayunas por encima de los valores de referencia normales ajustados a la edad debido al riesgo de hiperfosfatemia
3. Pacientes que están recibiendo de manera simultánea fosfato oral o análogos de la vitamina D activa

4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON BUROSUMAB

Se deben tener en cuenta las recomendaciones incluidas en la Ficha Técnica¹². La dosis de inicio recomendada es 0,8 mg/kg de peso corporal administrados cada 2 semanas por vía subcutánea. Las dosis deben redondearse a los 10 mg más próximos. La dosis máxima es 90 mg.

^b Poblaciones excluidas de los ensayos clínicos. No se dispone de datos al respecto.



Una semana antes de iniciar el tratamiento se deben suspender el fosfato oral y los análogos de la vitamina D activa (p. ej., calcitriol). Se puede iniciar o continuar el tratamiento reconstitutivo o complementario de vitamina D con formas inactivas de acuerdo con las directrices locales siempre que se realice un control de los niveles séricos de calcio y de fosfato. Al inicio, la concentración sérica de fosfato en ayunas debe estar por debajo de los valores de referencia ajustados a la edad.

Tras iniciar el tratamiento con burosumab, se debe determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento, cada 4 semanas durante los siguientes 2 meses de tratamiento y, a partir de entonces, según proceda.

También se debe determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas 4 semanas después de un ajuste de la dosis. Si la concentración sérica de fosfato en ayunas está dentro de los valores de referencia ajustados a la edad, se debe mantener la misma dosis.

A fin de reducir el riesgo de mineralización ectópica, se recomienda que la concentración sérica de fosfato en ayunas esté en el límite inferior de los valores de referencia normales ajustados a la edad.

Aumento de la dosis

Si la concentración sérica de fosfato en ayunas está por debajo de los valores de referencia ajustados a la edad, se puede aumentar la dosis de forma escalonada en incrementos de 0,4 mg/kg hasta una dosis máxima de 2,0 mg/kg (dosis máxima de 90 mg). Se debe determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas 4 semanas después del ajuste de la dosis. No se debe ajustar la dosis de burosumab con una frecuencia superior a cada 4 semanas.

Disminución de la dosis

Si la concentración sérica de fosfato en ayunas está por encima de los valores de referencia ajustados a la edad, se debe suspender la siguiente dosis y se debe volver a determinar la concentración sérica de fosfato en ayunas en un plazo de 4 semanas. El paciente debe tener la concentración sérica de fosfato en ayunas por debajo de los valores de referencia ajustados a la edad para volver a iniciar la administración de burosumab a la mitad de la dosis previa, redondeando la cantidad de la forma descrita anteriormente.

Dosis olvidada o administración tardía



Para evitar saltarse las dosis, los tratamientos se pueden administrar con un margen de 3 días antes o después de la fecha programada de tratamiento. Si el paciente se salta una dosis, se debe reanudar la administración de burosumab lo antes posible a la dosis prescrita.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios con burosumab en pacientes con insuficiencia renal. No se debe administrar burosumab a pacientes con enfermedad renal grave o terminal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de burosumab en niños menores de 1 año. No se dispone de datos.

Forma de administración

Burosumab se debe inyectar en el brazo, abdomen, nalga o muslo por vía subcutánea. El volumen máximo de medicamento por zona de inyección es 1,5 ml. Si es necesario administrar más de 1,5 ml un día de administración concreto, se debe repartir el volumen total de medicamento y administrar en dos o más zonas de inyección diferentes. Se debe ir rotando la zona de inyección y controlar cuidadosamente para detectar signos de posibles reacciones.

La administración simultánea de burosumab con fosfato oral o análogos de la vitamina D activa **está contraindicada**, ya que puede aumentar el riesgo de hiperfosfatemia y de hipercalcemia.

Se debe tener cuidado si se combina burosumab con calcimiméticos, cuya administración conjunta no se ha estudiado y que podría teóricamente empeorar la hipercalcemia.

5. VARIABLES DE RESULTADO (SEGÚN OBJETIVOS RECOGIDOS EN EL ACUERDO DE PAGO POR RESULTADOS)

Se considerarán pacientes respondedores aquellos que cumplan los siguientes objetivos:

- ✓ Al año de tratamiento reducción en la puntuación global del RSS \geq a 1 punto respecto al valor basal



- ✓ Mantenimiento en el segundo año de tratamiento y posteriormente de forma anual del nivel de reducción de la puntuación de la escala RSS obtenida en el primer año.

A los pacientes que no cumplan los objetivos terapéuticos anteriores se les considerará no respondedores y será interrumpido su tratamiento. Además, se interrumpirá el tratamiento cuando se produzca el cierre epifisario que determina el fin del crecimiento del paciente

6. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

El/La médico/a que sea responsable del paciente en cada una de las etapas del proceso deberá registrar la siguiente información en VALTERMED.

Datos generales del paciente (se recogerán en VALTERMED antes de iniciar el tratamiento para realizar la evaluación):

- Código SNS^c
- Código CIP/CITE^c
- NIF/NIE^c
- N^o Tarjeta Sanitaria^c
- NHC:
- Sexo^d:
- Fecha de nacimiento^d:

DATOS BASALES (OBLIGATORIOS)

Caracterización de la enfermedad al inicio del tratamiento (obligatorios)

- Fecha de diagnóstico de la HLX:
- Confirmación HLX: por diagnóstico genético (variante patogénica en hemicigosis en varones o en heterocigosis en mujeres en el gen *PHEX*) si/no
- Antecedentes familiares si/no
- Evidencia radiológica de raquitismo, RSS \geq 2: si/no
- Otros hallazgos esqueléticos radiológicos: si/no Tipos:
- Anomalías dentales: si/no

Datos clínicos/bioquímicos/escalas al inicio del tratamiento (obligatorios, a excepción de lo marcado con asterisco que es opcional)

Edad:

^c Es obligatorio rellenar al menos uno de estos campos.

^d Campos obligatorios.



Sin respuesta (insatisfactoria/intolerancia/) Indicar fecha de última administración

- **Paciente procedente de uso por Medicamentos en Situaciones Especiales (obligatorio):** (si/no)

Previo al inicio del tratamiento se debe asegurar que el paciente cumple las condiciones clínicas para su administración según criterios de financiación y acuerdo de pago por resultados.

Administración de burosumab (OBLIGATORIO)

- Fecha de inicio de tratamiento (primera administración):
- Dosis¹:
- Modificación dosis: Fecha: Motivo: (concentración sérica de fosfato en ayunas por debajo de los valores de referencia ajustados/concentración sérica de fosfato en ayunas está por encima de los valores de referencia ajustados a la edad)
- Suspensión definitiva del tratamiento: si/no
Causas de suspensión (Efectos adversos graves/Intolerancia/No respondedor/ cierre epifisario, otros)
Fecha de la última administración:

Administración de burosumab (OPCIONAL)

- Interrupciones temporales del tratamiento: si/no
Fecha de interrupción/reinicio:
Motivos:
-Efectos adversos (que no impliquen suspensión definitiva del tratamiento):
-Otros

Tratamientos concomitantes (OPCIONAL)

- Tratamiento concomitante relacionado con la patología:
Fecha de inicio: Fecha fin de tratamiento:

Monitorizaciones de seguimiento¹² (OBLIGATORIO)

- Fósforo sérico en ayunas (mg/dl), día 15: día 30: Día 60: Día 90:
- Nefrocalcinosis (ecografía renal), día 180: si/no Grado:
- Fosfatasa alcalina sérica (U/L), día 180:

¹ La dosis de inicio recomendada es 0,8 mg/kg de peso corporal administrados cada 2 semanas. Las dosis deben redondearse a los 10 mg más próximos. La dosis máxima es 90 mg



que supongan la suspensión definitiva del tratamiento. En particular deberán registrarse:

1. Aparición de mineralización ectópica por hiperfosfatemia: si/no
2. Aparición de nefrocalcinosis: si/no
3. Empeoramiento de la nefrocalcinosis ya existente: si/no
4. Hipersensibilidad/intolerancia al fármaco: si/no
5. Hipercalcemia: si/no
6. Hipocalcemia: si/no
7. Hiperparatiroidismo secundario: si/no
8. Otros:

Además, se notificarán todas las sospechas de reacciones adversas a través de su centro de farmacovigilancia autonómico correspondiente (www.notificaram.es).



7. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A, Prieto-Alhambra D, Cooper C, et al. Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):e871–8.
- ² 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;174(2):125–136.
- ³ 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):491–497.
- ⁴ Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao ZS, Burnham CE, Quarles LD. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem.* 2003 Sep 26;278(39):37419-26
- ⁵ Kinoshita Y, Fukumoto S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocr Rev.* 2018 Jun 1;39(3):274-291.
- ⁶ 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.
- ⁷ Vahed LK, Arianpur A, Esmaeili M. The frequency of clinical manifestations of hypophosphatemic rickets in patients with therapeutic strategies. *Clin Pract.* 2018 May 10;8(2):1072. doi: 10.4081/cp.2018.1072. PMID: 30069302; PMCID: PMC6047480.
- ⁸ Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jul;15(7):435-455.
- ⁹ Informe de Posicionamiento Terapéutico de burosumab (Crysvita) en el tratamiento del raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. 3/02/2020, actualizado 14/04/2020. Pendiente de publicar.
- ¹⁰ Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Jun 15;393(10189):2416-2427. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30654-3. Epub 2019 May 16. Erratum in: *Lancet.* 2019 Jul 13;394(10193):120. PMID: 31104833; PMCID: PMC7179969.
- ¹¹ The European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Burosumab (Crysvita®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/crysvita-epar-public-assessment-report_en.pdf [consultada: 08/12/2020]
- ¹² Ficha técnica de burosumab (Crysvita®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171262001/FT_1171262001.pdf [consultada: 08/12/2020]
- ¹³ Santos F et al. En: García Nieto VM, Rodríguez Iturbe B, Santos F, editores. *Nefrología Pediátrica.* Aula Médica. 2006. p 161-179