

Burosumab

en hipofosfatemia ligada al cromosoma X

Carlos Fernández Moriano

▼Crysvita® (Kyowa Kirin)

Resumen

Burosumab es un novedoso anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG₁ que se une y neutraliza específicamente al factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF-23) soluble secretado en exceso e inhibe su actividad biológica mediada por su unión al complejo receptor específico (FGF-23-R₁) en la superficie celular, de modo que se normaliza –aumenta– la producción de proteínas relacionadas con la reabsorción de fosfato a nivel del túbulo renal y la concentración sérica de 1,25-dihidroxi-vitamina D. Así, el fármaco restaura parcialmente los niveles de fosfato y minimiza las consecuencias clínicas de la hipofosfatemia motivada por mutaciones en el gen *PHEX* (que codifica para una endopeptidasa metabolizadora del FGF-23). En base a ello, el medicamento, designado como **huérfano**, ha sido autorizado para el tratamiento por vía subcutánea de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (HLX) –considerada una enfermedad rara– con signos radiográficos de enfermedad ósea en niños de 1 año y mayores y adolescentes con el esqueleto en crecimiento.

En el estudio pivotal de fase 2, abierto y no controlado, de búsqueda de dosis en pacientes de entre 5 y 12 años, el tratamiento con burosumab redujo globalmente en un 50% la puntuación de la escala de severidad del raquitismo (RSS) a la semana 40 (cambio de -0,9 puntos; $p < 0,0001$). La eficacia se mantenía constante a la semana 64 y fue más favorable para el régimen de una dosis cada 2 semanas; específicamente, hubo un mayor beneficio en el subgrupo de pacientes con enfermedad más grave, en los que el cambio fue de -1,49 puntos. La comparación de estos datos con una cohorte histórica sugirió una mayor reducción de la gravedad del raquitismo con burosumab frente al tratamiento convencional con fosfato oral y calcitriol (38% vs 12%). Un posterior estudio confirmatorio de fase 3, aleatorizado y abierto, comparó la pauta quincenal de burosumab frente al tratamiento convencional en pacientes de 1 a 12 años. Arrojó resultados favorables al fármaco para la apariencia del raquitismo (escala RGI-C), que a la semana 40 alcanzó un cambio respecto al estado basal de +1,92 puntos (vs. +0,79 en el grupo con-

Fernández Moriano C. Burosumab (Crysvita®) en hipofosfatemia ligada al cromosoma X. *Panorama Actual Med.* 2021; 45(442): 340-346

trol); en la escala RSS, la diferencia para el tratamiento con burosumab también fue estadísticamente significativa (-1,34 puntos entre grupos; $p < 0,0001$), con una reducción del 64% respecto a la puntuación basal (vs. -23% en el grupo control). Esa tendencia se mantenía hasta la semana 64 y era consistente en todos los subgrupos de pacientes analizados.

Por otro lado, su perfil toxicológico se considera aceptable (las interrupciones del tratamiento por eventos adversos son muy escasas), con una tolerabilidad similar a placebo. Entre los eventos adversos notificados durante el tratamiento con burosumab destacan, por su frecuencia, reacciones en la zona de inyección (autolimitadas), tos, cefalea, pirexia, dolor en las extremidades, vómitos, absceso dental, disminución de la vitamina D y diarrea; algunos de ellos (por ejemplo, vómitos, tos y cefalea) son más frecuentes que con el tratamiento convencional. Es preciso subrayar que las fases de extensión de los citados estudios clínicos han revelado un mantenimiento de los efectos beneficiosos de burosumab, sin identificarse aspectos de seguridad nuevos o inesperados, durante periodos entre 3 y 4 años. Todo apunta a que el perfil beneficio-riesgo de burosumab se mantiene favorable a largo plazo.

En resumen, se trata del primer fármaco autorizado en Europa para el tratamiento de la HLX, una indicación para la que no había un tratamiento específico: incorpora un mecanismo de acción novedoso que interfiere con la fisiopatogenia de la enfermedad, por lo que supone una innovación farmacológica importante. También en términos de adherencia (pauta cada dos semanas) incorpora una ventaja respecto al tratamiento habitual (dosificación diaria). Se debe mencionar, no obstante, que en ninguno de los estudios se permitió la terapia convencional de forma concomitante. Además, dado que los pacientes habían sido tratados previamente durante largos periodos de tiempo con la combinación de fosfato oral y vitamina D, no parece apropiado aún plantear su uso en primera línea. Por último, se desconoce el efecto que burosumab pudiera tener sobre la progresión de la enfermedad.

Aspectos fisiopatológicos

La **hipofosfatemia ligada al cromosoma X** (HLX) –también conocida por su principal manifestación clínica como **raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X**– es una enfermedad genética rara y crónica, que tienen una prevalencia aproximada de 1 caso por 20.000 habitantes y una incidencia de 4,8 nuevos casos por cada 100.000 nacidos vivos (otros autores hablan de una incidencia estimada de 1 caso nuevo/200.000 nacidos). No obstante, es la forma más frecuente de raquitismo hereditario, con una herencia dominante, representando en torno al 80% de los casos de hipofosfatemia familiar (Velásquez-Jones *et al.*, 2013).

Los pacientes con HLX presentan **mutaciones inactivadoras en el gen PHEX** (del inglés *Phosphate regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X chromosome*) que alteran el sistema de control sensible al potasio. Este gen, que se expresa en osteocitos fundamentalmente, codifica para una endopeptidasa cuyo sustrato es el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF-23), el cual, a su vez, ejerce una acción inhibitoria que disminuye la producción de proteínas relacionadas con la reabsorción de fosfato a nivel renal (específicamente, a través del cotransportador Na/P en el túbulo proximal); el FGF-23 también reduce la producción de 1,25-dihidroxi-vitamina D.

La consecuencia final de las mutaciones en PHEX es que **los niveles de FGF-23 se mantienen elevados** y, por tanto, se reduce la reabsorción de fósforo a nivel renal: se produce una eliminación excesiva crónica de fosfato por orina, que provoca hipofosfatemia (el rango normal de fósforo sérico es de 3,2-6,1 mg/dl) y afecta a la correcta mineralización ósea, aunque también puede alterar otros tejidos, como el muscular. Aunque los niveles séricos de fosfato están reducidos de forma similar tanto en hombres como en mujeres, el grado de afectación ósea es significativamente menos severo en mujeres heterocigotas.

Desde el punto de vista de las determinaciones bioquímicas, la hipofosfatemia se acompaña de valores normales de calcio sérico, valores normales o elevados de hormona paratiroidea, actividad de fosfatasa alcalina elevada y valores de calcitriol plasmático normal o ligeramente reducidos.

Todos los varones hemizigotos se ven clínicamente afectados, por presentar solo una única copia del gen (solo tienen un cromosoma X). No obstante, las manifestaciones clínicas del trastorno pueden variar ampliamente, incluso entre los miembros afectados en una misma familia, y, por ejemplo, los individuos con una enfermedad más leve pueden tener hipofosfatemia sin ningún otro signo o síntoma. En la infancia, la principal consecuencia de la HLX es el retraso en el crecimiento con talla baja y raquitismo, de aparición desde el nacimiento, y deformidades esqueléticas de las extremidades inferiores y anomalías intestinales. En la edad adulta, la enfermedad se asocia con osteomalacia y deformación de los huesos, dolor y rigidez musculoesquelética y abscesos dentales. En general, los niños afectados pueden verse notablemente limitados en sus actividades de la vida diaria, sufriendo estigmatización social, con dolor permanente en sus huesos que afecta en gran medida a la calidad de vida.

El **tratamiento** de la patología tiene como objetivo general mejorar el ritmo de crecimiento de los niños afectados y resolver las alteraciones en el esqueleto, lo que resulta más importante que solo corregir los niveles séricos de fósforo. De igual modo, se debe monitorizar al paciente ante la posible aparición de complicaciones que requieran tratamiento, tales como hiperparatiroidismo (secundario o terciario), nefrocalcinosis, hipercalcemia o hipercalcemia.

Actualmente no hay ninguna terapia autorizada o disponible que específicamente aborde la fisiopatología de

la hipofosfatemia en HLX. La práctica totalidad de los niños afectados por HLX reciben terapia convencional que consiste en múltiples dosis orales de **fosfato** y análogos activos de vitamina D (**calcitriol**); el dolor osteomuscular muchas veces hace necesario el uso de fármacos analgésicos y, para corregir las alteraciones esqueléticas, a menudo se recurre a la cirugía, que suele reservarse para los casos de arqueamiento grave, la torsión tibial o las fracturas patológicas (Sharkey *et al.*, 2015).

El tratamiento con fosfato durante el crecimiento, que requiere individualización de la pauta posológica (para minimizar el riesgo de efectos adversos como dolor abdominal y diarrea), corrige parcialmente las deformaciones en piernas, reduce el número de cirugías necesarias y mejora la estatura. No obstante, dado que induce un aumento transitorio de la concentración plasmática de fosfato, esto podría exacerbar la excreción urinaria del mismo, aumentando el riesgo y la progresión de la nefrocalcinosis (trastorno renal por un exceso de calcio depositado en los riñones, que acontece en el 50-100% de los pacientes tratados, incluso en adolescentes que reciben terapia oral durante menos tiempo). Además, reduce los niveles plasmáticos de calcio y calcitriol, lo cual se asocia con un riesgo de aparición de hiperparatiroidismo secundario, que puede agravar la enfermedad ósea y aumentar la excreción renal de fosfato. Precisamente, el uso de calcitriol exógeno es necesario para aumentar la absorción intestinal de calcio (y en menor medida, la de fosfato), en un esfuerzo para prevenir el hiperparatiroidismo secundario; también actúa suprimiendo la liberación de hormona paratiroidea.

La evidencia disponible sobre el beneficio clínico que aporta esta terapia es limitada, y la adherencia terapéutica se revela como un factor fundamental. No hay consenso sobre el tratamiento más óptimo para los pacientes adultos (por

dudas sobre cuestiones de seguridad y falta de datos clínicos de eficacia).

De ello se deduce que la disponibilidad de nuevos fármacos es prioritaria para

mejorar el abordaje terapéutico de esta patología (EMA, 2017).

Acción y mecanismo

Burosumab es un novedoso anticuerpo monoclonal que se une y neutraliza específicamente al FGF-23 soluble secretado en exceso e inhibe su actividad biológica mediada por su unión al complejo receptor específico (FGF-23-R₁) en la superficie celular, de modo que se normaliza –aumenta– la producción de proteínas relacionadas con la reabsorción de fosfato a nivel del túbulo renal y la concentración sérica de 1,25-dihidroxi-vitamina D. Así, restaura parcialmente los niveles de fosfato y minimiza las consecuencias clínicas de la hipofosfatemia. En

base a ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento por vía subcutánea 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.

En estudios *in vitro* de competitividad el fármaco mostró una afinidad de unión ($K_D \sim 10^{-11}$ M) similar para el FGF-23 de humano, de conejo y de primates; en cambio, no se unió a la proteína de rata, ratón o perro. A partir de los estudios pre-clínicos se

ha postulado que burosumab se une al dominio N-terminal de unión al receptor de FGF-23, mientras que es el extremo C-terminal de esa proteína el que se une a Klotho (enzima específica que activa al FGF-23 y está involucrada en diversos procesos bioquímicos relacionados con el envejecimiento o la sensibilidad a la insulina, entre otros). En conejos y en monos, se probó que el fármaco aumenta los niveles de fosfato sérico, potenciando su reabsorción tubular y de 1,25-OH-vitamina D, y reduciendo los de fosfato urinario y la calcemia (EMA, 2017).

Aspectos moleculares

Burosumab es una inmunoglobulina de tipo IgG₁ producida por la tecnología del ADN recombinante en células de mamífero de la línea celular CHO (de ovario de hámster chino). Tiene un peso molecular aproximado de 147 kDa y está compuesta por dos cadenas pesadas tipo γ_1 y dos cadenas ligeras tipo κ . Las dos cadenas pesadas se unen entre sí por dos puentes covalentes disulfuro mientras que las cadenas ligeras se unen a las pesadas mediante un único

puente disulfuro, o sea, el fármaco presenta las características típicas de una IgG₁ humana. Cada una de las cadenas pesadas contiene un sitio de N-oligosacárido en posición N297.

Adicionalmente, la molécula presenta regiones determinantes de la complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés) humanas, derivadas del FGF-23 murino anti-humano, de modo que cada CDR es la región que se une al

exceso de FGF-23 secretado en los fluidos biológicos. También contiene regiones constantes (Fc) derivadas de IgG₁ humana que prolongan su vida media en circulación a través de su unión al receptor neonatal Fc (FcRn), con una estructura similar a las moléculas del CMH de clase I y que se expresa en diversos órganos (por ejemplo, en células presentadoras de antígeno, en células epiteliales de riñón, etc.).

Eficacia y seguridad clínicas

La autorización condicional de burosumab se basó en los resultados de dos estudios principales de fase 2 (CL201, considerado como pivotal, y CL205, aún en marcha), que contrastaron

adecuadamente su eficacia y seguridad por vía subcutánea a la dosis autorizada (0,8 mg/kg/2 semanas, hasta un máximo de 90 mg). El primero de ellos, el **ensayo CL201**, fue un estudio

aleatorizado, abierto y no controlado, de búsqueda de dosis en un total de 52 pacientes pediátricos con HLX¹ y placa epifisaria abierta, que presentaron una media de edad de 8,5 años (rango 5 a

1 El diagnóstico de HLX se podía haber realizado mediante confirmación de mutación PHEX, presencia de familiar directo con transmisión hereditaria ligada al cromosoma X o un valor de FGF-23 sérico >30 pg/mL. Además, se valoraron hallazgos bioquímicos relacionados con HLX (fósforo sérico ≤ 2,8 mg/dL y niveles normales de creatinina sérica), altura inferior al percentil 50 por edad y sexo, o evidencia radiográfica de patología ósea activa (raquitismo en muñecas, rodillas y/o arco femoral/tibial, o puntuación RSS en rodilla ≥ 1,5 puntos).

12 años); el 46% eran varones, el 65% tenía familiares con HLX (principalmente, la madre) y el 87% presentaban mutaciones en el gen PHEX. Fueron asignados al azar en dos cohortes a recibir tratamiento con una dosis variable de burosumab cada 2 semanas (N= 26; dosis iniciales de 0,1-0,3 mg/kg) o cada 4 semanas (N= 26; dosis iniciales de 0,2-0,6 mg/kg) durante 64 semanas, con ajustes posológicos según niveles de fósforo (debía de estar entre 3,5-5,02 mg/dl en ayunas) cada 4 semanas hasta la semana 40.

Casi todos los pacientes tenían signos radiográficos de raquitismo al inicio, y habían recibido previamente tratamiento con fosfato oral y análogos de la vitamina D durante una media de 7 años (94%), que debía suspenderse al menos 2 semanas antes del inicio. El tratamiento en los 7 días previos con calcimiméticos, hidróxido de aluminio, corticoides y tiazidas, o en los 6 meses previos con bisfosfonatos eran criterios de exclusión. La variable principal de eficacia fue el cambio (reducción) en la semana 40 respecto a la situación basal de la puntuación global en la gravedad del raquitismo según la *escala de severidad del raquitismo* (RSS²), utilizando una escala predefinida que analizaba anomalías específicas en muñecas y rodillas. Entre las variables secundarias se consideraron los cambios en la apariencia radiográfica del raquitismo y arqueamiento por las puntuaciones del *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C)³ de rodilla, muñeca y pierna.

Los resultados (Carpenter *et al.*, 2018) revelaron que, a la semana 40, el tratamiento cada 2 semanas reducía en -1,06 puntos la puntuación total de RSS respecto al valor basal medio de 1,92 puntos ($p < 0,0001$), mientras que en el otro grupo de pacientes el

tratamiento cada 4 semanas la reducía en -0,73 puntos desde el valor basal de 1,67 puntos ($p < 0,0001$). Esas reducciones a la semana 64 eran de -1,00 puntos en el grupo de tratamiento cada 2 semanas y de -0,84 puntos en el de tratamiento cada 4 semanas, alcanzando significación estadística ($p < 0,0001$) en ambos casos. La eficacia del fármaco con el tratamiento cada 2 semanas se mostró superior en el subgrupo de pacientes con enfermedad más grave al inicio (RSS $\geq 1,5$ puntos), en los que el cambio fue de -1,49 puntos a la semana 40 y de -1,44 puntos a la semana 64, frente a una variación de +0,22 y +0,06 puntos, respectivamente, en aquellos con patología más leve.

En cuanto a las variables secundarias, los cambios a la semana 40 y 64 en la puntuación global de RGI-C fueron de +1,66 y +1,56 puntos, respectivamente, en el grupo de pacientes tratados cada 2 semanas, y de +1,47 y +1,58 puntos en el grupo de tratamiento cada 4 semanas; en todos los casos, la diferencia respecto al estado basal fue estadísticamente significativa. Se produjo, de manera global, un aumento en la velocidad de crecimiento entre el dato basal (media de 5,4 cm/año) y la evaluación a la semana 64 (5,91 cm/año). Adicionalmente, burosumab aumentó la concentración sérica de fosfato de forma notable: en el grupo tratamiento cada 2 semanas, creció de una media basal de 2,38 mg/dl a 3,3 mg/dl en la semana 40 y se mantuvo estable hasta la semana 64. En cambio, redujo en un 20% la actividad total de la fosfatasa alcalina en suero, desde 459 U/l basal hasta 369 U/l en la semana 64.

Por otro lado, el **ensayo CL205** fue un estudio abierto que evaluó un tratamiento con burosumab (0,8 mg/kg, con posibles ajustes según niveles de fósforo sérico) cada 2 semanas durante

64 semanas en 13 pacientes pediátricos con diagnóstico de HLX⁴ que tenían signos radiográficos de raquitismo en la visita basal. La media de edad de los pacientes era de 2,9 años (rango 1-4), el 69% fueron varones, y casi todos ellos (12/13) habían recibido fosfato oral y análogos de la vitamina D durante una media de 16,7 meses; dicho tratamiento se suspendió 2-6 semanas antes del inicio.

Los resultados farmacodinámicos a la semana 40 (Whyte *et al.*, 2019) revelaron que el fármaco indujo un aumento significativo de los niveles séricos de fosfato en ayunas (variable primaria de eficacia), desde una media basal de 2,51 mg/dl -con todos los pacientes por debajo del límite inferior de normalidad- hasta 3,47 mg/dl, en el rango de normalidad. Además, es preciso destacar que los pacientes mostraron a la semana 40 mejoras reseñables en la apariencia radiográfica del raquitismo y arqueamiento: todos los pacientes se definieron como respondedores según la escala RGI-C (respuestas ≥ 2 puntos), con una puntuación media de 2,33 puntos. El cambio en la gravedad del raquitismo según la escala RSS también fue significativo en 11 pacientes, alcanzando una puntuación media de 1,19 puntos desde una puntuación basal de 2,92 (cambio de -1,73 puntos; $p < 0,0001$).

Posteriormente, se han conocido los que son los resultados clínicos que aportan la evidencia más sólida del fármaco en población pediátrica: los derivados de un estudio aleatorizado de fase 3 (**CL301**), abierto (cegado para los radiólogos), multinacional y multicéntrico (16 centros de 7 países), y controlado para evaluar la eficacia y seguridad de burosumab frente al tratamiento convencional activo en 61 niños diagnosticados de HLX, definida

2 La **escala RSS** es un método de puntuación radiográfica basado en el grado de deshilachamiento metafisario, la concavidad y la proporción de la placa de crecimiento afectada, que permite evaluar la gravedad del raquitismo. Así, los pacientes que presentan una puntuación basal de RSS $\geq 1,5$ puntos son considerados de gravedad alta; por debajo de 1,5 puntos, la enfermedad se considera leve.

3 La **RGI-C** es una escala de puntuación relativa que 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 (empeoramiento grave del raquitismo) y +3 (curación completa del raquitismo).

4 El 85% (11/13) presentaron mutaciones patogénicas en el gen PHEX, 1 paciente presentó una variante del gen considerada patogénica y 1 paciente presentó una variante de significado incierto, todos ellos considerados consistentes con el diagnóstico de HLX.

por evidencia clínica de hipofosfatemia ($< 3 \text{ mg/dl}$), evidencia radiográfica de raquitismo ($\text{RSS} \geq 2$ puntos) y mutación en gen *PHEX*. Su media de edad fue de 6,3 años (rango 1-12 años), el 56% eran niñas, y todos debían tener placa epifisaria abierta y haber recibido tratamiento convencional durante ≥ 6 meses consecutivos. El tratamiento con burosumab cada 2 semanas ($0,8 \text{ mg/kg}$, ajustable hasta un máximo de $1,2 \text{ mg/kg}$) se comparó con el tratamiento con dosis diarias múltiples de fosfato oral y vitamina D activa. Todos los pacientes completaron al menos 64 semanas del tratamiento asignado.

Se observó una mayor curación del raquitismo tras el tratamiento con burosumab ($N=29$) en comparación con el control activo ($N=32$). De hecho, los resultados (Imel *et al.*, 2019) revelan que el cambio medio respecto al estado basal en la gravedad del raquitismo en la semana 40 según la escala RGI-C (variable primaria) fue de $+1,92$ puntos en el grupo de burosumab y de $+0,79$ en el grupo control, lo que supone una diferencia de $+1,14$ puntos a favor del nuevo fármaco ($\text{IC}_{95\%} 0,83-1,45$; $p < 0,0001$). Esos resultados se mantuvieron a la semana 64, cuando la diferencia fue de $+1,02$ puntos entre grupos ($2,06$ con burosumab vs. $1,04$ con el control; $p < 0,0001$) y fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes analizados, con independencia del valor de RSS, edad o región geográfica.

Los resultados de la escala RSS (variable secundaria predefinida, anali-

zó anomalías en muñecas y rodillas) también indican una menor gravedad del raquitismo con el tratamiento con burosumab, partiendo de una situación basal similar en ambos grupos. Así, se verificó una reducción de $-2,08$ puntos en el grupo de burosumab (un 64%) frente $-0,72$ puntos en el grupo control (un 23%), lo que suponía una diferencia estadísticamente significativa de $-1,34$ puntos ($p < 0,0001$); esa tendencia se mantenía también a la semana 64. Entre otras variables secundarias, destaca la significación estadística alcanzada a favor de burosumab en la deformidad de la extremidad inferior según la escala RGI-C, en los niveles de fosfatasa alcalina sérica o en la altura.

Finalmente, la **seguridad** del fármaco en la indicación se caracterizó en base a los datos de 6 estudios con pacientes pediátricos y adultos, con una exposición de al menos 24 semanas (mayoritariamente entre 40 y 64 semanas). Todos los pacientes –con independencia de la edad– comunicaron eventos adversos, si bien la gran mayoría fueron leves-moderados en severidad (grado ≤ 2) y autolimitados. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en pacientes pediátricos fueron: reacciones en la zona de inyección (56%, resueltas espontáneamente en unos 3 días), tos (56%), cefalea (50%), pirexia (43%), dolor en las extremidades (40%), vómitos (39%), absceso dental (35%), disminución de la vitamina D (32%), diarrea (25%) o erupción (24%), náuseas (15%), estre-

ñimiento (11%), caries dental (11%) y mialgia (11%). Tanto en adultos como en niños fueron frecuentes los efectos adversos relacionados con síntomas musculoesqueléticos (dolor en extremidades, artralgia y mialgia), siendo difícil establecer su relación con el fármaco o la patología.

Cabe destacar que los dos estudios pediátricos principales con el fármaco fueron abiertos, no pudiendo realizarse comparaciones con pacientes no tratados. En el estudio de fase 3 la proporción de eventos adversos fue mayor con burosumab que en el brazo control (59% vs. 22%), sobre todo en la incidencia de tos (52% vs. 19%), vómitos (41% vs. 25%), caries (31% vs. 6%), cefalea (34% vs. 19%), fiebre (55% vs 19%), artralgia (45% vs 31%) y absceso dental (28% vs 9%). En un estudio controlado por placebo en adultos, la incidencia de eventos adversos con burosumab fue similar a la descrita para placebo (94% vs. 92%), siendo la mayor diferencia observable en los asociados con el sistema nervioso (cefalea, mareo y síndrome de piernas cansadas). Se comunicaron 11 eventos adversos graves en pacientes adultos ($N=99$), pero ninguno se consideró relacionado con el fármaco de estudio. Así, la tasa de discontinuación del tratamiento por eventos adversos es nula en niños y muy baja en adultos (un solo paciente). En relación con su inmunogenicidad, la exposición a burosumab no pareció aumentar los anticuerpos anti-fármaco, ni se observó pérdida de eficacia.

Aspectos innovadores

Burosumab es un novedoso anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG_1 que se une y neutraliza específicamente al FGF-23 soluble secretado en exceso e inhibe su actividad biológica mediada por su unión al complejo receptor específico (FGF-23-R_1) en la superficie celular, de modo que se normaliza –aumenta– la producción de proteínas re-

lacionadas con la reabsorción de fosfato a nivel del túbulo renal y la concentración sérica de 1,25-dihidroxi-vitamina D. Así, el fármaco restaura parcialmente los niveles de fosfato y minimiza las consecuencias clínicas de la hipofosfatemia motivada por mutaciones en el gen *PHEX* (que codifica para una endopeptidasa metabolizadora del

FGF-23). En base a ello, el medicamento, designado como **huérfano**, ha sido autorizado para el tratamiento por vía subcutánea de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (HLX) –considerada enfermedad rara– con signos radiográficos de enfermedad ósea en niños de 1 año y mayores y adolescentes con el esqueleto en crecimiento.

La inicial autorización condicional de comercialización derivó de los resultados de dos estudios de fase 2, aleatorizados, abiertos y no controlados. En el considerado como pivotal, se evaluó la farmacodinamia y seguridad del fármaco en 52 pacientes de entre 5 y 12 años, y se observó que un tratamiento con burosumab (en 2 grupos de pacientes, con pauta de una administración cada 2 y cada 4 semanas) redujo globalmente en un 50% la puntuación de la escala de severidad del raquitismo (RSS) a la semana 40, pasando de una media de 1,80 puntos basales a 0,90 (cambio de -0,9 puntos; $p < 0,0001$). Los datos de eficacia, que se mantenían similares a la semana 64, fueron más favorables para el régimen de 2 semanas y, específicamente, hubo un mayor beneficio en el subgrupo de pacientes con enfermedad más grave ($RSS \geq 1,5$ puntos), en los que el cambio fue de -1,49 puntos a la semana 40. Para contextualizar esos resultados, se compararon con los de una cohorte histórica (estudio de soporte retrospectivo y observacional) y se puso de manifiesto una mayor reducción de la gravedad del raquitismo según la escala RSS en los pacientes que recibieron burosumab en el estudio pivotal en comparación con los que recibieron tratamiento convencional (fosfato oral y calcitriol) en el estudio de soporte (38% vs 12%).

Los resultados de un segundo estudio de fase 2 reforzaron los del pivotal. En 13 pacientes con HLX de entre 1 y 4 años, un tratamiento cada 2 semanas con burosumab indujo un aumento significativo de los niveles séricos de fosfato en ayunas hasta una media de 3,5 mg/dl, dentro el rango de normalidad, con mejoras notables a la semana 40 en la apariencia radiográfica del raquitismo y arqueamiento: todos los pacientes fueron respondedores según la escala RGI-C (respuestas ≥ 2 puntos), y el cambio medio en la escala RSS fue de -1,73 puntos.

De modo interesante, un posterior estudio confirmatorio de fase 3, aleatorizado y abierto, aportó la evidencia más robusta al comparar la pauta quincenal de burosumab frente al tratamiento convencional (fosfato oral y vitamina D activa) en pacientes de 1 a 12 años. Arrojó resultados favorables a burosumab para la variable principal de apariencia del raquitismo (RGI-C), que a la semana 40 alcanzó un cambio respecto al estado basal de +1,92 puntos (vs. +0,79 en el grupo control); en la escala RSS, la diferencia para el tratamiento con burosumab también fue estadísticamente significativa, con una reducción del 64% respecto a la puntuación basal, frente a la reducción del 23% con el tratamiento convencional (diferencia de -1,34 puntos entre grupos; $p < 0,0001$). Esa tendencia se mantenía hasta la semana 64 y fue consistente en todos los subgrupos de pacientes analizados.

En el conjunto de las investigaciones clínicas se observó una mejora en las variables secundarias relacionadas con el crecimiento (velocidad y altura), habilidad para andar y discapacidad funcional y dolor con el tratamiento con burosumab. No obstante, por el diseño de los estudios (abierto y falta de comparador directo en dos de ellos) y el empleo de métodos de puntuación radiográfica como variable principal, resulta difícil de interpretar la magnitud del beneficio y la relevancia clínica del mismo.

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil toxicológico del fármaco se considera aceptable (las interrupciones del tratamiento por eventos adversos son muy escasas), con una tolerabilidad similar a placebo. Entre los eventos adversos notificados durante el tratamiento con burosumab destacan por su frecuencia las reacciones en la zona de inyección (auto-limitadas), tos, cefalea, pirexia, dolor en las extremidades, vómitos, absceso dental, disminución de la vitamina D

y diarrea, algunos de los cuales (por ejemplo, vómitos, tos y cefalea) son más frecuentes que con el tratamiento convencional. Aún hay ciertas incertidumbres sobre la inmunogenicidad del fármaco, la posibilidad de mineralización ectópica por hipofosfatemia o de hiperparatiroidismo 2º, o sobre los riesgos asociados a la elevación crónica de niveles de FGF-23 (que podría asociarse con carcinogénesis y mortalidad cardiovascular), que aún deben dilucidarse.

Es preciso subrayar que los resultados de eficacia a largo plazo en las fases de extensión de los citados estudios clínicos han demostrado un mantenimiento de los efectos beneficiosos de burosumab, sin identificarse aspectos de seguridad nuevos o inesperados, durante periodos entre las 160 y las 214 semanas (entre 3 y 4 años). Así, todo apunta a que el perfil beneficio-riesgo de burosumab se mantiene favorable en tratamientos prolongados (EMA, 2020a; EMA, 2020b).

En resumen, se trata del primer fármaco autorizado en Europa para el tratamiento de la HLX, una indicación para la que no había un tratamiento específico: incorpora un mecanismo de acción novedoso que interfiere con la fisiopatogenia de la enfermedad, por lo que supone una innovación farmacológica importante. También en términos de adherencia (pauta cada dos semanas) aporta una ventaja respecto al tratamiento habitual (dosificación diaria). Se debe mencionar, no obstante, que en ninguno de los estudios se permitió la terapia convencional de forma concomitante. Además, dado que los pacientes habían sido tratados previamente durante largos periodos de tiempo con la combinación de fosfato oral y vitamina D, no parece apropiado aún plantear su uso en primera línea (AEMPS, 2021). Por último, se desconoce el efecto que burosumab pueda tener sobre la progresión de la enfermedad.

Valoración

Burosumab

▼Crysvita® (Kyowa Kirin)

Grupo Terapéutico (ATC): M05BX05. Otros agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización.

Indicaciones autorizadas: 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.

INNOVACIÓN IMPORTANTE (***)

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica Crysvita® (burosumab). 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171262001/FT_1171262001.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Burosumab (Crysvita®) en el tratamiento del raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. IPT, 3/2021, V1. 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_3-2021-Crysvita.pdf?x90995.

Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(21): 1987-98. DOI: 10.1056/NEJMoa1714641.

European Medicines Agency (EMA). Crysvita®. European Public Assessment Report (EPAR). 2017. EMA/148319/2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/crysvita-epar-public-assessment-report_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Crysvita®. European Public Assessment Report (EPAR) - Variation. 2020a. EMA/423776/2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crysvita-h-c-4275-ii-010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

tion-report/crysvita-h-c-4275-ii-010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Crysvita®. European Public Assessment Report (EPAR) - Variation. 2020b. EMA/566591/2020 Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crysvita-h-c-4275-p46-007-epar-assessment-report_en.pdf.

Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10189): 2416-27. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30654-3.

Sharkey MS, Grunseich K, Carpenter TO. Contemporary Medical and Surgical Management of X-linked Hypophosphatemic Rickets. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015; 23(7): 433-42.

Velásquez-Jones L, Medeiros-Domingo M. Raquitismos hipofosfatémicos hereditarios. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2013; 70(6): 421-31.

Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, Mao M, Skrinar A, San Martin J et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(3): 189-199. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30338-3.

PROGRAMA FORMATIVO 2021

Nueva actividad formativa

Online

¡Inscríbete!
Portalfarma.com

Microformación

Oído

en Farmacia Comunitaria

2ª Edición

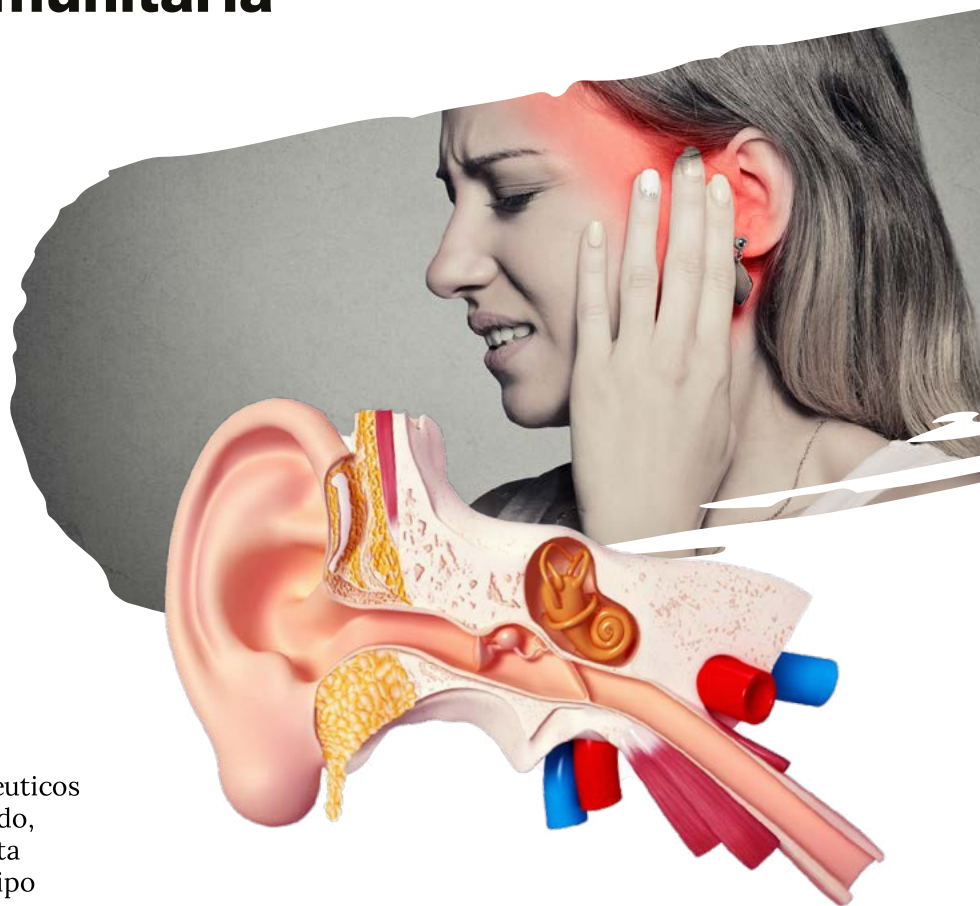
Del 24 may al 28 jun 2021

Plazo de inscripción:
hasta el 17 de may 2021

3ª Edición

Del 20 sep al 25 oct 2021

Plazo de inscripción:
hasta el 13 de sep 2021



OBJETIVO

Actualizar la formación de los farmacéuticos sobre los problemas que afectan al oído, para que puedan dar la mejor respuesta a los pacientes que acuden con este tipo de problemas.

PROGRAMA⁽¹⁾

Capítulo 1

Oído externo, ¿qué saber?

- Anatomía del oído externo.
- Alteraciones de la piel.
- Obstrucción del oído.
- Perforación del lóbulo de la oreja.
- Vídeo formativo: Higiene del oído.

Capítulo 2

Oído medio: conceptos básicos

- Anatomía del oído medio.
- Otitis.
- Vértigos y acúfenos.
- Urgencias óticas.
- Ayudas audiológicas.
- Vídeo formativo: Instilación de gotas óticas.

Duración de la actividad formativa: 10 horas.

Cuota de inscripción: gratuito para colegiados.



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

⁽¹⁾El Programa es preliminar y puede estar sujeto a pequeños cambios.