

INFORMACION PARA PRESCRIBIR

CRYSVITA® (burosumab) 10mg/mL, 20mg/mL, 30mg/mL, Solución Inyectable

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Hipofosfatemia ligada a X

CRYSVITA está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 6 meses de edad o más.

1.2 Osteomalacia inducida por Tumor

CRYSVITA está indicado para el tratamiento de hipofosfatemia relacionada a FGF23 en osteomalacia inducida por tumor (Tumor-induced osteomalacia, TIO) asociada con tumores mesenquimales fosfaturicos que no pueden ser resecados o tratados de forma localizada en pacientes adultos y pediátricos de 2 años y mayores.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Consideraciones importantes de dosis y administración

Interrumpa el fosfato oral y los análogos activos de la vitamina D (ej. Calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol, calcifediol) 1 semana antes del inicio del tratamiento [*consulte Contraindicaciones (4)*].

La concentración de fósforo sérico en ayunas debe ser inferior al rango de referencia para la edad antes del inicio del tratamiento [*consulte Contraindicaciones (4)*].

CRYSVITA es administrado por inyección subcutánea y debe ser administrado por un proveedor de salud.

El máximo volumen de CRYSVITA por inyección es 1,5 mL. Si múltiples inyecciones se requieren, administrar en diferentes lugares de inyección.

2.2 Pacientes pediátricos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (6 meses a menores de 18 años de edad)

Para pacientes con peso menor a 10kg, el régimen posológico de inicio recomendado es de 1 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 1 mg más cercanos administrados cada dos semanas.

Para pacientes con peso de 10kg o más, el régimen posológico de inicio recomendado es de 0.8 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada dos semanas. La dosis inicial mínima es de 10 mg hasta una dosis máxima de 90 mg.

Después del inicio del tratamiento con CRYSVITA, mida el fósforo sérico en ayunas cada 4 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico es superior al límite inferior del rango de referencia para la edad, continúe el tratamiento con la misma dosis. Siga el cronograma de ajuste de la dosis que se muestra a continuación para mantener el fósforo sérico dentro del rango de referencia para la edad.

Ajuste de la dosis

Reevalúe el nivel de fósforo sérico en ayunas 4 semanas después del ajuste de la dosis.

No ajuste la dosis de CRYSVITA más de una vez cada 4 semanas.

Aumento de la dosis:

Para pacientes con peso menor a 10kg, si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar hasta 1,5 mg/kg, redondeado al 1 mg más cercano, administrados cada dos semanas. Si incrementos adicionales son requeridos, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de dosis de 2 mg/kg, redondeado al 1 mg más cercano, administrados cada dos semanas.

Para pacientes con peso de 10kg o más, si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar en forma escalonada hasta aproximadamente 2 mg/kg, administrados cada dos semanas (dosis máxima de 90 mg) según el cronograma de administración que se muestra en la [Tabla 1](#).

Tabla 1: Cronograma de dosis pediátrica para el aumento escalonado de la dosis en pacientes con XLH que pesan 10kg o más

Peso corporal (kg)	Dosis inicial (mg)	Primer aumento de la dosis (mg)	Segundo aumento de la dosis (mg)
10 - 14	10	15	20
15 - 18	10	20	30
19 - 31	20	30	40
32 - 43	30	40	60
44 - 56	40	60	80
57 - 68	50	70	90
69 - 80	60	90	90
81 - 93	70	90	90
94 - 105	80	90	90
106 o más	90	90	90

Disminución de la dosis:

Si el fósforo sérico es superior a 5 mg/dL, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar CRYSVITA. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento.

Para pacientes que pesan menos de 10kg, reinicie CRYSVITA en 0,5 mg/kg de peso corporal, redondeado al 1 mg más cercano, administrados cada dos semanas. Para pacientes con peso de 10 kg o más, reinicie CRYSVITA de acuerdo al cronograma de dosis que se muestra en [Tabla 2](#).

Tabla 2: Cronograma de dosis pediátricas para reiniciar el tratamiento en pacientes XLH con peso de 10kg o más

Dosis previa (mg)	Dosis de reinicio (mg)
10	5
15	10
20	10
30	10
40	20
50	20
60	30
70	30
80	40
90	40

Después de reducir la dosis, reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad después de reiniciar la dosis, se puede ajustar la dosis según lo descrito en *Aumento de la Dosis*.

2.3 Pacientes adultos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (18 años de edad o más)

El régimen posológico recomendado en adultos es de 1 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10 mg más cercanos hasta una dosis máxima de 90 mg administrados cada cuatro semanas.

Después del inicio del tratamiento con CRYSVITA, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente (medido 2 semanas después de la dosis) durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

Disminución de la dosis

Reevalúe el nivel de fósforo sérico en ayunas 2 semanas después del ajuste de la dosis.

No ajuste la dosis de CRYSVITA más de a una vez cada 4 semanas.

Si el fósforo sérico es superior al rango normal, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico después de 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango normal para la edad para poder reiniciar CRYSVITA. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango normal, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis inicial que se usó previamente hasta una dosis máxima de 40 mg cada 4 semanas, según el cronograma de dosis que se muestra en la [Tabla 3](#). Reevalúe el fósforo sérico 2 semanas después de cualquier cambio de dosis.

Tabla 3: Cronograma de dosis en adultos con XLH para reiniciar el tratamiento

Dosis previa (mg)	Dosis de reinicio (mg)
40	20
50	20
60	30
70	30
80 o más	40

2.4 Pacientes pediátricos con Osteomalacia inducida por Tumor (2 años a menores de 18 años de edad)

El régimen posológico de inicio recomendado para pacientes pediátricos es de 0,4 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 2 semanas, hasta una dosis máxima de 2 mg/kg que no exceda 180mg, administrados cada 2 semanas.

Después del inicio del tratamiento con CRYSVITA, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis. Siga el cronograma de ajuste de dosis a continuación para mantener el nivel de fósforo sérico dentro del rango de referencia para la edad.

Ajuste de la dosis

Reevalúe el nivel de fósforo sérico en ayunas 4 semanas después del ajuste de la dosis.

No ajuste la dosis de CRYSVITA más de una vez cada 4 semanas.

Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar de acuerdo a la Tabla 4 hasta un máximo de 2 mg/kg cada 2 semanas. La dosis máxima no debe exceder 180 mg.

Tabla 4: Cronograma de dosis pediátrica para el aumento escalonado de la dosis en pacientes con TIO que pesan 10kg o más

Peso corporal (kg)	Dosis inicial (mg)	Primer aumento de la dosis (mg)	Segundo aumento de la dosis (mg)	Tercer ^a aumento de la dosis (mg)
10 - 14	5	10	15	20
15 - 18	5	10	20	25
19 - 31	10	20	25	30
32 - 43	10	30	40	50
44 - 56	20	40	50	70
57 - 68	20	50	70	90
69 - 80	30	60	80	100
81 - 93	30	70	100	120
94 - 105	40	80	110	140
106 o más	40	90	130	160

^a La tabla muestra en aumento de dosis hasta 1.5 mg/kg. Los aumentos adicionales hasta un máximo de 2 mg/kg que no excedan de 180 mg, administrados cada 2 semanas deben ser calculados por el médico.

Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar CRYSVITA. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento en la mitad de la dosis previa administrada hasta un máximo de 180 mg cada 2 semanas para pacientes pediátricos. Después de una disminución en la dosis, reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad después del reinicio de la dosis, la dosis puede ser ajustada de acuerdo con lo descrito en la Tabla 4.

Interrupción de la dosis

Si un paciente se somete a tratamiento del tumor subyacente (es decir, extirpación quirúrgica o radioterapia), se debe interrumpir el tratamiento con CRYSVITA y reevaluar el fósforo sérico una vez finalizado el tratamiento. La dosis de CRYSVITA debe reiniciarse a la dosis inicial del paciente si el fósforo sérico permanece por debajo del límite inferior de lo normal. Siga el ajuste de dosis según la Tabla 4 para mantener el fósforo sérico dentro del rango de referencia para la edad.

2.5 Pacientes adultos con Osteomalacia inducida por Tumor (18 años de edad o más)

El régimen posológico recomendado en adultos es de 0,5 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10mg más cercanos administrados cada 4 semanas hasta un máximo de dosis de 2 mg/kg sin exceder 180 mg, administrados cada 2 semanas.

Después del inicio del tratamiento con CRYSVITA, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal,

continúe con la misma dosis. Siga el cronograma de ajuste de dosis a continuación para mantener el nivel de fósforo sérico dentro del rango de referencia para la edad.

Ajuste de la dosis

Reevalúe el nivel de fósforo sérico en ayunas 2 semanas después del ajuste de la dosis.

No ajuste la dosis de CRYSVITA más de una vez cada 4 semanas.

Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico está por debajo del rango normal, la dosis debe titularse de acuerdo con la [Tabla 5](#) hasta la dosis máxima de 2 mg/kg sin exceder los 180 mg, administrados cada 2 semanas. Para aquellos individuos que no alcanzan un fósforo sérico mayor que el límite inferior del rango normal, los médicos pueden considerar dividir la dosis total administrada cada 4 semanas y administrarla cada 2 semanas.

Tabla 5: Cronograma de dosis TIO *para titulación Aumento de dosis en adultos (18 años de edad o más)**

	Dosis inicial	Primer aumento de la dosis***	Segundo aumento de la dosis***	Tercer aumento de la dosis***	Cuarto aumento de la dosis	Quinto aumento de la dosis (dosis máxima)
Sí el fósforo sérico a las 2 semanas posteriores al ajuste de dosis está inferior al límite normal	0,5 mg/kg cada 4 semanas	Aumento a: 1 mg/kg cada 4 semanas O 0,5 mg/kg cada 2 semanas	Aumento a: 1,5 mg/kg cada 4 semanas**** O 0,75 mg/kg cada 2 semanas	Aumento a: 2 mg/kg cada 4 semanas**** O 1 mg/kg cada 2 semanas	Aumento a: 1,5 mg/kg no exceder 180 mg cada 2 semanas	Aumento a: 2 mg/kg no exceder 180 mg cada 2 semanas

*Redondeado a los 10 mg más cercanos.

** No ajuste la dosis de CRYSVITA más de una vez cada 4 semanas.

*** Para aquellos individuos que no alcanzan un fósforo sérico mayor que el límite inferior del rango normal, los médicos pueden considerar dividir la dosis total administrada cada 4 semanas y administrarla cada 2 semanas.

**** En pacientes con alto peso corporal, si el cálculo de la dosis es superior a 180 mg cada 4 semanas, pasar a una dosis dividida cada 2 semanas.

Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar CRYSVITA. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento en la mitad de la dosis de inicio, hasta un máximo de 180 mg administrados cada 2 semanas para adultos. Después de una disminución en la dosis, reevalúe el nivel de fósforo sérico 2 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad después del reinicio de la dosis, la dosis puede ser ajustada de acuerdo con lo descrito en la [Tabla 5](#).

Interrupción de dosis

Si un paciente se somete a tratamiento del tumor subyacente (es decir, extirpación quirúrgica o radioterapia), se debe interrumpir el tratamiento con CRYSVITA y reevaluar el fósforo sérico una vez finalizado el tratamiento. La dosis de CRYSVITA debe reiniciarse a la dosis inicial del paciente si el

fósforo sérico permanece por debajo del límite inferior de lo normal. Siga el ajuste de dosis según la Tabla 5 para mantener el fósforo sérico dentro del rango de referencia.

2.6 Dosis omitida

Si un paciente pierde una dosis, reanude CRYSVITA lo antes posible a la dosis prescrita. Para evitar omitir dosis, el tratamiento puede ser administrado 3 días antes o después del día de administración programado.

2.7 Suplemento de 25-hidroxi vitamina D

Controle los niveles de 25-hidroxi vitamina D. Complementar con colecalciferol o ergocalciferol para mantener los niveles de 25-hidroxi vitamina D en el rango normal para la edad. No administre análogos activos de vitamina D durante el tratamiento con CRYSVITA [*consulte Contraindicaciones (4)*].

2.8 Consideraciones generales para la administración subcutánea

Los lugares de inyección se deben rotar cada vez que se administre una inyección a un lugar anatómico diferente (parte superior de los brazos, parte superior de los muslos, nalgas o cualquier cuadrante del abdomen) de la inyección previa. No se debe inyectar en lugares donde haya lunares, cicatrices o áreas donde la piel esté sensible, presente hematomas, esté roja, dura o no esté intacta. El volumen máximo de CRYSVITA por lugar de inyección es de 1,5 mL. Si se requieren múltiples inyecciones en la dosis diaria, se deben administrar en lugares de inyección diferentes. Controle la aparición de signos de reacciones [*consulte Precauciones y Advertencias (5.3)*].

Inspeccione visualmente CRYSVITA para detectar partículas y cambio de coloración antes de la administración. CRYSVITA es una solución estéril, incolora a marrón-amarillo pálido, transparente a ligeramente opalescente, sin conservantes, para inyección subcutánea. No se debe usar si la solución presenta cambio de coloración o está turbia, o si la solución contiene partículas o sustancias extrañas.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Solución Inyectable: 10 mg/mL, 20 mg/mL o 30 mg/mL solución transparente a ligeramente opalescente e incolora a marrón-amarillo pálido en vial de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

CRYSVITA está contraindicado:

- En uso concomitante con fosfato oral y análogos activos de la vitamina D (ej. calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol, calcifediol) debido al riesgo de hiperfosfatemia [*consulte Precauciones y Advertencias (5.2) e Interacciones farmacológicas (7.1)*].
- Cuando el fósforo sérico se encuentra entre o por encima del rango normal para la edad [*consulte Precauciones y Advertencias (5.2)*].
- En pacientes con deterioro grave de la función renal o enfermedad renal terminal debido a que estas afecciones se asocian con metabolismo mineral anormal [*consulte Uso en Población Específica (8.6)*].

5 PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

5.1 Hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad (ej. Erupción, urticaria) se han reportado en pacientes con CRYSVITA. Interrumpa CRYSVITA si reacciones serias de hipersensibilidad ocurren e inicie el tratamiento médico apropiado [consulte *Reacciones Adversas (6.1)*].

5.2 Hiperfosfatemia y Riesgo de Nefrocalcinosis

Los aumentos del fósforo sérico por encima del límite superior de lo normal se pueden asociar con aumento del riesgo de nefrocalcinosis. En los pacientes que ya usan CRYSVITA, posiblemente sea necesario interrumpir y/o reducir la dosis según los niveles de fósforo sérico del paciente. Pacientes con Osteomalacia Inducida por Tumor que se someten a tratamiento del tumor subyacente deben interrumpir y ajustar la dosis para prevenir la hiperfosfatemia [consulte *Dosis y Administración (2)* y *Reacciones Adversas (6.1)*].

5.3 Reacciones en el lugar de la inyección

La administración de CRYSVITA puede producir reacciones en el lugar de la inyección. Interrumpa la administración de CRYSVITA si se producen reacciones graves en el lugar de la inyección y administre el tratamiento médico adecuado [consulte *Reacciones Adversas (6.1)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen a continuación y en otras partes del etiquetado:

- Hipersensibilidad [consulte *Precauciones y Advertencias (5.1)*]
- Hiperfosfatemia y Riesgo de Nefrocalcinosis [consulte *Precauciones y Advertencias (5.2)*]
- Reacciones en el lugar de la inyección [consulte *Precauciones y Advertencias (5.3)*]

6.1 Experiencia en los Estudios Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos posiblemente no reflejen las tasas observadas en la práctica y no se deben comparar con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Reacciones Adversas en Pacientes Pediátricos con XLH

CRYSVITA fue estudiado en tres estudios con pacientes pediátricos con XLH. El Estudio 1 es un estudio Fase 3 con pacientes con XLH de 1 a 12 años, quienes fueron distribuidos aleatoriamente al grupo de tratamiento con CRYSVITA o tratamiento con el grupo control activo de fosforo oral y vitamina D activa (CRYSVITA N = 29, Control activo N = 32). El Estudio 2 es un estudio Fase 2 abierto con pacientes con XLH de 5 a 12 años (N = 52). El Estudio 3 es un estudio Fase 2 abierto con pacientes con XLH de 1 año y menores de 5 años (N = 13). En resumen, la población de pacientes fue de 1 a 12 años (media de edad 7,0 años), 49% eran varones y 88% eran blancos.

En el Estudio 1, los pacientes distribuidos en CRYSVITA recibieron una dosis media de aproximadamente 0,90 mg/kg (rango de 0,8mg-1,2mg/kg) cada 2 semanas. Todos los pacientes en este grupo y el grupo control activo completaron las 64 semanas de tratamiento.

Reacciones adversas ocurrieron en $\geq 10\%$ de sujetos en el grupo de CRYSVITA, con mayor frecuencia que los sujetos de control activo, a través del periodo de 64 semanas de tratamiento en el Estudio 1 y se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Reacciones adversas informadas en más del 10 % o más de los pacientes pediátricos que recibieron CRYSVITA y con mayor frecuencia que el grupo control en el Estudio 1

Reacción adversa	CRYSVITA (N=29) n (%)	Active Control (N=32) n (%)
Fiebre	16 (55)	6 (19)
Reacción en el lugar de la inyección ¹	15 (52)	0 (0)
Tos	15 (52)	6 (19)
Vómito	12 (41)	8 (25)
Dolor en extremidad	11 (38)	10 (31)
Cefalea	10 (34)	6 (19)
Absceso dental	10 (34)	4 (13)
Caries dental	9 (31)	2 (6)
Diarrea	7 (24)	2 (6)
Disminución de vitamina D ²	7 (24)	1 (3)
Estreñimiento	5 (17)	0 (0)
Erupción ³	4 (14)	2 (6)
Nauseas	3 (10)	1 (3)

n = número de pacientes con un evento; N = número total de pacientes que recibieron al menos una dosis de CRYSVITA o control activo

¹ Reacciones en el lugar de la inyección incluyen: reacción en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, erupción cutánea en el lugar de la inyección, hematomas en el lugar de la inyección, decoloración en el lugar de la inyección, malestar en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, mácula en el lugar de la inyección y urticaria en el lugar de la inyección.

² Tos incluye: tos y tos productiva

³ Absceso dental incluye: absceso dental, infección dental, dolor dental

⁴ Disminución de la vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución en sangre de 25-hidroxicoalciferol, y disminución de vitamina D

⁵ Erupción incluye: erupción, erupción prurítica, erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción generalizada y erupción pustular

En el Estudio 2, 26 de los pacientes recibieron CRYSVITA a una dosis media de 1,05 mg/kg (rango 0,4 - 2,0 mg/kg) cada 2 semanas en la Semana 64; los otros 26 pacientes recibieron CRYSVITA cada 4 semanas. La duración media de la exposición en el Estudio 2 fue de 124 semanas. En el Estudio 3, los pacientes recibieron CRYSVITA a una dosis media de 0,90 mg/kg (rango 0,8-1,2 mg/kg) cada 2 semanas en la Semana 40. La duración media de la exposición en el Estudio 3 fue de 45 semanas.

Las reacciones adversas que ocurrieron en más del 10% de los pacientes tratados con CRYSVITA de los Estudios 2 y 3 se muestran en la [Tabla 7](#).

Tabla 7: Reacciones adversas informadas en más del 10 % de los pacientes pediátricos que recibieron CRYSVITA en los Estudios 2 y 3

Reacción adversa	Estudio 2 (N = 52) n (%)	Estudio 3 (N = 13) n (%)	Global (N = 65) n (%)
Cefalea	38 (73)	1 (8)	39 (60)
Reacción en el lugar de la inyección ¹	35 (67)	3 (23)	38 (59)
Vómito	25 (48)	6 (46)	31 (48)
Fiebre	23 (44)	8 (62)	31 (48)
Dolor en extremidad	24 (46)	3 (23)	27 (42)
Disminución de vitamina D ²	19 (37)	2 (15)	21 (32)

Reacción adversa	Estudio 2 (N = 52) n (%)	Estudio 3 (N = 13) n (%)	Global (N = 65) n (%)
Erupción ³	14 (27)	1 (8)	15 (23)
Odontalgia	12 (23)	2 (15)	14 (22)
Mialgia	9 (17)	1 (8)	10 (15)
Absceso dental	8 (15)	3 (23)	11 (17)
Mareos ⁴	8 (15)	0 (0)	8 (12)

n = cantidad de pacientes con un evento; N = cantidad total de pacientes que recibieron al menos una dosis de CRYSVITA

¹ Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen: reacción en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, tumefacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección, moretón en el lugar de la inyección, cambio de coloración en el lugar de la inyección, molestia en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, mácula en el lugar de la inyección y urticaria en el lugar de la inyección.

² Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

³ Erupción incluye: erupción, erupción prurítica, erupción maculopapular y erupción pustular.

⁴ Mareos incluye: mareos y mareos durante el ejercicio.

Reacciones de hipersensibilidad

En el Estudio 1 (N=29 para el brazo de CrysVita), la reacción de hipersensibilidad más frecuente es erupción (10%), erupción en el sitio de inyección (7%). En Estudios 2 y 3 (N=65) los eventos de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción (22 %), erupción en el lugar de la inyección (6%) y urticaria (5%).

Hiperfosfatemia

En estudios pediátricos, no se informaron eventos de hiperfosfatemia.

Reacciones en el lugar de la inyección (Injection Site Reactions, ISR)

En el Estudio 1 (N=29 para el brazo de CrysVita) el 52% de los pacientes tuvo una reacción local (p. ej., urticaria en el lugar de la inyección, eritema, erupción, tumefacción, moretón, dolor, prurito y hematoma) en el lugar de la inyección de CRYSVITA. En los Estudios 2 y 3 (N=65) aproximadamente el 58% de los pacientes tuvo una reacción local en el sitio de inyección de CrysVita. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron, generalmente, de gravedad leve, ocurrieron en el plazo de 1 día de administrada la inyección, duraron aproximadamente de 1 a 3 días, no requirieron tratamiento y se resolvieron en casi todos los casos.

Reacciones adversas en pacientes adultos con XLH

La seguridad de CRYSVITA en pacientes adultos con XLH se demostró en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 4) de 134 pacientes, de 20 a 63 años (edad media 41 años), de los cuales la mayoría eran blancos / caucásicos (81%) y mujeres (65%). Un total de 68 y 66 pacientes recibieron al menos una dosis de CRYSVITA o placebo, respectivamente. La dosis media de CRYSVITA fue de 0,95 mg/kg (rango 0,3 - 1,2 mg/kg) por vía subcutánea cada 4 semanas. Las reacciones adversas notificadas en más del 5% de los pacientes tratados con CRYSVITA y en 2 pacientes o más que con placebo de la porción de 24 semanas controlada con placebo del Estudio 4 se muestran en la [Tabla 8](#).

Tabla 8: Reacciones adversas que ocurrieron en más del 5 % de los pacientes adultos tratados con CRYSVITA y en al menos 2 pacientes más que con placebo del período de 24 semanas controlado con placebo en el Estudio 4

Reacción adversa	CRYSVITA (N = 68) n (%)	Placebo (N = 66) n (%)
Dolor de espalda	10 (15)	6 (9)
Cefalea ¹	9 (13)	6 (9)
Infección dental ²	9 (13)	6 (9)
Síndrome de piernas inquietas	8 (12)	5 (8)
Disminución de vitamina D ³	8 (12)	3 (5)
Mareos	7 (10)	4 (6)
Espasmo muscular	5 (7)	2 (3)
Estreñimiento	6 (9)	0 (0)
Aumento del fósforo en sangre ⁴	4 (6)	0 (0)

n = cantidad de pacientes con un evento; N = cantidad total de pacientes que recibieron al menos una dosis de CRYSVITA o placebo.

¹ Cefaleas incluye: cefalea y molestia en la cabeza.

² Infección dental incluye: absceso dental e infección dental.

³ Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicoalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

⁴ Aumento de fósforo en sangre incluye: aumento de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

El estudio controlado con placebo de 24 semanas fue seguido de un período de tratamiento abierto de 24 semanas en el que todos los pacientes recibieron CRYSVITA por vía subcutánea cada 4 semanas. No se identificaron nuevas reacciones adversas en el período de extensión abierto.

Reacciones de hipersensibilidad

En el período doble ciego del Estudio 4, aproximadamente el 6% de los pacientes en los grupos de tratamiento con CRYSVITA y placebo experimentaron un evento de hipersensibilidad. Los eventos fueron leves o moderados y no requirieron la interrupción del tratamiento.

Hiperfosfatemia

En el período doble ciego del Estudio 4, 7% de los pacientes del grupo de tratamiento con CRYSVITA experimentaron hiperfosfatemia que cumplió con los criterios especificados en el protocolo para reducción de la dosis (ya sea una única medición de fósforo sérico de más de 5,0 mg/dL o fósforo sérico de más de 4,5 mg/dL [el límite superior de lo normal] en dos ocasiones). La hiperfosfatemia se manejó con reducción de la dosis. La dosis de todos los pacientes que cumplieron con los criterios especificados en el protocolo se redujo un 50 por ciento. Un único paciente requirió una segunda reducción de la dosis debido a persistencia de la hiperfosfatemia.

Reacciones en el lugar de la inyección (ISR)

En el período doble ciego del Estudio 4, aproximadamente el 12% de los pacientes en los grupos de tratamiento con CRYSVITA y placebo tuvieron una reacción local (p. ej., reacción en el lugar de la inyección, eritema, erupción, moretón, dolor, prurito y hematoma) en el lugar de la inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron, generalmente, de gravedad leve, ocurrieron en el plazo de 1 día de administrada la inyección, duraron aproximadamente de 1 a 3 días, no requirieron tratamiento y se resolvieron en casi todos los casos.

Síndrome de piernas inquietas (RLS)

En el período doble ciego del Estudio 4, aproximadamente el 12% del grupo de tratamiento con CRYSVITA presentó empeoramiento del síndrome de piernas inquietas (Restless Leg Syndrome, RLS)

basal o RLS de nueva aparición de gravedad leve a moderada; estos eventos no produjeron la interrupción de la dosis. También se informó RLS no serio en otros estudios de XLH en adultos con dosis repetidas; en un caso, el empeoramiento del RLS basal llevó a la interrupción del fármaco y, posteriormente, el evento se resolvió.

Estenosis espinal

La estenosis espinal es frecuente en adultos con XLH y se ha informado compresión de la médula espinal. En los estudios de fase 2 y 3 de CRYSVITA en adultos con XLH (N total = 176), un total de 7 pacientes se sometieron a cirugía de columna. La mayoría de estos casos parecían implicar la progresión de una estenosis espinal preexistente. Se desconoce si la terapia con CRYSVITA exacerba la estenosis espinal o la compresión de la médula espinal.

Reacciones Adversas en Pacientes con TIO

La seguridad de CRYSVITA en pacientes con TIO se demostró en dos estudios clínicos de un solo brazo (Estudio 6 y Estudio 7) que incluyeron un total de 27 pacientes. Catorce pacientes eran varones y los pacientes tenían entre 33 y 73 años de edad. La dosis media de CRYSVITA fue de 0,77 mg/kg cada 4 semanas y la duración media de la exposición fue de 121 semanas.

Las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos con TIO en los datos agrupados del Estudio 6 y el Estudio 7 se muestran en la [Tabla 9](#).

Tabla 9: Reacciones Adversas Reportadas en Pacientes Adultos con TIO Basados en el Estudio 6 y Estudio 7 (N=27)

Reacción Adversa	Global (N=27) n (%)
Absceso dental ¹	5 (19)
Espasmos musculares	5 (19)
Mareos	4 (15)
Estreñimiento	4 (15)
Reacción en el lugar de inyección ²	4 (15)
Erupción ³	4 (15)
Cefalea	3 (11)
Deficiencia de Vitamina D	2 (7)
Hiperfosfatemia	2 (7)
Síndrome de piernas inquietas	2 (7)

¹Absceso dental es definido por "Absceso dental" y "Dolor dental"

²Reacciones en el sitios de inyección está definido por "Reacción en el sitio de inyección", "Dolor en el lugar de inyección" e "Hinchazón en el lugar de inyección"

³Erupción está definida por "Erupción" y "Erupción papular"

Reacciones de hipersensibilidad

En los datos agrupados de los Estudios 6 y 7, el 22% de los pacientes experimentaron una reacción de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes fueron eczema (11%) y erupción cutánea (11%). Los eventos fueron de gravedad leve o moderada.

Hiperfosfatemia

En los datos agrupados de los Estudios 6 y 7, 2 pacientes (7%) experimentaron hiperfosfatemia que se trató con una reducción de la dosis.

Reacciones en el lugar de la inyección

La frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección fue del 15% (reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección e hinchazón en el lugar de la inyección). Las reacciones en el lugar de la inyección fueron generalmente de gravedad leve, no requirieron tratamiento y se resolvieron en todos los casos.

Síndrome de piernas inquietas

En los datos agrupados de los Estudios 6 y 7, 2 pacientes (7%) experimentaron síntomas del síndrome de piernas inquietas, que fueron leves y no requirieron la interrupción del tratamiento.

6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con toda proteína terapéutica, existe la posibilidad de que surja inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Asimismo, la incidencia de positividad a anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo puede verse afectada por diversos factores, tales como la metodología analítica, el manejo y el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra burosumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas.

En los estudios clínicos de XLH, ninguno (0/13) de los pacientes de 1 a 4 años, el 19% (10/52) de los pacientes de 5 a 12 años y el 15% (20/131) de los pacientes adultos dieron positivo en anticuerpos anti-fármaco (ADA) después de recibir CRYSVITA. Entre ellos, tres pacientes de 5 a 12 años dieron positivo en anticuerpos neutralizantes. La presencia de ADA no se asoció con cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética, farmacodinamia, eficacia y seguridad de burosumab en pacientes con XLH.

En un estudio clínico de TIO, el 14% (2/14) de los pacientes adultos dieron positivo para ADA después de recibir CRYSVITA. Ninguno de los pacientes con ADA positivo dio positivo para anticuerpos neutralizantes. En otro estudio clínico de TIO, ninguno de los 13 pacientes adultos dio positivo para ADA después de recibir CRYSVITA.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de CRYSVITA. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Investigaciones: Se ha informado un aumento del fósforo en sangre en pacientes pediátricos con XLH que reciben CRYSVITA.

Comunicación de efectos adversos

Si presenta algún efecto secundario, hable con su médico o enfermera, esto incluye cualquier efecto secundario no listado en este documento. Puede también reportar efectos secundarios directamente vía correo electrónico a ultragenyx@primevigilance.com y farmacovigilancia@globalmedfarma.com. Mediante el reporte de efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad del medicamento.

7 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

7.1 Fosfato oral y análogos activos de vitamina D

El uso concomitante de CRYSVITA con fosfato oral y/o análogos activos de la vitamina D aumentará las concentraciones de fósforo más de lo esperado con CRYSVITA solo. Este aumento puede resultar en hiperfosfatemia que puede inducir nefrocalcinosis.

Está contraindicado el uso concomitante de CRYSVITA con fosfato oral y/o análogos activos de vitamina D.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del riesgo

No se dispone de datos sobre el uso de CRYSVITA en mujeres embarazadas para informar si el fármaco está asociado a riesgos de desenlaces adversos para el desarrollo. *In útero*, la exposición a burosumab en monos cynomolgus no produjo efectos teratogénicos. Se observaron efectos adversos como pérdida fetal tardía y parto de pretérmino en cynomolgus hembra preñadas; sin embargo, es improbable que estos efectos indiquen riesgo clínico debido a que ocurrieron a una exposición al fármaco que fue 15 veces más alta, según el AUC, que la exposición de seres humanos de que la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de 2 mg/kg cada 2 semanas y se acompañaron de hiperfosfatemia materna y mineralización placentaria (*consulte Datos*). Los niveles de fósforo sérico deben controlarse durante todo el embarazo [*consulte Dosis y administración (2.2)*]. Informe los embarazos vía correo electrónico a ultragenyx@primevigilance.com.

Se desconoce el antecedente de riesgo de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de fondo estimado en la población general de EE. UU. de defectos congénitos importantes es del 2% al 4% y de aborto espontáneo es del 15% al 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos de animales

En un estudio de toxicidad reproductiva en monas cynomolgus preñadas, se administró burosumab por vía intravenosa una vez cada dos semanas desde el día 20 de gestación hasta el parto o la cesárea el día 133, que incluye el período de organogénesis, a dosis de 0,2, 2 y 15 veces la exposición humana a la MRHD de adultos de 2 mg/kg cada 2 semanas. El tratamiento no produjo efectos teratogénicos en los fetos ni en la descendencia. Se observó un aumento en la pérdida fetal tardía, un período de gestación más corto y una mayor incidencia de partos prematuros con una exposición humana 15 veces mayor a la MRHD adulta de 2 mg/kg cada 2 semanas, concomitante con hiperfosfatemia materna y mineralización placentaria. Se detectó burosumab en suero de fetos, lo que indica transporte a través de la placenta. Hiperfosfatemia pero no mineralización ectópica estuvo presente en fetos y descendientes de madres expuestas a exposición humana 15 veces mayor a la MRHD de dosis de 2 mg/kg cada 2 semanas. Burosumab no afectó el crecimiento pre y posnatal, incluida la supervivencia de las crías.

8.2 Lactancia

Resumen del riesgo

No hay información sobre la presencia de burosumab en la leche materna o los efectos de burosumab en la producción de leche o en el lactante amamantado. La IgG materna está presente en la leche materna. Sin embargo, se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y la exposición sistémica limitada a burosumab en el lactante amamantado. La falta de datos clínicos durante la lactancia impide una determinación clara del riesgo de CRYSVITA para un lactante durante la lactancia. Por lo tanto, se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de CRYSVITA y cualquier efecto adverso potencial en el lactante amamantado por CRYSVITA o por la afección materna subyacente.

8.3 Uso pediátrico

Se estableció la seguridad y la eficacia de CRYSVITA en pacientes pediátricos de 6 meses y mayores. La eficacia en pacientes pediátricos de 1 año o más con XLH se basa en un estudio Fase 3, abierto, con control activo [61 pacientes de 1-12 años de edad (Estudio 1)] y dos estudios abiertos [52 pacientes de 5 a 12 años de edad con (Estudio 2) y en 13 pacientes de 1 a 4 años de edad (Estudio 3) que evaluaron el fósforo sérico y los hallazgos radiográficos. La seguridad y eficacia en pacientes de 6 meses a 1 año y adolescentes están soportadas por la evidencia de los estudios en pacientes pediátricos de 1 año a menos de 13 años de edad con modelos y simulación adicionales de datos farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) en adultos y niños para informar la dosificación [*consulte Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14)*].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CRYSVITA en pacientes pediátricos con XLH menores de 6 meses.

La seguridad y eficacia de CRYSVITA en pacientes pediátricos de 2 años o mayores con TIO están respaldadas por la evidencia de los estudios en pacientes adultos con TIO con modelos y simulación adicionales de datos de PK de pacientes adultos y pediátricos con XLH y pacientes adultos con TIO para informar la dosificación.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CRYSVITA en pacientes pediátricos con TIO menores de 2 años.

8.4 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de CRYSVITA no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, por lo general comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

8.5 Insuficiencia renal

Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de burosumab. Sin embargo, la insuficiencia renal puede inducir un metabolismo mineral anormal que aumentará las

concentraciones de fosfato más de lo esperado con CRYSVITA solo. Este aumento puede resultar en hiperfosfatemia que puede inducir nefrocalcinosis.

CRYSVITA está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, definida como:

- Pacientes pediátricos con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 15 mL/min /1,73 m² a 29 mL/min /1,73 m² o enfermedad renal en etapa terminal (TFGe <15 mL/min /1,73 m²)
- Pacientes adultos con aclaramiento de creatinina (CLcr) de 15 mL/min a 29 mL/min o enfermedad renal en etapa terminal (CLcr <15 mL/min).

9 SOBREDOSIS

No ha habido informes de sobredosis con CRYSVITA. CRYSVITA se administró en ensayos clínicos pediátricos sin toxicidad limitante de la dosis utilizando dosis de hasta 2 mg/kg de peso corporal, con una dosis máxima de 90 mg, administrada cada dos semanas. En ensayos clínicos en adultos, no se observó toxicidad limitante de la dosis utilizando dosis de hasta 1 mg/kg o una dosis máxima total de 128 mg cada 4 semanas. En conejos y macacos sin XLH, se observó mineralización ectópica en múltiples tejidos y órganos con dosis de burosumab que produjeron niveles suprafisiológicos de fosfato sérico. También se observaron efectos adversos a nivel óseo que incluyeron reducción de la densidad mineral ósea, de la mineralización ósea y de la fuerza ósea a exposiciones superiores a las exposiciones en seres humanos [*consulte Toxicología preclínica (13.2)*].

En caso de sobredosis, se recomienda medir inmediatamente y monitorear en forma periódica los niveles séricos de fósforo y calcio y la función renal, hasta la resolución a niveles normales/basales. En caso de hiperfosfatemia, suspenda la administración de CRYSVITA e inicie el tratamiento médico adecuado.

10 DESCRIPCIÓN

Burosumab es una inmunoglobulina G humana subclase 1 (IgG1), anticuerpo anti-factor de crecimiento de fibroblastos 23 humano (FGF23) producido por tecnología de ADN recombinante utilizando células de ovario de hámster chino. Burosumab se compone de dos moléculas de cadena pesada (cadena γ 1) y dos moléculas de cadena ligera (cadena κ). Cada cadena pesada tiene un resto de carbohidrato unido a N en la asparagina 297 (Asn297). El peso molecular de burosumab determinado por espectrometría de masas es de aproximadamente 147.000.

La inyección de CRYSVITA (burosumab) para administración subcutánea se suministra como una solución estéril, sin conservantes, transparente a ligeramente opalescente e incolora a marrón-amarillo pálido en un vial de dosis única.

Cada 1 mL de solución contiene 10 mg, 20 mg o 30 mg de burosumab, L-histidina (1,55 mg), L-metionina (1,49 mg), polisorbato 80 (0,5 mg), D-sorbitol (45,91 mg) en agua para inyección, USP. Se puede usar ácido clorhídrico para ajustar a un pH de 6.25.

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 Mecanismo de acción

La hipofosfatemia ligada al cromosoma X es causada por un exceso de factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) que suprime la reabsorción tubular renal de fosfato y la producción renal de 1,25 dihidroxivitamina D. El burosumab se une al FGF23 e inhibe la actividad biológica del mismo, con lo que restaura la reabsorción renal de fosfato y aumenta la concentración sérica de 1,25 dihidroxivitamina D.

11.2 Farmacodinámica

Tras la administración SC de burosumab en pacientes con XLH y con TIO, los niveles de fósforo sérico aumentaron rápidamente de manera dependiente de la concentración de burosumab. El aumento del fósforo sérico fue reversible y retornó a los valores basales con la eliminación del burosumab sistémico.

La proporción entre la tasa de reabsorción tubular renal máxima de fosfato y la tasa de filtración glomerular (TmP/GFR) mostró aumentos dependientes de la dosis con respecto a los valores basales [*consulte Estudios Clínicos (14)*].

Se observó la elevación del FGF23 total sérico después del inicio del tratamiento con burosumab, sin embargo, se desconocen las implicancias clínicas.

11.3 Farmacocinética

Los siguientes parámetros farmacocinéticos se observaron en pacientes con XLH a los que se les administró la dosis inicial recomendada aprobada en base a un paciente de 70 kg, a menos que se especifique lo contrario. Según el análisis farmacocinético poblacional, las características farmacocinéticas de burosumab fueron similares entre pacientes con XLH y TIO.

Burosumab exhibió una farmacocinética lineal después de las inyecciones subcutáneas dentro del rango de dosis de 0,1 a 1 mg/kg (0,08 a 0,8 veces la dosis máxima recomendada aprobada en base a un paciente de 70 kg con XLH).

La concentración media mínima (\pm DE) en el estado estacionario de burosumab fue de 5,8 (\pm 3,4) mcg/mL en pacientes adultos con XLH.

Absorción

Los valores medios de T_{max} de burosumab oscilaron entre 8 y 11 días.

Distribución

El volumen aparente de distribución de burosumab es de 8L.

Eliminación

Se estimó que la depuración aparente de burosumab es de 0,290 L/día. La vida media de burosumab es de aproximadamente 19 días.

Metabolismo

No se ha caracterizado la vía exacta del metabolismo del burosumab. Se espera que burosumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de burosumab según la edad.

Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal o hepática sobre la farmacocinética de burosumab.

Pacientes pediátricos

La concentración mínima en estado estacionario fue de 15,8 (\pm 9,4) mcg/mL en pacientes con XLH de 5 a 12 años y de 11,2 (\pm 4,6) mcg / ml en pacientes con XLH de 1 a 4 años.

Peso corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución de burosumab aumentan con el peso corporal.

Estudios de interacción farmacológica

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con CRYSVITA.

12 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

12.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

El potencial carcinogénico de burosumab no se ha evaluado en estudios animales a largo plazo.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de burosumab.

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar los efectos de burosumab.

Los estudios de toxicología con burosumab de hasta 40 semanas de duración en monos cynomolgus no mostraron efectos adversos significativos en los órganos reproductores femeninos a dosis de hasta 16 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 2 mg/kg cada 2 semanas. En monos machos, se observó una mineralización mínima de la red testicular o de los túbulos seminíferos asociada con la hiperfosfatemia a una exposición humana de 3 a 9 veces superior a la MRHD de 2 mg/kg cada 2 semanas, pero el análisis de semen no mostró ningún efecto adverso.

12.2 Toxicología y/o farmacología animal

En conejos y monos cynomolgus, la inhibición de la señalización de FGF23 por burosumab aumentó el fosfato sérico y la 1,25 dihidroxi vitamina D. Se observó mineralización ectópica en múltiples tejidos y órganos con dosis de burosumab que dieron como resultado niveles de fosfato sérico suprafisiológicos. En un estudio en ratones Hyp de tipo salvaje (Wild Type, WT) e hipofosfatémicos, un modelo murino de XLH, la mineralización ectópica fue marcadamente menor en los ratones Hyp.

En monos cynomolgus adultos, burosumab aumentó el recambio óseo, el contenido mineral y / o la densidad mineral y el grosor cortical a una exposición humana de 9 a 16 veces superior a la MRHD de 2 mg/kg cada 2 semanas. Se observaron efectos adversos sobre los huesos, incluidas reducciones en la densidad mineral ósea, la mineralización ósea y la resistencia ósea en monos machos adultos a una exposición humana de 9 a 11 veces mayor a la MRHD de 2 mg/kg cada 2 semanas.

En monos cynomolgus juveniles, burosumab aumentó el recambio óseo, el contenido mineral y/o la densidad mineral y/o el grosor cortical con una exposición pediátrica clínica de 0,2 a 2 veces mayor. La mineralización ósea se redujo en un mono macho al duplicar la exposición pediátrica, pero no hubo efecto sobre la resistencia ósea. Burosumab no afectó el desarrollo óseo en monos jóvenes a dosis de hasta dos veces la exposición pediátrica.

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

13.1 Pacientes pediátricos con hipofosfatemia ligada a X

CRYSVITA se evaluó en tres estudios en los que participaron un total de 126 pacientes pediátricos con XLH.

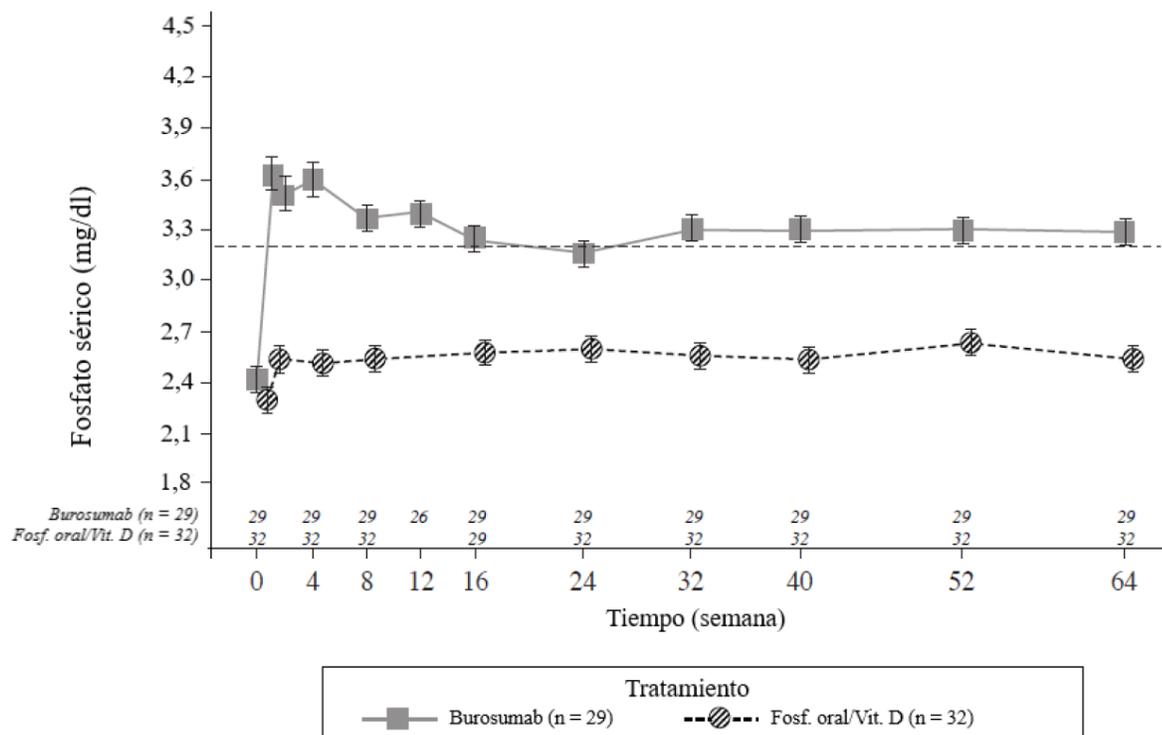
El estudio 1 (NCT 02915705) es un estudio abierto, aleatorizado de 64 semanas en 61 pacientes pediátricos con XLH, de 1 a 12 años de edad, que comparó el tratamiento con CRYSVITA con el control activo (fosfato oral y vitamina D activa). En el momento de la primera dosis, la edad media de los pacientes era de 6,3 años y el 44% eran varones. Todos los pacientes tenían evidencia radiográfica de raquitismo al inicio del estudio, con una puntuación RSS de $\geq 2,0$ y habían recibido fosfato oral y análogos de vitamina D activa durante una duración media (DE) de 4 (3,1) años. El fosforo oral y los

análogos activos de vitamina D se interrumpieron antes de la inscripción en el estudio durante un período de lavado de 7 días y luego se reiniciaron para los pacientes del grupo de control activo. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir CRYSVITA a una dosis inicial de 0,8 mg/kg cada dos semanas o fosforo oral (dosis recomendada 20-60 mg/kg/día) y vitamina D activa (dosis recomendadas de calcitriol 20-30 ng/kg/día o alfalcidol 40-60 ng/kg/día). Los pacientes aleatorizados al control activo recibieron una dosis media de fosfato oral de aproximadamente 41 mg/kg/día (rango de 18 a 110 mg/kg/día) en la semana 40 y aproximadamente 46 mg/kg/día (rango de 18 mg/kg/día a 166 mg/kg/día) en la semana 64. También recibieron una dosis oral media de calcitriol de 26 ng/kg/día en la semana 40 y 27 ng/kg/día en la semana 64 o una cantidad terapéuticamente equivalente de alfalcidol. Ocho pacientes en el grupo de CRYSVITA titulados hasta 1,2 mg/kg según las mediciones de fósforo sérico. Todos los pacientes completaron al menos 64 semanas de estudio.

Fósforo sérico

En el Estudio 1, CRYSVITA aumentó los niveles medios (DE) de fósforo sérico de 2,4 (0,24) mg/dL al inicio a 3,3 (0,43) mg/dL en la semana 40 y a 3,3 (0,42) mg/dL en la semana 64. En el grupo de control, las concentraciones séricas medias (DE) de fósforo aumentaron de 2,3 (0,26) mg/dL al inicio a 2,5 (0,34) mg/dL en la semana 40 y a 2,5 (0,39) mg/dL en la semana 64. La capacidad de reabsorción renal de fosfato según lo evaluado por TmP/GFR aumentó en los pacientes tratados con CRYSVITA de una media (DE) de 2,2 (0,37) mg/dL al inicio a 3,4 (0,67) mg/dL y 3,3 (0,65) mg/dL en la semana 40 y semana 64, respectivamente. En el grupo de control activo, la TmP/TFG media (DE) disminuyó de 2,0 (0,33) mg/dL al inicio a 1,8 (0,35) mg/dL en la semana 40, y permaneció por debajo del valor inicial en la semana 64 a 1,9 (0,49) mg/dL.

Figura 1: Concentración de Fósforo sérico y cambio desde la línea base (mg/dL) (Media ± SD) por Grupo de Tratamiento en niños de 1-12 años en el Estudio 1



La línea punteada representa el límite inferior de lo normal (3,2 mg/dL) para los pacientes del Estudio 1.

Evaluación Radiográfica de Raquitismo

Las radiografías fueron examinadas utilizando el puntaje de Thacher de gravedad del raquitismo (Rickets Severity Score, RSS, por sus siglas en inglés) de 10 puntos y la impresión radiográfica global del cambio (Radiographic Global Impression of Change, RGI-C) de 7 puntos. El puntaje RSS se asigna con base en imágenes únicas de la muñeca y la rodilla en un único momento de evaluación; los puntajes más altos indican una mayor gravedad del raquitismo. El puntaje RGI-C se asigna con base en las comparaciones simultáneas de las radiografías de la muñeca y la rodilla de dos momentos de evaluación; los puntajes más altos indican una mayor mejora del raquitismo. Un puntaje de RGI-C de +2,0 se definió como evidencia radiográfica de curación sustancial.

En el Estudio 1, el puntaje medio (SD) basal de RSS total fue de 3,2 (0,98) en los pacientes que recibieron CRYSVITA y 3,2 (1,14) en el grupo de control activo. Después de 40 semanas de tratamiento con CRYSVITA, el RSS total medio disminuyó de 3,2 a 1,1 (0,72) y de 3,2 a 2,5 (1,09) en el grupo de control activo. La media de LS (SE) RGI-C global fue +1,9 (0,11) en los pacientes que recibieron CRYSVITA y fue de +0,8 (0,11) en el grupo de control activo en la semana 40 (ver [tabla 10](#)). En la semana 40, 21 de los 29 pacientes en el grupo de CRYSVITA Y 2 de los 32 pacientes en el grupo de control activo alcanzaron puntaje RGI-C global de $\geq +2,0$. Estos hallazgos se mantuvieron a la semana 64, como se muestra en la [Tabla 10](#).

Tabla 10: Respuesta del raquitismo en niños de 1-12 años que recibieron CRYSVITA cada 2 semanas en el Estudio 1

Criterio de valoración	CRYSVITA cada 2 semanas (N=29)	Grupo Control (N=32)
Momento de evaluación		
Puntaje RSS total		
Media (SD) basal	3,2 (0,98)	3.2 (1.14)
Media de LS de cambio con respecto al valor basal en el puntaje total ^a (la reducción indica mejora) con CI del 95 %		
Semana 40	-2.0 (-2.33, -1.75)	-0.7 (-0.98, -0.43)
Semana 64	-2.2 (-2.46, -2.00)	-1.0 (-1.31, -0.72)
Puntaje RGI-C global^b		
Medias de LS del puntaje ^a (positivo indica curación) con CI del 95 %		
Semana 40	+1.9 (+1.70, +2.14)	+0.8 (+0.56, +0.99)
Semana 64	+2.06 (+1.91, +2.20)	+1.03 (+0.77, +1.30)

^aLas estimaciones de la media de LS y del IC del 95% para la semana 40 proceden de un modelo ANCOVA que representa el grupo de tratamiento, la RSS inicial y el factor de estratificación por edad inicial; las estimaciones para la semana 64 provienen de un modelo de ecuación de estimación generalizada (GEE) que representa el grupo de tratamiento, la visita, la interacción de tratamiento por visita, el RSS de línea de base y el factor de estratificación de edad de línea de base.

^bRGI-C en la semana 40 es desenlace primario del Estudio 1

Anormalidad esquelética de la extremidad inferior

En el Estudio 1, las anomalías esqueléticas de las extremidades inferiores se evaluaron mediante RGI-C en radiografías de piernas largas en bipedestación. En la semana 64, el grupo de CRYSVITA mantuvo una mejoría mayor en comparación con el grupo de control activo (media de MC [EE]: +1,25 [0,17] versus +0,29 [0,12]; diferencia de +0,97 (IC del 95%: +0,57, +1,37, modelo GEE)).

Actividad de la fosfatasa alcalina sérica

En el Estudio 1, la media (SD) de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica (serum alkaline phosphatase, ALP, por sus siglas en inglés) disminuyó de 511 (125) U/L al inicio a 337 (86) U/L en el grupo de CRYSVITA (cambio medio: -33%), y de 523 (154) U/L al inicio a 495 (182) U/L en el grupo de control activo (cambio medio: -5%) a la semana 64.

Crecimiento

En el Estudio 1, el grupo de tratamiento de CRYSVITA para la semana 64 aumentó la media (SD) del puntaje Z -2,32 (1,17) al inicio a -2,11 (1,11) en la semana 64 (LS cambio medio [SE] de +0,17 (0,07)).

En el grupo de control activo, la media (SD) del puntaje Z aumentó de -2,05 (0,87) al inicio a -2,03 (0,83) en la semana 64 (LS cambio medio [SE] de +0,02 [0,04]). La diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa en la semana 64 fue +0,14 (95% CI: 0,00, +0,29).

El estudio 2 (NCT 02163577) es un estudio aleatorizado y abierto en 52 pacientes con XLH prepúberes, de 5 a 12 años, que comparó el tratamiento con CRYSVITA administrado cada 2 semanas frente a cada 4 semanas. Después de una fase inicial de titulación de la dosis de 16 semanas, los pacientes completaron 48 semanas de tratamiento con CRYSVITA cada 2 semanas. Los 52 pacientes completaron al menos 64 semanas en el estudio; ningún paciente interrumpió. La dosis de burosumab se ajustó para apuntar a una concentración de fósforo sérico en ayunas de 3,5 a 5,0 mg/dL en función del nivel de fósforo en ayunas el día de la dosificación. Veintiséis de los 52 pacientes recibieron CRYSVITA cada dos semanas hasta una dosis máxima de 2 mg/kg. La dosis promedio fue de 0,73 mg/kg (rango: 0,3, 1,5) en la semana 16, 0,98 mg / kg (rango: 0,4, 2,0) en la semana 40 y 1,04 mg/kg (rango: 0,4, 2,0) en la semana 60. Los 26 pacientes restantes recibieron CRYSVITA cada cuatro semanas. Al ingresar al estudio, la edad media de los pacientes era de 8,5 años y el 46% eran hombres. El noventa y seis por ciento había recibido fósforo oral y análogos activos de vitamina D durante una duración media (DE) de 7 (2,4) años. El fósforo oral y los análogos activos de vitamina D se interrumpieron antes de la inscripción en el estudio. El noventa y cuatro por ciento de los pacientes tenían evidencia radiográfica de raquitismo al inicio del estudio.

El estudio 3 (NCT 02750618) es un estudio abierto de 64 semanas en 13 pacientes pediátricos con XLH, de 1 a 4 años de edad. Los pacientes recibieron CRYSVITA a una dosis de 0,8 mg/kg cada dos semanas con 3 pacientes titulando hasta 1,2 mg/kg según las mediciones de fósforo sérico. Todos los pacientes completaron al menos 40 semanas de estudio; ningún paciente interrumpió. Al ingresar al estudio, la edad media de los pacientes era de 2,9 años y el 69% eran hombres. Todos los pacientes tenían evidencia radiográfica de raquitismo al inicio del estudio y 12 pacientes habían recibido fosfato oral y análogos de vitamina D activos durante una duración media (DE) de 16,7 (14,4) meses. El fosfato oral y los análogos activos de vitamina D se interrumpieron antes de la inscripción en el estudio.

Fósforo sérico

En el Estudio 2, CRYSVITA aumentó los niveles medios (DE) de fósforo sérico de 2,4 (0,40) al inicio a 3,3 (0,40) y 3,4 (0,45) mg/dL en las semanas 40 y 64 en los pacientes que recibieron CRYSVITA cada 2 semanas. La relación entre la tasa de reabsorción máxima tubular renal de fosfato y la tasa de filtración glomerular (TmP/GFR) aumentó en estos pacientes desde la media (DE) de 2,2 (0,49) al inicio a 3,3 (0,60) y 3,4 (0,53) mg/dL en la semana 40 y semana 64.

En el Estudio 3, CRYSVITA aumentó los niveles medios (DE) de fósforo sérico de 2,5 (0,28) mg/dL al

inicio del estudio a 3,5 (0,49) mg/dL en la semana 40.

Evaluación Radiográfica de Raquitismo

En el Estudio 2, el puntaje medio (SD) basal de RSS total fue de 1,9 (1,17) en los pacientes que recibieron CRYSVITA cada 2 semanas. Después de 40 semanas de tratamiento con CRYSVITA, el RSS total medio disminuyó de 1,9 a 0,8 (consulte la [Tabla 5](#)). Después de 40 semanas de tratamiento con CRYSVITA, el puntaje medio global de RGI-C global fue de +1,7 en los pacientes que recibieron CRYSVITA cada 2 semanas. Dieciocho de los 26 pacientes alcanzaron un puntaje RGI-C de $\geq +2,0$. Estos hallazgos se mantuvieron a la semana 64, como se muestra en la Tabla 11.

En el Estudio 3, la media (SD) basal del RSS total fue de 2,9 (1,37) en 13 pacientes. Después de 40 semanas de tratamiento con CRYSVITA, la media del RSS total disminuyó de 2,9 a 1,2 y la media (SE) del puntaje RGI-C global fue de +2,3 (0,08) (consulte la [tabla 5](#)). Los 13 pacientes alcanzaron un puntaje de RGI-C global $\geq +2,0$.

Tabla 11: Respuesta del raquitismo en niños de 1-12 años que recibieron CRYSVITA cada 2 semanas en el Estudio 2 y el Estudio 3

Criterio de valoración Momento de evaluación	CRYSVITA cada 2 semanas	
	Estudio 2 ^a (N = 26)	Estudio 3 ^b (N = 13)
Puntaje RSS total		
Media (SD) basal	1,9 (1,17)	2,9 (1,37)
Media de LS de cambio con respecto al valor basal en el puntaje total ^a (la reducción indica mejora) con CI del 95 %		
Semana 40	-1,1 (-1,28, -0,85)	-1,7 (-2,03, -1,44)
Semana 64	-1,0 (-1,22, -0,79)	
Puntaje RGI-C global		
Medias de LS del puntaje ^a (positivo indica curación) con CI del 95 %		
Semana 40	+1,7 (+1,48, +1,84)	+2,3 (+2,16, +2,51)
Semana 64	+1,6 (+1,34, +1,78)	

^aLas estimaciones de las medias de LS (mínimos cuadrados) y el CI (intervalo de confianza) del 95% provienen del modelo de la ecuación de estimación generalizada que da cuenta del RSS basal, las visitas y el régimen y su interacción en el Estudio 2.

^bLas estimaciones de las medias de LS (mínimos cuadrados) y el CI (intervalo de confianza) del 95% para la semana 40 provienen del modelo ANCOVA para la edad y base de RSS para el Estudio 3.

Anormalidad esquelética de la extremidad inferior

En el Estudio 3, el cambio medio (SE, por sus siglas en inglés) en las anomalías esqueléticas de las extremidades inferiores según lo evaluado por RGI-C, utilizando radiografías de piernas largas de pie, fue de +1,3 (0,14) en la semana 40.

Actividad de la fosfatasa alcalina sérica

En el Estudio 2, la media (SD) de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica total fue de 462 (110) U/L al inicio y disminuyó a 354 (73) U/L a la semana 64 (-23%) en los pacientes que recibieron CRYSVITA cada 2 semanas.

En el Estudio 3, la media (SD) de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica total fue de 549 (194) U/L al inicio y disminuyó a 335 (88) U/L a la semana 40 (cambio medio: -36%).

Crecimiento

En el Estudio 2, el tratamiento con CRYSVITA durante 64 semanas aumentó la media (SD) del puntaje Z de la estatura de pie de -1,72 (1,03) al inicio a -1,54 (1,13) en los pacientes que recibieron CRYSVITA cada 2 semanas (cambio de las medias de LS de +0,19 (95% CI: 0,09 a 0,29).

13.2 Hipofosfatemia ligada al cromosoma X en adultos

El estudio 4 (NCT 02526160) es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 134 pacientes adultos con XLH. El estudio comprende una fase de tratamiento controlada con placebo de 24 semanas seguida de un período de tratamiento abierto de 24 semanas en el que todos los pacientes recibieron CRYSVITA. Se administró CRYSVITA a una dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas. Al ingresar al estudio, la edad promedio de los pacientes era de 40 años (rango de 19 a 66 años) y el 35% eran hombres. Todos los pacientes tenían dolor esquelético asociado con XLH/osteomalacia al inicio del estudio. La concentración de fosfato sérico media (EE) basal estaba por debajo del límite inferior de lo normal en 1,98 (0,31) mg/dL. El uso de fosfato oral y los análogos activos de vitamina D no se permitieron durante el estudio. De los 134 sujetos que se incluyeron en el estudio, un paciente del grupo de CRYSVITA interrumpió el tratamiento durante el período de tratamiento controlado con placebo de 24 semanas y 7 pacientes interrumpieron CRYSVITA durante el período de tratamiento abierto.

El estudio 5 (NCT 02537431) es un estudio abierto de un solo brazo de 48 semanas en 14 pacientes adultos con XLH para evaluar los efectos de CRYSVITA en la mejoría de la osteomalacia según lo determinado por la evaluación histológica e histomorfológica de las biopsias óseas de la cresta ilíaca. Los pacientes recibieron 1 mg/kg de CRYSVITA cada cuatro semanas. Al ingresar al estudio, la edad promedio de los pacientes era de 40 años (rango de 25 a 52 años) y el 43% eran hombres. El uso de fosfato oral y de los análogos activos de vitamina D no se permitieron durante el estudio.

Fósforo sérico

En el inicio del Estudio 4, la media (SD) del fósforo sérico fue de 1,9 (0,32) y 2,0 (0,30) mg/dL en los grupos de placebo y CRYSVITA, respectivamente. Durante las 24 semanas iniciales de tratamiento, la media (SD) de fósforo sérico en los puntos medios de los intervalos entre dosis (2 semanas después de la dosis) fue de 2,0 (0,30) y 3,2 (0,53) mg/dL en los grupos de placebo y CRYSVITA, y la media (SD) del fósforo sérico en los extremos de los intervalos de dosis fue de 2,1 (0,30) y 2,7 (0,45) mg/dL en los grupos de placebo y CRYSVITA.

Un total de 94% de los pacientes tratados con CRYSVITA alcanzó un nivel de fósforo sérico por encima del límite inferior de lo normal (LLN) en comparación con el 8% en el grupo placebo hasta la semana 24 ([Tabla 12](#)).

Tabla 12: Proporción de pacientes adultos que alcanzaron niveles medios de fósforo sérico por encima del LLN en el punto medio del intervalo entre dosis en el período de 24 semanas controlado con placebo del Estudio 4 Período controlado

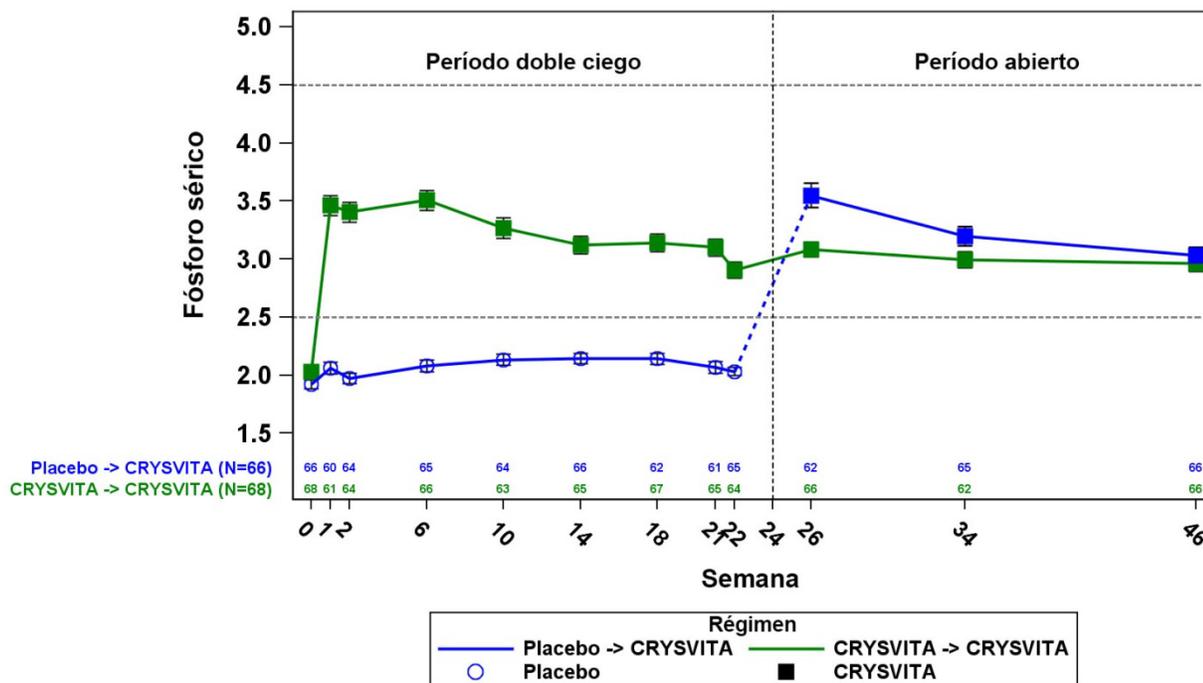
	Placebo (N = 66)	CRYSVITA (N = 68)
Alcanzaron media de fósforo sérico > LLN en los puntos medios de los intervalos entre dosis hasta la semana 24 - n (%)	5 (8%)	64 (94%)
CI del 95%	(3,3, 16,5)	(85,8, 97,7)
Valor de p ^a		< 0,0001

Los CI del 95% se calcularon utilizando el método del puntaje de Wilson.

^a El valor de P es de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) para la asociación entre alcanzar el criterio de valoración primario y el grupo de tratamiento, con ajuste por estratificaciones de aleatorización.

Durante el período de tratamiento de seguimiento abierto, el fosfato sérico se mantuvo durante la terapia continua con CRYSVITA, sin evidencia de pérdida de efecto hasta la Semana 48.

Figura 2: Concentraciones pico medias de fósforo sérico (± SE) (mg/dL) en el Estudio 4^{a,b}



^aLos sujetos en el grupo placebo fueron movidos para recibir tratamiento con CRYSVITA en la semana 24.

^bLas líneas punteadas representan el límite superior de normalidad (4,5 mg/dL) y el límite inferior de normalidad (2,5 mg/dL) para los pacientes del Estudio 4.

Al inicio, la media (SD) de la proporción entre la tasa de reabsorción tubular renal máxima de fosfato y la tasa de filtración glomerular (TmP/GFR) fue de 1,60 (0,37) y 1,68 (0,40) mg/dL en los grupos de placebo y CRYSVITA, respectivamente. En la semana 22 (punto medio de un intervalo de dosis), la media (SD) de la TmP/GFR fue de 1,69 (0,37) y 2,73 (0,75) mg/dL en los grupos de placebo y CRYSVITA. En la semana 24 (final de un intervalo de dosis), la TmP / TFG media (DE) fue de 1,73 (0,42) y 2,21 (0,48) mg/dL en los grupos de placebo y CRYSVITA. Durante el período de tratamiento de seguimiento abierto, la TmP/GFR permaneció estable durante la terapia continua con burosumab hasta la semana 48.

Evaluación radiográfica de osteomalacia

En el Estudio 4, se llevó a cabo una encuesta esquelética al inicio para identificar fracturas relacionadas con la osteomalacia y pseudofracturas. Las fracturas relacionadas con la osteomalacia se definen como un espacio de luz que se extiende por ambas capas corticales del hueso y las pseudofracturas se definen como una capa de luz que se produjo en forma atraumática y que se extiende a través de una capa cortical. Hubo un 52% de pacientes que tenían fracturas activas (no curadas) (12%) o pseudofracturas activas (47%) al inicio. Las fracturas y las pseudofracturas activas se localizaron predominantemente en el fémur, la tibia/peroné y los metatarsianos de los pies. La evaluación de estos sitios de fractura/pseudofractura activa en la semana 24 demostró una mayor tasa de curación completa en el grupo de CRYSVITA en comparación con el placebo como se muestra en

la Tabla 13. Durante el período de tratamiento doble ciego controlado con placebo hasta la semana 24, aparecieron un total de 6 nuevas fracturas o pseudofracturas en 68 pacientes que recibieron burosumab, en comparación con 8 nuevas anomalías en 66 pacientes que recibieron placebo (ver [Tabla 13](#)).

Tabla 13: Comparación de la curación de la fractura con CRYSVITA frente a placebo en el Estudio 4 en el periodo doble ciego

	Fracturas activas		Pseudofracturas activas		Total de fracturas	
	Placebo n (%)	CRYSVITA n (%)	Placebo n (%)	CRYSVITA n (%)	Placebo n (%)	CRYSVITA n (%)
Cantidad de fracturas al inicio	13	14	78	51	91	65
Curada en la semana 24	0 (0%)	7 (50,0%)	7 (9,0%)	21 (41,2%)	7 (7,7%)	28 (43,1%)

Durante el período de seguimiento abierto, los pacientes que continuaron recibiendo CRYSVITA mostraron una curación continua de las fracturas en la semana 48 (fracturas activas [n=8, 57%], pseudofracturas activas [n = 33, 65%]). En el grupo de "placebo a burosumab", se observó la curación de la fractura en la semana 48 para las fracturas activas (n = 6, 46%) y las pseudofracturas activas (n=26,33%).

Resultados informados por el paciente

El estudio 4 evaluó los síntomas relacionados con la XLH informados por los pacientes (dolor, rigidez de las articulaciones y función física).

A las 24 semanas, el grupo de CRYSVITA mostró una mejora media con respecto al valor inicial (-7,9) en comparación con el grupo de placebo (+0,3) en la puntuación de gravedad de la rigidez (rango de 0 a 100; las puntuaciones más bajas reflejan la mejoría de los síntomas).

A las 24 semanas, no se demostró ninguna diferencia significativa entre CRYSVITA y placebo en la intensidad del dolor informada por el paciente o en la puntuación de la función física.

Histomorfometría ósea

En el Estudio 5, después de 48 semanas de tratamiento, se observó la curación de la osteomalacia en 10 pacientes tal como lo demuestran las disminuciones del volumen del osteoide/volumen óseo (Osteoid volume/Bone volume, OV/BV) desde un puntaje medio (SD) de 26% (12,4) al inicio a 11% (6,5); un cambio de -57%. El grosor del osteoide (osteoid thickness, O.Th) disminuyó en once pacientes de una media (SD) de 17 (4,1) micrómetros a 12 (3,1) micrómetros, un cambio del -33%. El tiempo de demora hasta la mineralización (Mineralization lag time, MLt) disminuyó en 6 pacientes de una media (SD) de 594 (675) días a 156 (77) días, una reducción del -74%.

13.3 Osteomalacia inducida por Tumor

CRYSVITA ha sido evaluado en 2 estudios que incluyeron un total de 27 pacientes con TIO (Tumor-induced osteomalacia, TIO por sus siglas en ingles).

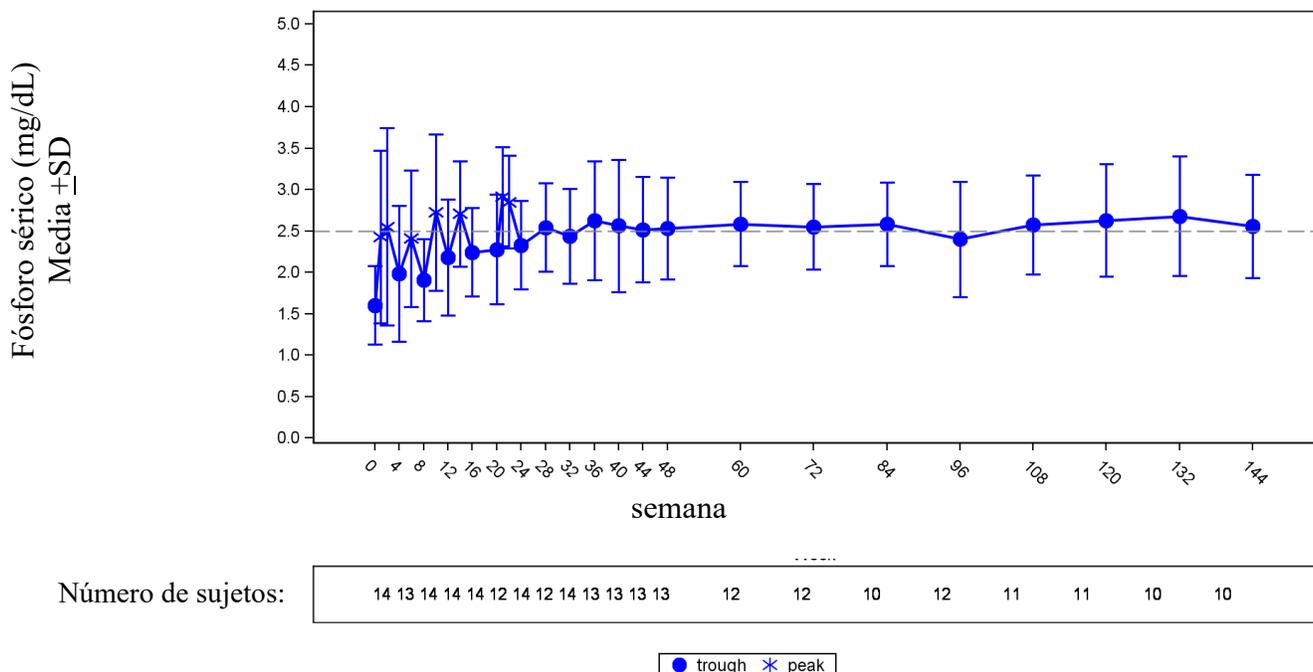
El estudio 6 (NCT 02304367) es un estudio de abierto de un solo grupo que reclutó a 14 pacientes adultos con un diagnóstico confirmado de hipofosfatemia relacionada con FGF23 producida por un tumor subyacente que no se podía extirpar quirúrgicamente o no se podía localizar. De los 14 pacientes con TIO incluidos, 8 eran hombres y tenían entre 33 y 68 años de edad (mediana 59,5 años). El fosfato oral y los análogos activos de vitamina D se interrumpieron 2 semanas antes de la inscripción en el estudio. Los pacientes recibieron CRYSVITA cada 4 semanas a una dosis inicial basada en el peso de 0,3 mg/kg que se ajustó para alcanzar un nivel de fósforo sérico en ayunas de 2,5 a 4,0 mg/dL. La dosis media fue de 0,83 mg/kg en la semana 20, 0,87 mg/kg en la semana 48, 0,77 mg/kg en la semana 96 y 0,71 mg/kg en la semana 144.

El estudio 7 (NCT 02722798) es un estudio abierto de un solo brazo. En el Estudio 7, 13 pacientes adultos con un diagnóstico confirmado de TIO recibieron CRYSVITA. De los 13 pacientes con TIO que recibieron tratamiento en el Estudio 7, seis eran hombres y tenían entre 41 y 73 años de edad (mediana de 58,0 años). El fosfato oral y los análogos activos de vitamina D se interrumpieron dos semanas antes de la inscripción en el estudio. Los pacientes recibieron CRYSVITA cada 4 semanas a una dosis inicial basada en el peso de 0,3 mg/kg para alcanzar un nivel de fósforo sérico en ayunas de 2,5 a 4,0 mg/dL. La dosis media (DE) fue 0,91 (0,59) mg/kg en la semana 48 y 0,96 (0,70) mg/kg en la semana 88.

Fósforo sérico

En el estudio 6, CRYSVITA aumentó los niveles medios (DE) de fosforo sérico de 1,60 (0,47) mg/dL al inicio a 2,64 (0,76) mg/dL como promedio en el punto medio de los intervalos de dosis hasta la semana 24 con el 50% de los pacientes (7/14) logrando un nivel medio de fosforo sérico por encima del LIN promediado en el punto medio de los intervalos de dosis hasta la semana 24. Los aumentos en las concentraciones medias de fosforo sérico se mantuvieron cerca o por encima del LIN hasta la semana 144 (Figura 3). La proporción de TmP/TFG aumentó en estos pacientes desde una media (DE) de 1,12 (0,54) mg/dL al inicio a 2,12 (0,64) mg/dL en la semana 48 y permaneció estable hasta la semana 144.

Figura 3. Concentración de fósforo sérico y cambio desde el inicio en el estudio 6 (mg/dL)



La línea punteada representa el límite inferior de lo normal (2,5 mg/dL) para los pacientes del estudio 6.

En el estudio 7, CRYSVITA aumentó el nivel de fósforo sérico medio (DE) de 1,62 (0,49) mg/dL al inicio del estudio a 2,63 (0,87) mg/dl como promedio en el punto medio de los intervalos de dosis hasta la semana 24 con un 69% de pacientes (9/13) logrando un nivel medio de fósforo sérico por encima del LIN promediado en el punto medio en el intervalo de dosis hasta la semana 24. Las concentraciones medias de fosfato sérico se mantuvieron por encima del LIN hasta la semana 88. La capacidad de reabsorción de fosfato renal, según la evaluación de TmP/GFR, aumentó desde una media (DE) de 1,15 (0,43) mg/dL al inicio del estudio a 2,30 mg/dL (0,48) mg/dL en la semana 48.

Histomorfometría ósea

En el estudio 6, la osteomalacia estaba presente al inicio del estudio en nueve de 11 pacientes con biopsias óseas emparejadas y se evaluó la curación después de 48 semanas de tratamiento. En estos 9 pacientes con osteomalacia al inicio del estudio, la VO/VB disminuyó desde una puntuación media (DE) del 21,2% (19,9) al inicio al 13,9% (16,7), un cambio del -34%. O.Th disminuyó de una media (DE) de 18,9 (11,9) micrómetros a 12,1 (10,1) micrómetros, un cambio de -36%. La MLt disminuyó en 3 pacientes desde una media (DE) de 667 (414) días a 331 (396) días, un cambio de -50%.

En el Estudio 7, la osteomalacia estaba presente al inicio del estudio en los 3 pacientes con biopsias óseas emparejadas y la curación se evaluó después de 48 semanas de tratamiento. En estos 3 pacientes, la VO / VB disminuyó desde una puntuación media (DE) de 14,0% (15,2) al inicio del estudio a 9,2% (5,5), un cambio de -34%. O.Th disminuyó de una media (DE) de 16,0 (13,7) micrómetros a 13,5 (7,1) micrómetros, un cambio de -16%.

Evaluación radiográfica de la osteomalacia

En el estudio 6, se realizaron gammagrafías óseas de todo el cuerpo marcadas con 99m-tecnecio al inicio del estudio y puntos de tiempo posteriores durante el estudio en los 14 pacientes. Las gammagrafías óseas permiten evaluar los sitios de mayor captación del marcador en una amplia gama de afecciones óseas, incluida la osteomalacia. En pacientes con TIO, se presume que el aumento de la captación del marcador en la gammagrafía ósea se debe a fracturas no traumáticas y seudofracturas. Al inicio del estudio, todos los pacientes tenían áreas de captación del marcador con un total de 249 anomalías óseas en 14 pacientes. El número de áreas de captación del marcador disminuyó desde la semana 48 hasta la semana 144, lo que sugiere la curación de las lesiones.

14 CÓMO SE SUMINISTRA / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

La inyección de CRYSVITA (burosumab) para administración subcutánea se presenta como una solución estéril, sin conservantes, transparente a ligeramente opalescente e incolora a marrón-amarillo pálido. El producto está disponible como un vial de dosis única por caja en las siguientes concentraciones:

10 mg/mL

20 mg/mL

30 mg/mL

Los viales de CRYSVITA deben almacenarse en la caja original hasta el momento de su uso en condiciones de refrigeración de 2°C a 8°C. Mantenga el vial de CRYSVITA en la caja original para protegerlo de la luz hasta el momento de su uso.

No congele ni agite CRYSVITA.

No use CRYSVITA después de la fecha de vencimiento impresa en la caja.

Los viales de CRYSVITA son de una sola dosis. Deseche cualquier producto no utilizado.

15. FECHA Y VERSIÓN DE MODIFICACIÓN DEL TEXTO

Fecha de revisión del texto 10/2020

Versión 2

CRYSVITA® 10mg/mL: Autorización BE-01264

CRYSVITA® 20mg/mL: Autorización BE-01265

CRYSVITA® 30mg/mL: Autorización BE-01266