FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CRYSVITA (BUROSUMAB) **10 mg/1mL, 20 mg/1mL, 30 mg/1mL,** SOLUCIÓN **INYECTABLE**.

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

CRYSVITA (burosumab) 10mg/1mL, 20mg/1mL, 30mg/1mL, **Solución inyectable**

Disponible sólo con receta **simple**

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cantidad del producto

CRYSVITA 10mg solución para inyección
Cada vial contiene 10 mg de burosumab en 1 mL de solución.

CRYSVITA 20mg solución para inyección
Cada vial contiene 20 mg de burosumab en 1 mL de solución.

CRYSVITA 30mg solución para inyección
Cada vial contiene 30 mg de burosumab en 1 mL de solución.

Burosumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG1 contra FGF23 que se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando un cultivo de células de mamífero de ovario de hámster chino (CHO).

Composición de la fórmula: principio activo y excipientes

La composición de CRYSVITA, se presenta en la tabla 1.

Tabla 1: Composición de CRYSVITA

Componente	Concentración	Cantidad por vial		
		10 mg/1 mL	20 mg/1 mL	30 mg/1 mL
Burosumab	10, 20 o 30 mg/mL	10 mg	20 mg	30 mg

De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución transparente a ligeramente opalescente e incolora a marrón-amarillo pálido.

4. DETALLES CLÍNICOS

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23)
Código ATC: M05BX05

4.1 Indicaciones terapéuticas

CRYSVITA está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en **niños y adolescentes de 1 a 17 años con signos radiográficos de enfermedad ósea, y en adultos.**

4.2 Posología y vía de administración

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedades óseas metabólicas

Consideraciones de administración

Descontinúe el fosfato oral y los análogos de la vitamina D una semana antes del inicio del tratamiento. La concentración de fósforo sérico en ayunas debe ser inferior al rango de referencia para la edad antes del inicio del tratamiento.

Dosis recomendada y ajuste de la dosis

*Pacientes pediátricos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (1 a **17** años de edad)*

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 **2 semanas durante el primer mes de tratamiento y, cada** 4 semanas durante **los siguientes 2** 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 con más frecuencia que 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 en forma escalonada **en incrementos de 0,4 mg/kg** 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 2.

Tabla 2: Cronograma de dosis pediátrica para el aumento escalonado de la dosis

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 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 según el cronograma de dosis que se muestra en la Tabla 3. 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 la Tabla 2.

Tabla 3: Cronograma de dosis pediátricas para reiniciar el tratamiento

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

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 con más frecuencia que 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 4. Reevalúe el fósforo sérico 2 semanas después de cualquier cambio de dosis.

Tabla 4: Cronograma de dosis en adultos para reiniciar el tratamiento

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

Administración

CRYSVITA se administra mediante inyección subcutánea y debe ser administrada por un profesional de atención médica.

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 más de 1,5 mL un determinado día de administración, se debe dividir el volumen total de CRYSVITA y se debe administrar en dos lugares de inyección diferentes. Controle la aparición de signos de reacciones.

Inspeccione visualmente CRYSVITA para detectar partículas y cambio de coloración antes de la administración. CRYSVITA es una solución estéril, incolora a marrón-amarillo pálido- y 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.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis, reanude CRYSVITA lo antes posible a la dosis prescrita.

4.3 Contraindicaciones

- CRYSVITA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier ingrediente en la formulación, incluido cualquier excipiente. Para obtener una lista completa, consulte Formas farmacéuticas, concentraciones y composición.
- No use CRYSVITA con fosfato oral y análogos de la vitamina D activa.
- No inicie el tratamiento con CRYSVITA si el fósforo sérico **en ayunas** se encuentra entre o por encima del rango normal para la edad.
- CRYSVITA está contraindicada en pacientes con deterioro grave de la función renal o enfermedad renal terminal debido a que estas afecciones se asocian con metabolismo mineral anormal.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Generales

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 [consulte Posología y vía de administración].

Se recomienda un control de los signos y síntomas de la nefrocalcinosis, p. ej., con ecografía renal, al inicio del tratamiento y cada 6 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento, y anualmente a partir de entonces. Se recomienda un control de los niveles plasmáticos de fosfatasa alcalina, calcio, hormona paratiroidea (PTH) y creatinina cada 6 meses (cada 3 meses en los niños de 1 a 2 años) o de la forma indicada.
Se aconseja un control de los niveles de calcio y fosfato en orina cada 3 meses.

Hormona paratiroidea en suero
Se han observado aumentos en la hormona paratiroidea en suero en algunos pacientes con XLH durante el tratamiento con burosumab. Se aconseja determinar periódicamente los niveles de hormona paratiroidea en suero.

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].

Inmunológicas

Hipersensibilidad:
En pacientes que reciben CRYSVITA se han informado reacciones de hipersensibilidad (p. ej., erupción, urticaria). Interrumpa CRYSVITA si ocurren reacciones de hipersensibilidad serias e inicie el tratamiento médico adecuado [consulte Reacciones adversas].

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.

Se detectaron anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibodies, ADA) preexistentes en hasta un 10 % de los pacientes en estudios clínicos. No se detectaron ADA en pacientes que eran negativos para anticuerpos al inicio del tratamiento. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, no se pudieron detectar anticuerpos contra burosumab en la mayoría de los pacientes que tenían niveles séricos de burosumab ≥ 3750 ng/mL.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con CRYSVITA.

4.6 Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas

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. En útero, la exposición a burosumab en macacos Cynomolgus no produjo efectos teratogénicos. Se observaron efectos adversos como pérdida fetal tardía y parto de pretérmino en macacos Cynomolgus hembra preñadas; sin embargo, es improbable que estos efectos indiquen riesgo clínico debido a que ocurrieron a una exposición al fármaco que fue 64 veces más alta, según el AUC, que la exposición de seres humanos a 1 mg/kg cada 4 semanas, y en los monos sin XLH estuvieron acompañados por hiperfosfatemia materna y mineralización placentaria. Se deben monitorear los niveles de fósforo sérico durante todo el embarazo [consulte Posología y vía de administración].

Datos en animales
En un estudio de toxicidad reproductiva en macacos Cynomolgus hembra preñadas sin XLH, se administró burosumab por vía intravenosa una vez cada dos semanas desde el día 20 del embarazo hasta el parto o la cesárea en el día 133, lo que incluye el período de organogénesis, en dosis de 1, 7 y 64 veces la exposición en seres humanos a la dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas para seres humanos adultos. El tratamiento no produjo efectos teratogénicos en los fetos o las crías. Se observó un aumento de las pérdidas fetales tardías, disminución del período de gestación y aumento de la incidencia de partos de pretérmino con una exposición a 64 veces la exposición en seres humanos adultos a la dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas, concomitante con

hiperfosfatemia materna y mineralización placentaria. Se detectó burosumab en el suero de fetos, lo que indica que cruza la placenta. Se observó hiperfosfatemia, pero no mineralización ectópica, en fetos y crías de madres expuestas a 64 veces la exposición en seres humanos a la dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas. El burosumab no afectó el crecimiento pre y postnatal, incluida la capacidad de supervivencia de las crías.

No se recomienda utilizar burosumab durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Fertilidad
Los estudios realizados en animales han mostrado efectos en los órganos reproductores de los machos. No hay datos clínicos disponibles relativos al efecto de burosumab en la fertilidad de los seres humanos. No se realizaron estudios de fertilidad específicos en animales con burosumab.

Lactancia

Se desconoce si el fármaco **o sus metabolitos** se excreta**n** en la leche materna. Se debe tener precaución, ya que muchos fármacos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.
Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con burosumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Pediátricos

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de CRYSVITA en pacientes pediátricos de 1 año o más. La eficacia en pacientes pediátricos de 1 año o más con XLH se basa en estudios abiertos de 52 pacientes pediátricos de 5 a 12 años de edad con XLH (Estudio UX023-CL201) y en 13 pacientes pediátricos de 1 a 4 años de edad con XLH (Estudio UX023-CL205) que evaluaron el fósforo sérico y los hallazgos radiográficos. La eficacia en adolescentes está respaldada por estudios en pacientes pediátricos de menos de 12 años de edad. La administración del fármaco en este grupo de edad se derivó utilizando modelado y simulación de datos de PK y PD en sujetos adultos y pediátricos.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de CRYSVITA en pacientes pediátricos con XLH de menos de 1 año de edad [consulte Reacciones adversas y Ensayos clínicos].

Geriátricos

Los estudios clínicos con CRYSVITA no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

4.7 Reacciones adversas

Descripción general de las reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes (≥10 %) en pacientes pediátricos con XLH son: cefalea, reacción en el lugar de la inyección, dolor en extremidad, disminución de vitamina D, sarpullido, odontalgia, mialgia, absceso dental, mareos, **tos vómitos y estreñimiento.**

Las reacciones adversas más frecuentes (≥5 % y en al menos 2 pacientes más que el placebo) en pacientes adultos con XLH son: dolor de espalda, cefalea, infección dental, síndrome de piernas inquietas, disminución de vitamina D, mareos, estreñimiento, espasmo muscular y aumento del fósforo en sangre.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con XLH

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición a CRYSVITA en 65 pacientes pediátricos con XLH que incluyeron 52 expuestos durante al menos 64 semanas (Estudio UX023-CL201) y 13 expuestos durante al menos 40 semanas (Estudio UX023-CL205). En total, los pacientes con XLH pediátricos estuvieron expuestos a CRYSVITA durante una media de108 semanas (mín. 40,9, máx. 150,0). CRYSVITA se estudió en dos estudios pediátricos abiertos de fase 2 (UX023-CL201, edades 5 a 12 años, n = 52; UX023-CL205, edades ≥ 1 a < 5 años, n = 13). En total, la población de pacientes tenía entre 1-12 años (media de edad de 7,4 años), 51% eran varones, y 89% eran blancos/caucásicos y tenían diagnóstico de XLH. En el Estudio UX023-CL201, 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 a la semana 64; los otros 26 pacientes recibieron CRYSVITA cada 4 semanas. En el Estudio UX023-CL205, los pacientes recibieron CRYSVITA a una dosis media de 0,89 mg/kg (rango 0,8 – 1,2 mg/kg) cada 2 semanas a la semana 40. Las reacciones adversas informadas en más del 10% de los pacientes pediátricos tratados con CRYSVITA se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Reacciones adversas informadas en más del 10 % de los pacientes pediátricos que recibieron CRYSVITA en los Estudios UX023-CL201 y UX023-CL205

Reacción adversa (MedDRA 18.1)	UX023-CL201 (N = 52) n (%)	UX023-CL205 (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)
Dolor en extremidad	24 (46)	3 (23)	27 (42)
Disminución de vitamina D[2]	19 (37)	2 (15)	21 (32)
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)

Reacción adversa (MedDRA 18.1)	UX023-CL201 (N = 52) n (%)	UX023-CL205 (N = 13) n (%)	Global (N = 65) n (%)

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, hinchazón 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.

Incluir en tabla 5 lo siguiente:

Reación adversa (MedDRA 18.1)
Vómitos; (UX023-CL201) 25 (48%), (UX023-CL205) 6 (46%), (Global) 31 (48%)
Pirexia; (UX023-CL201) 23 (44%), (UX023-CL205) 8 (62%), (Global) 31 (48%)
(incluir en tabla 5).

Reacciones de hipersensibilidad

En pacientes pediátricos, los posibles 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 estudios pediátricos, aproximadamente el 58% de los pacientes tuvo una reacción local (p. ej., urticaria en el lugar de la inyección, eritema, erupción, hinchazón, moretón, dolor, prurito y hematoma) en el lugar de la 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

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a CRYSVITA en 68 pacientes adultos con XLH, de 20-63 años de edad (media de edad 41 años), de los cuales la mayoría era de raza blanca/caucásicos (81%) y mujeres (65%). CRYSVITA se estudió principalmente en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 3 en adultos con XLH (Estudio UX023-CL303: CRYSVITA = 68, placebo = 66), en el cual los pacientes recibieron CRYSVITA a una dosis media de 0,95 mg/kg (rango 0,3 – 1,2 mg/kg) por vía subcutánea cada 4 semanas a la semana 24. Las reacciones adversas informadas en más del 5 % de los pacientes tratados con CRYSVITA y en 2 pacientes o más que con placebo en la porción controlada con placebo de 24 semanas del Estudio UX023-CL303 se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: 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 UX023-CL303

Reacción adversa (MedDRA 18.1)	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)
Estreñimiento	6 (9)	0 (0)
Espasmo muscular	5 (7)	2 (3)
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-hidroxicolecalciferol en sangre y disminución de vitamina D.
[4] Aumento de fósforo en sangre incluye: aumento de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

Reacciones de hipersensibilidad

Pacientes pediátricos:

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad (incluidas erupción en la zona de inyección, erupción, urticaria, hinchazón facial y dermatitis) en el 18 % de los pacientes pediátricos. Todas las reacciones notificadas fueron de intensidad leve o moderada.

Pacientes adultos:

En el período doble ciego del Estudio UX023-CL303 en adultos, 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 UX023-CL303, 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)

Pacientes pediátricos:

Han aparecido reacciones locales (p. ej., urticaria en la zona de inyección, eritema, erupción, hinchazón, cardenales, dolor, prurito y hematoma) en la zona de inyección. En los estudios pediátricos, aproximadamente un 56 % de los pacientes presentó una reacción en la zona de inyección. Las reacciones en la zona de inyección fueron por lo general de intensidad leve, aparecieron en el plazo de 1 día tras la administración del medicamento, duraron aproximadamente entre 1 y 3 días, no requirieron tratamiento y remitieron en casi todos los casos.

Pacientes adultos:

En el período doble ciego del Estudio UX023-CL303, aproximadamente 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 UX023-CL303, aproximadamente 12% del grupo de tratamiento con CRYSVITA presentó empeoramiento del síndrome de piernas inquietas (Restless Leg Syndrome, RLS) basal o aparición de nueva RLS 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.

Disminución de la vitamina D

Pacientes pediátricos:

Se ha observado una disminución de 25 hidroxivitamina D en suero tras iniciar el tratamiento con burosumab en aproximadamente el 8 % de los pacientes pediátricos, posiblemente debido al aumento en la conversión a 1,25 dihidroxivitamina D activada. La administración complementaria de vitamina D inactiva fue efectiva en restaurar los niveles plasmáticos a los valores normales.

Estenosis espinal.

La estenosis espinal es frecuente en adultos con XLH y se ha reportado compresión de la médula espinal. En los estudios de fase 2 y fase 3 de CRYSVITA en adultos con XLH (N=176), un total de 6 pacientes se sometieron a cirugía espinal. La mayoría de estos casos parecían implicar la progresión de una estenosis espinal preexistente. Se desconoce si la terapia CRYSVITA exacerba la estenosis espinal o la compresión de la médula espinal

Reacciones adversas menos frecuentes en los ensayos clínicos

Debido al tamaño de los ensayos clínicos, todas las reacciones adversas al fármaco se presentan más arriba como reacciones adversas frecuentes en los ensayos clínicos.

4.9 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 Cynomolgus 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].
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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 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.

5.2 Propiedades farmacodinámicas

Tras la administración SC de burosumab en pacientes con XLH, los niveles de fósforo sérico aumentaron rápidamente de manera dependiente de la concentración de burosumab. Las concentraciones más altas de burosumab se asociaron con un mayor aumento de los niveles de fósforo sérico. 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 Ensayos clínicos].

Se observó la elevación del FGF23 total sérico después del inicio del tratamiento con burosumab. Se desconocen las implicancias clínicas de las concentraciones séricas elevadas de FGF23 total.

5.3 Propiedades farmacocinéticas

Burosumab mostró una farmacocinética lineal tras las inyecciones SC dentro del rango de dosis de 0,1 a 1 mg/kg.

En pacientes adultos con XLH, la concentración valle media en estado de equilibrio (±SD) de burosumab fue de 5,8 (±3,4) mμ/mL.

En pacientes pediátricos con XLH (5-12 años de edad), la concentración valle media en estado de equilibrio (±SD) de burosumab fue de 15,8 (±9,4) μg/mL.

En pacientes pediátricos con XLH (1-4 años de edad), la concentración valle media en estado de equilibrio (±SD) de burosumab fue de 11,2 (±4,6) µg/mL.

Absorción: Tras las administraciones SC únicas de burosumab, los valores medios de T_{max} de todos los niveles de dosis (0,1 a 1 mg/kg) oscilaron entre 8 y 11 días. Tras la administración de dosis SC múltiples, se alcanzaron las concentraciones de burosumab en estado de equilibrio en el plazo de aproximadamente 9 semanas, y se estima que la acumulación sistémica es de 2,5 veces y 1,6 veces para los regímenes de administración de una vez cada 2 semanas y una vez cada 4 semanas, respectivamente.

Distribución: Se estima que el volumen aparente de distribución de burosumab es de 8 L para un paciente de 70 kg de peso corporal.

Eliminación: Se estimó que la depuración aparente de burosumab **depende del peso corporal y se estima que** es de 0,290 L/día para un paciente **adulto** de 70 kg de peso corporal **y de 0,136 L/día en un paciente pediatrico de 30kg**. La vida media estimada de burosumab fue de aproximadamente 19 días.

No se ha identificado la vía exacta por la cual se metaboliza el burosumab. Como anticuerpo monoclonal humano, se prevé que el burosumab sea degradado en pequeños péptidos y aminoácidos por medio de vías catabólicas de la misma manera que las IgG endógenas.

Poblaciones y condiciones especiales

El análisis farmacocinético poblacional indicó que la eliminación y el volumen de distribución del burosumab aumenta cuando aumenta el peso corporal. No se halló que la edad influya significativamente en la PK de burosumab.

Insuficiencia hepática: No se han llevado a cabo estudios específicos para determinar el efecto del deterioro de la función hepática en la farmacocinética del burosumab.

Insuficiencia renal: No se han llevado a cabo estudios específicos para determinar el efecto del deterioro de la función renal en la farmacocinética del burosumab.

5.4 Estudios preclínicos

Toxicología y/o farmacología en animales

En conejos y macacos Cynomolgus, la inhibición de la señalización del FGF23 por parte del burosumab aumentó el fosfato sérico y la 1,25 dihidroxivitamina D. Se observó mineralización ectópica en múltiples tejidos y órganos con dosis de burosumab que produjeron niveles suprafisiológicos de fosfato sérico en los animales sin XLH. En un estudio en ratones de cepa salvaje (wild type, WT) y ratones Hyp hipofosfatémicos, un modelo de XLH en múridos, la mineralización ectópica fue marcadamente menor en los ratones Hyp.

En macacos Cynomolgus adultos, el burosumab aumentó el recambio óseo, el contenido mineral y/o la densidad mineral y el grosor cortical con exposiciones de 37 a 65 veces la exposición en seres humanos a la dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas. Se observaron efectos adversos a nivel óseo que incluyeron reducción

de la densidad mineral ósea, de la mineralización ósea y de la fuerza ósea en monos macho adultos con exposiciones de 37 a 47 veces la exposición en seres humanos a la dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas.

En macacos Cynomolgus jóvenes, el burosumab aumentó el recambio óseo, el contenido mineral y/o la densidad mineral y/o el grosor cortical con exposiciones de 0,5 a 5 veces la exposición pediátrica clínica. La mineralización ósea estuvo disminuida en un mono macho con una exposición de 5 veces la exposición pediátrica, pero no hubo ningún efecto en la fuerza ósea. El burosumab no afectó el desarrollo óseo en monos jóvenes en dosis de hasta 5 veces la exposición pediátrica.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
No se evaluó el potencial carcinogénico de burosumab en estudios a largo plazo en animales.

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

No se han llevado a cabo estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar los efectos del burosumab.

Los estudios de toxicología con burosumab de hasta 40 semanas de duración en macacos Cynomolgus sin XLH no mostraron efectos adversos significativos en los órganos reproductivos de las hembras en dosis de hasta 65 veces la exposición en seres humanos a la dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas. En monos machos, se observó mineralización mínima de la rete testis o de los túbulos seminíferos asociada con hiperfosfatemia con exposiciones de 11 a 37 veces la exposición en seres humanos, pero el análisis del semen no mostró ningún efecto adverso.

6 ENSAYOS CLÍNICOS

Diseño del ensayo y características demográficas del estudio

Hipofosfatemia pediátrica ligada al cromosoma X

CRYSVITA se evaluó en 65 pacientes pediátricos con XLH.

UX023-CL201 es un estudio aleatorizado, abierto, realizado en 52 pacientes prepuberales con XLH, de 5 a 12 años de edad, que comparó el tratamiento con CRYSVITA administrado cada 2 semanas frente a cada 4 semanas. Tras una fase inicial de ajuste 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 su participación. La dosis de burosumab se ajustó para alcanzar una concentración sérica de fósforo en ayunas de 3,5 a 5,0 mg/d~~l~~ **L**. Veintiséis de 52 pacientes recibieron CRYSVITA cada dos semanas a una dosis promedio de 0,73 (rango: 0,3, 1,5), 0,98 (rango: 0,4, 2,0) y 1,04 (rango: 0,4, 2,0) mg/kg a las semanas 16, 40 y 60 respectivamente, y hasta una dosis máxima de 2,0 mg/kg. Los 26 pacientes restantes recibieron CRYSVITA cada cuatro semanas. Al momento del ingreso al estudio, la media de edad de los pacientes fue de 8,5 años y el 46% era de sexo masculino. El noventa y seis por ciento había recibido fosfato oral y análogos de la vitamina D activa durante una media de 7 (2,4) años. El fosfato oral y los análogos de la vitamina D activa se interrumpieron antes de la inscripción en el estudio. El noventa y cuatro por ciento de los pacientes tenía evidencia radiográfica de raquitismo al inicio.

UX023-CL205 es un estudio abierto de 64 semanas realizado 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 ajuste de la dosis hasta 1,2 mg/kg según las mediciones de fósforo sérico. Todos los pacientes completaron al

menos 40 semanas en el estudio; ningún paciente interrumpió su participación. Al momento del ingreso al estudio, la media de edad de los pacientes fue de 2,9 años y el 69% era de sexo masculino. Todos los pacientes tenían evidencia radiográfica de raquitismo al inicio y habían recibido fosfato oral y análogos de la vitamina D activa durante una media de 16,9 (13,9) meses. El fosfato oral y los análogos de la vitamina D activa se interrumpieron antes de la inscripción en el estudio.

Hipofosfatemia ligada al cromosoma X en adultos

UX023-303 es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en 134 pacientes adultos con XLH. El estudio incluyó un período de tratamiento controlado con placebo de 24 semanas, seguido de un período abierto de 24 semanas en el que los pacientes aleatorizados a placebo cambiaron a CRYSVITA; todos los pacientes permanecieron en ciego para su asignación del tratamiento original. Un paciente en el grupo de CRYSVITA interrumpió el tratamiento durante el período de tratamiento controlado con placebo de 24 semanas, 7 pacientes interrumpieron el tratamiento durante el segundo período de 24 semanas y 126 pacientes completaron 48 semanas de tratamiento. CRYSVITA se administró a una dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas. Al momento del ingreso al estudio, la media de edad de los pacientes fue de 40 años (rango de 19 a 66 años) y el 35% era de sexo masculino. La media (SD) basal de la concentración de fósforo sérico estuvo por debajo del límite inferior de lo normal en 1,98 (0,31) mg/d~~l~~ **L**. No se permitió el uso de fosfato oral y de los análogos de la vitamina D activa durante el estudio.

UX023-CL304 es un estudio abierto, de grupo único y de 48 semanas realizado en 14 pacientes adultos con XLH para evaluar los efectos de CRYSVITA en la mejora de la osteomalacia según lo determinado por la evaluación histológica e histomorfométrica de biopsias óseas de la cresta ilíaca. Los pacientes recibieron 1 mg/kg de CRYSVITA cada cuatro semanas. Al momento del ingreso al estudio, la media de edad de los pacientes fue de 40 años (rango de 25 a 52 años) y el 43% era de sexo masculino. No se permitió el uso de fosfato oral y de los análogos de la vitamina D activa durante el estudio.

Resultados del estudio

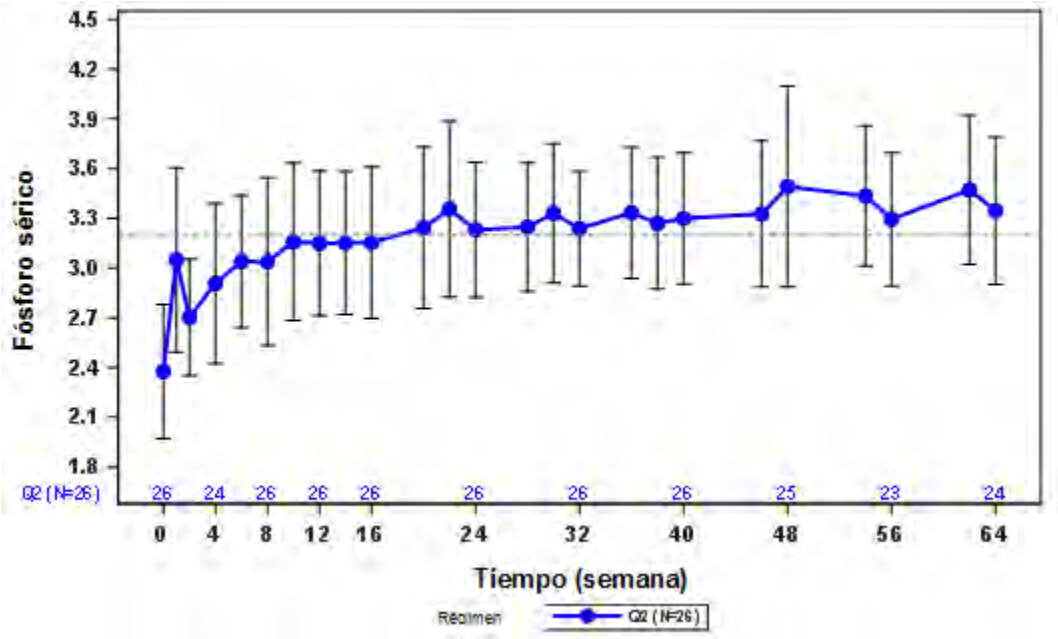
Hipofosfatemia pediátrica ligada al cromosoma X

Fósforo sérico

En el Estudio UX023-CL201, CRYSVITA aumentó los niveles medios (SD) de fósforo sérico de 2,4 (0,40) al inicio a 3,3 (0,40) y 3,4 (0,45) mg/dl a la semana 40 y la semana 64 en los pacientes que recibieron CRYSVITA cada 2 semanas. La proporción entre la tasa de reabsorción tubular renal máxima de fosfato y la tasa de filtración glomerular (TmP/GFR) aumentó en estos pacientes de una media (SD) de 2,2 (0,49) al inicio a 3,3 (0,60) y 3,4 (0,53) mg/dl en la semana 40 y la semana 64.

En el Estudio UX023-CL205, CRYSVITA aumentó la media (SD) de los niveles de fósforo sérico de 2,5 (0,28) mg/dl al inicio a 3,5 (0,49) mg/dl en la semana 40.

Figura 1: Niveles de fósforo sérico (mg/dl) a lo largo del tiempo en niños de 5-12 años de edad que recibieron CRYSVITA cada 2 semanas en el Estudio UX023-CL201[a]



a) Nivel de fósforo sérico (mg/dl) (media ±SD) en pacientes que reciben CRYSVITA cada 2 semanas. La línea punteada representa el límite inferior de lo normal (3,2 mg/dl) en los pacientes del Estudio UX023-CL201.

Evaluación radiográfica de raquitismo

Se examinaron las radiografías de 52 pacientes con XLH tratados con CRYSVITA en el Estudio UX023-CL201 y de 13 pacientes del Estudio UX023-CL205 para evaluar el raquitismo relacionado con la XLH, utilizando el puntaje de Thacher de gravedad del raquitismo (Rickets Severity Score, RSS) 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 UX023-CL201, el puntaje medio (SD) basal de RSS total fue de 1,9 (1,17) en los pacientes que recibieron CRYSVITA cada dos semanas. Después de 40 semanas de tratamiento con CRYSVITA, el RSS total medio disminuyó de 1,9 a 0,8 (consulte la Tabla 7). Después de 40 semanas de tratamiento con CRYSVITA, el puntaje medio global de RGI-C fue de +1,7 en los pacientes que recibieron CRYSVITA cada dos semanas. Dieciocho de los 26 pacientes alcanzaron un puntaje RGI-C de ≥ +2,0. Estos hallazgos se mantuvieron a la semana 64, como se muestra en la Tabla 7.

En el Estudio UX023-CL205, 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). Los 13 pacientes alcanzaron un puntaje de RGI-C global ≥ +2,0. La media (SE) de deformidad de los miembros inferiores según lo evaluado por el puntaje RGI-C, utilizando radiografías de toda la pierna en posición de pie, fue de +1,3 (0,14) (consulte la Tabla 7).

Tabla 7: Respuesta del raquitismo en niños de 1-12 años que recibieron CRYSVITA cada 2 semanas en el Estudio UX023-CL201 y el Estudio UX023-CL205

Criterio de valoración Momento de evaluación	CRYSVITA cada 2 semanas	
	UX023-CL201 (N = 26)	UX023-CL205 (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)	

a) Las 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 UX023-CL201 y del modelo ANCOVA que da cuenta de la edad y el RSS basal. Una reducción en el puntaje RSS indica mejora en la gravedad del raquitismo.

Actividad de la fosfatasa alcalina sérica

En el Estudio UX023-CL201, 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 %, $p < 0,0001$) en los pacientes que recibieron CRYSVITA cada 2 semanas.

En el Estudio UX023-CL205, 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 UX023-CL201, 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 dos semanas (cambio de las medias de LS [SE] de +0,19 [0,05] [CI del 95%: 0,09 a 0,29]).

Hipofosfatemia ligada al cromosoma X en adultos

Fósforo sérico

En el inicio del Estudio UX023-CL303, 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 2,1 (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 8).

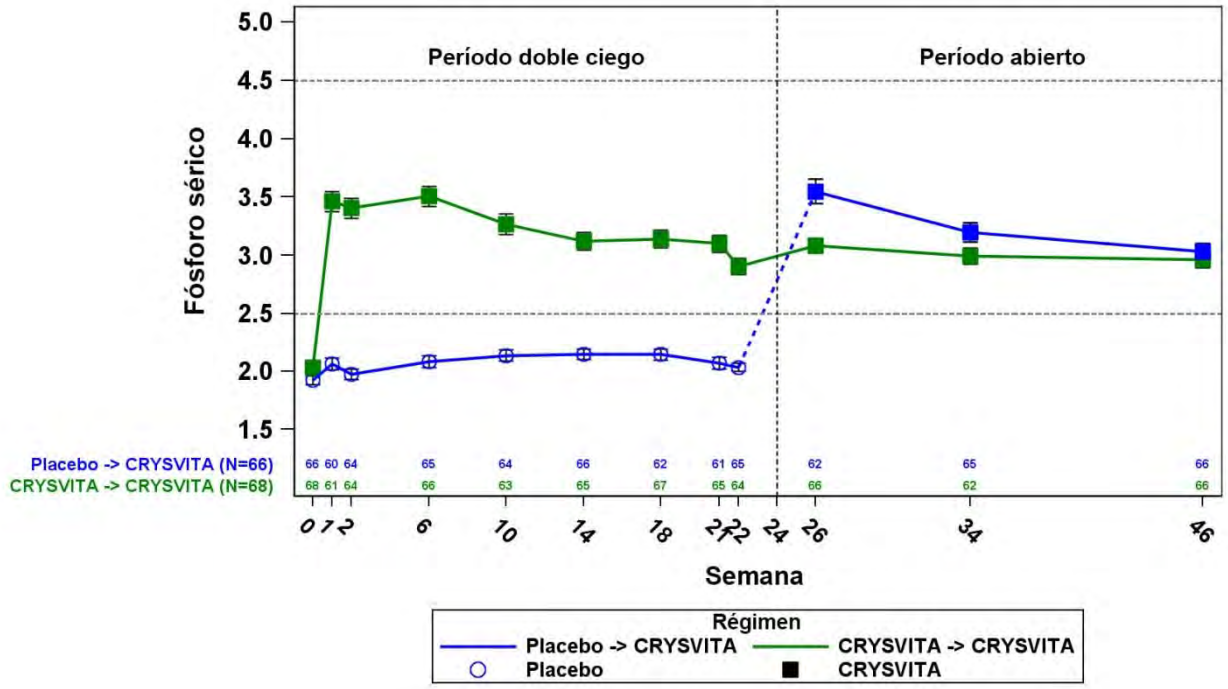
Tabla 8: Proporción de pacientes adultos que alcanzaron niveles medios de fósforo sérico por encima del LLN en el punto medio del intervalo entre dosis en el período de 24 semanas controlado con placebo del Estudio UX023-CL303

	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.

En el grupo inicial con CRYSVITA, las concentraciones medias de fósforo sérico permanecieron en el LLN o por encima del mismo durante las 48 semanas de tratamiento. En los pacientes que fueron cruzados de placebo a CRYSVITA a la semana 24, las concentraciones medias de fósforo sérico aumentaron por encima del LLN en la primera visita después de la primera administración de CRYSVITA (semana 26) y permanecieron en el LLN o por encima del mismo durante todo el tratamiento con CRYSVITA (Figura 2).

Figura 2: Concentraciones pico medias de fósforo sérico (± SE) (mg/dl) en el Estudio UX023-CL303



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 1,6 (0,37) y 1,7 (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 1,7 (0,37) y 2,7 (0,75) mg/dl en los grupos de placebo y CRYSVITA. En la semana 24 (extremo de un intervalo de dosis), la media (SD) de la TmP/GFR fue de 1,7 (0,42) y 2,2 (0,48) mg/dl en los grupos de placebo y CRYSVITA.

Dolor asociado a la XLH

El Estudio UX023-CL303 investigó CRYSVITA para el tratamiento del dolor asociado a la XLH. El dolor se midió con un formulario abreviado del cuestionario breve del dolor (brief pain inventory, BPI). Los puntajes del BPI oscilan entre 0 (ausencia de dolor) y 10 (peor dolor posible). Después de las primeras 24 semanas, los puntajes medios (SD) del peor dolor disminuyeron de 6,5 (1,43) a 6,1 (2,01) en el grupo de placebo y de 6,8 (1,31) a 5,8 (1,92) en el grupo de CRYSVITA (Tabla 9).

Tabla 9: Cambios en el dolor asociado a la XLH con CRYSVITA en el Estudio UX023-CL303 a la semana 24

		Placebo (N = 66)	CRYSVITA (N = 68)
Cambio en el puntaje del peor dolor[a]	Media (SD) basal	6,54 (1,433)	6,81 (1,308)
	Media (SD) a la semana 24[b]	6,09 (2,013)	5,82 (1,916)
	Cambio en las medias de LS (SE)	-0,32 (0,222)	-0,79 (0,211)
	Diferencia en las medias de LS (SE)[c]		-0,46 (0,275) Valor de p = 0,0919

a Las estimaciones de las medias de LS y de los valores de p son del modelo de la ecuación de estimación generalizada que da cuenta del valor inicial, la región, las visitas y el tratamiento y su interacción
b n = 65 placebo, 67 CRYSVITA
c Diferencia de CRYSVITA-placebo

Rigidez y capacidad funcional asociadas a la XLH

El Estudio UX023-CL303 investigó CRYSVITA para el manejo de la rigidez y la capacidad funcional asociadas a la XLH medidas por el Índice de Osteoartritis de las Universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC). Los puntajes de cada dominio del índice se normalizaron y oscilaron entre 0-100; un puntaje más alto indicaba una peor capacidad funcional. A las 24 semanas, el puntaje medio (SD) de rigidez del WOMAC disminuyó de 61,4 (20,77) a 60,4 (21,83) en el grupo de placebo y de 64,7 (20,25) a 53,7 (20,76) en el grupo de CRYSVITA (Tabla 10).

Prueba de la marcha de 6 minutos
Esta prueba de ejercicio se realizó en todos los pacientes en la visita basal y en las semanas 12, 24, 36 y 48 (diferencia en las medias de mínimos cuadrados del cambio desde la visita basal, burosumab → placebo). Las mejorías continuaron hasta la semana 48, en la que la distancia en la prueba de marcha aumentó de 357 m en la visita basal a 393 m en la semana 48. Los pacientes que pasaron del placebo a burosumab lograron mejorías similares tras 24 semanas de tratamiento.

Tabla 10: Cambios en la rigidez y la capacidad funcional con CRYSVITA en el Estudio UX023-CL303 a la semana 24

		Placebo (N = 66)	CRYSVITA (N = 68)
Cambio en el puntaje de rigidez[a]	Media (SD) basal	61,36 (20,770)	64,71 (20,253)
	Media (SD) a la semana 24[b]	60,38 (21,827)	53,73 (20,759)
	Cambio en las medias de LS (SE)	0,46 (3,139)	-7,85 (3,034)
	Diferencia en la media de LS (SE)[c]		-8,31 (3,251) Valor de p = 0,0106[e]
Cambio en el puntaje de capacidad funcional[a]	Media (SD) basal	43,89 (19,938)	50,79 (19,660)
	Media (SD) a la semana 24[d]	42,65 (22,760)	43,43 (19,507)
	Cambio en las medias de LS (SE)[b]	-1,79 (2,722)	-3,11 (2,553)
	Diferencia en las medias de LS (SE)[c]		-4,90 (2,479) Valor de p = 0,0478

a Las estimaciones de las medias de LS y de los valores de p son del modelo de la ecuación de estimación generalizada que da cuenta del valor inicial, las estratificaciones en la aleatorización, la región, las visitas y el tratamiento y su interacción
b n = 65 placebo, 67 CRYSVITA
c Diferencia de CRYSVITA-placebo
d n = 65 placebo, 66 CRYSVITA
e El valor de p es estadísticamente significativo después del ajuste por multiplicidad (método de Hochberg)

Evaluación radiográfica de osteomalacia

En el Estudio UX023-CL303, 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, tal como se muestra en la Tabla 11. Durante el período abierto en el que todos los pacientes recibieron CRYSVITA, los pacientes que continuaron recibiendo CRYSVITA mostraron una curación adicional, mientras que los pacientes que comenzaron a recibir CRYSVITA en el período abierto mostraron una tasa más alta de curación completa en comparación con cuando recibían placebo, como se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11: Comparación de la curación de la fractura con CRYSVITA frente a placebo en el Estudio UX023-CL303

	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[a]	0 (0%)	7 (50,0%)	7 (9,0%)	21 (41,2%)	7 (7,7%)	28 (43,1%)
	Placebo → CRYSVITA[b] n (%)	CRYSVITA n (%)	Placebo → CRYSVITA[b] n (%)	CRYSVITA n (%)	Placebo → CRYSVITA[b] n (%)	CRYSVITA n (%)
Curada en la semana 48[b]	6 (46,2%)	8 (57,1%)	26 (33,3%)	33 (64,7%)	32 (35,2%)	41 (63,1%)

a. Porcentaje basado en el inicio
b. Desde la semana 24 a la 48, todos los pacientes recibieron CRYSVITA

Histomorfometría ósea

En el Estudio UX023-CL304, después de 48 semanas de tratamiento, se observó la curación de la osteomalacia en diez 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 26,1% (12,4) al inicio a 11,2% (6,5); una reducción del 57%. El grosor del osteoide (osteoid thickness, O.Th) disminuyó en once pacientes de una media (SD) de 17,2 (4,1) micrómetros a 11,6 (3,1) micrómetros, una reducción 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 .

7. DETALLES FARMACÉUTICOS

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

Los viales de CRYSVITA se deben almacenar en condiciones refrigeradas entre 2°C a 8°C. Mantenga el vial de CRYSVITA en el envase original de cartón para protegerlo de la luz hasta el momento de uso.

No congele ni agite CRYSVITA.

No use CRYSVITA una vez superada la fecha de vencimiento que figura en la caja de cartón.

Los viales de CRYSVITA son para un único uso. Deseche el producto que sobre.

Mantener fuera del alcance de los niños.

La eliminación del medicamento no utilizado o del material de desecho deberá realizarse en conformidad con la normativa local.

8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

dd-mm-aaaa
Versión 1

APROBADO EN CHILE BAJO LOS NÚMEROS DE REGISTRO SIGUIENTES:
CRYSVITA 10mg/1mL - Reg. ISP No. B-XXXX
CRYSVITA 20mg/1mL - Reg. ISP No. B-XXXX
CRYSVITA 30mg/1mL - Reg. ISP No. B-XXXX