

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 133-2023/V1/02062023

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

Fecha de publicación: 02/06/2023

INTRODUCCIÓN

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X o hipofosfatemia ligada a X (HLX) es la forma más frecuente de raquitismo hereditario. Es una enfermedad rara que representa aproximadamente el 80% de los casos de raquitismos hipofosfatémicos hereditarios, con una prevalencia que oscila entre 0,67-4,8/100.000 (1,2,3) y una incidencia de 3,9/100.000 nacidos vivos (3).

La HLX es una alteración ligada al cromosoma X que está causada por mutaciones en el gen PHEX (del inglés *Phosphate regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X chromosome*), expresado en osteocitos. Aunque la patogénesis de la HLX no se conoce completamente, estudios en animales indican que la pérdida de función del gen PHEX se traduce en un aumento del factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF-23) (4,5). El FGF-23 circulante actúa disminuyendo la producción de proteínas relacionadas con la reabsorción de fosfato a nivel renal a través del cotransportador Na/P en el túbulo proximal. Además, actúa reduciendo la producción de 1,25-OH vitamina D. Como consecuencia de dichas mutaciones, los niveles de FGF-23 se mantienen elevados y por lo tanto se reduce la reabsorción de fósforo a nivel renal (6).

La HLX se manifiesta en niños con hipofosfatemia, retraso en el crecimiento con talla baja y raquitismo. Otras complicaciones incluyen craneosinostosis, abscesos dentales y capacidad física limitada. La hipofosfatemia y el descenso en la reabsorción de fósforo a nivel renal se acompaña de valores normales de calcio sérico, valores de entre normales a elevados de hormona paratiroidea (PTH), actividad de fosfatasa alcalina elevada y valores de calcitriol plasmático normal o ligeramente reducidos (7).

Se trata de una enfermedad crónica, que se manifiesta a lo largo de toda la vida y no se resuelve cuando finaliza el crecimiento. En adultos aparecen principalmente deterioro funcional y complicaciones a nivel musculoesquelético. La osteomalacia es el rasgo clínico central de la enfermedad, caracterizada por defectos graves en la mineralización ósea que afectan a la calidad y remodelado óseo, y a la aparición de fracturas o pseudofracturas. De manera casi universal aparece osteoartritis, que se inicia décadas antes que en población general (8), y entesopatía (calcificación de los tendones, ligamentos y de las cápsulas articulares). La hipofosfatemia puede contribuir al dolor óseo y de las articulaciones, retraso en la curación de fracturas y otros síntomas como debilidad muscular o vitalidad disminuida

(7,9). Las lesiones estructurales, especialmente la entesopatía, se han asociado con una disminución de la calidad de vida de estos pacientes (9).

En niños el objetivo del tratamiento se debe centrar en mejorar la velocidad de crecimiento y resolver las alteraciones en el esqueleto, más que en la corrección del fósforo sérico. Paralelamente también se debe realizar seguimiento de la posible aparición de complicaciones relacionadas con el tratamiento convencional: hiperparatiroidismo secundario o terciario, hipercalcemia, hipercalcemia y nefrocalcinosis (6,7). Habitualmente la terapia convencional se suspende cuando finaliza esta fase de crecimiento y en la edad adulta se reinicia en función de los síntomas (10).

El tratamiento actual en niños con HLX consiste en la administración de terapia convencional (fosfato oral y análogos de vitamina D activa), o burosumab en pacientes candidatos según condiciones del Protocolo Farmacológico de uso de burosumab en SNS (11,12). Las medidas quirúrgicas habitualmente se reservan para corregir los casos de arqueamiento grave, la torsión tibial o las fracturas patológicas (5).

En adultos, el objetivo del tratamiento se centra en el manejo del dolor óseo generalizado, mejorar las limitaciones de movilidad (si existen), y el tratamiento de las fracturas no soldadas o con retraso en la consolidación. Debido a que el empleo de fosfato y análogos de vitamina D activa requiere una monitorización frecuente ya que puede provocar complicaciones (dolor abdominal y diarrea, nefrocalcinosis, hiperparatiroidismo,...), este tratamiento se reserva a pacientes sintomáticos. La terapia convencional puede iniciarse (o mantenerse) para el tratamiento de la osteomalacia, el dolor articular y otros síntomas, y las fracturas patológicas o pseudofracturas, pero la evidencia de eficacia para mejorar la osteomalacia, la densidad mineral ósea, la microarquitectura o el dolor en adultos es limitada o los datos muestran ausencia de un efecto positivo (7,13). Además, la duración del tratamiento no está estandarizada, y depende de la evolución del paciente (7).

BUROSUMAB (CRYSVITA®) (14)

Burosumab (Crysvita®) es un medicamento huérfano indicado en el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al

cromosoma X, en niños y adolescentes de 1 a 17 años con signos radiográficos de enfermedad ósea, y en adultos.

Fue inicialmente autorizado con una autorización condicional en febrero de 2018 para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X, en niños mayores de 1 año y adolescentes en periodo de crecimiento.

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

La dosis inicial recomendada en adultos es de 1,0 mg/Kg, cada cuatro semanas. La dosis máxima recomendada es de 90 mg. Tras el inicio de tratamiento con burosumab se deben determinar los valores de fosfato séricos cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento y cada 4 semanas los siguientes dos meses. Igualmente se medirán niveles séricos de fosfato 2 semanas después de un ajuste de dosis.

Se deben suspender el fosfato oral y los análogos de la vitamina D activa una semana antes de iniciar el tratamiento. Se puede iniciar o continuar el tratamiento restitutivo o complementario de vitamina D con formas inactivas de acuerdo con las directrices locales siempre que se realice un control de los niveles séricos de calcio y de fosfato. La administración simultánea de burosumab con fosfato oral o análogos de la vitamina D activa está contraindicada, ya que puede aumentar el riesgo de hiperfosfatemia y de hipercalcemia.

Farmacología (14)

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

Eficacia (13)

El programa de desarrollo clínico en adultos incluyó dos estudios fase 3 (UX023-CL303, considerado pivotal, y UX023-CL304 considerado de soporte), un estudio fase 2b de extensión (UX023-CL203, también considerado de soporte).

Estudio UX023-CL303

Diseño

Estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, y con un periodo de extensión abierto, para evaluar la eficacia y seguridad de 1 mg/kg de burosumab administrados cada cuatro semanas en pacientes adultos con HLX.

El estudio incluyó una fase inicial de 24 semanas doble ciega controlada con placebo. Tras la fase inicial, todos los pacientes continuaron o pasaron a recibir burosumab 1mg/kg cada 4 semanas en una fase abierta (de

continuación) del estudio de 24 semanas de duración. Posteriormente se inició una fase de extensión con dos periodos sucesivos, uno de 48 semanas (periodo 1) y otro de una duración máxima de 53 semanas (periodo 2).

Los pacientes se estratificaron según la media de la evaluación del dolor óseo (según la escala BPI - *Brief Pain Index*) y región (Norte América/EU, Japón, Corea del Sur). Inicialmente se estableció la estratificación según el peor dolor medido (escala BPI), pero se produjo un error de programación del IWRS, por lo que se plantearon estudios de sensibilidad adicionales.

Crterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron pacientes entre 18-65 años, con diagnóstico de HLX y características clínicas de la enfermedad (como baja estatura o piernas arqueadas) y, mutación documentada o valores de iFGF-23 > 30 pg/mL. Los pacientes además debían presentar hallazgos bioquímicos característicos de la enfermedad y presencia de dolor óseo atribuible a HLX/osteomalacia (BPI ≥4).

Se excluyeron los pacientes que habían recibido tratamiento con análogos de vitamina D activa o fosfato oral en los 14 días previos, hidróxido de aluminio, acetazolamida o tiazidas en los 7 días previos, uso crónico de corticoides (más de 10 días en los dos meses previos), tratamiento para suprimir la PTH (por ejemplo cinacalcet) en los 60 días previos, bifosfonatos en los dos años previos, denosumab en los seis meses previos o teriparatida en los dos meses previos. Además se excluyeron los pacientes con valores de calcio sérico corregido ≥ 10,8 mg/dL (2,7 mmol/L) o iPTH ≥ 2,5 x LSN.

Variables estudiadas

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con niveles séricos de fosfato medios por encima del límite inferior de normalidad, tras 24 semanas de tratamiento (variable subrogada de la molécula diana, FGF-23), y medidos en la mitad del intervalo posológico.

Se evaluaron distintos *Patient Reported Outcomes* (PRO's) como variables secundarias y exploratorias.

Las principales escalas de valoración de eficacia que se utilizaron en este ensayo para la valoración de PRO's relacionados con el dolor óseo, la rigidez o la función física fueron:

- Cuestionario *Brief Pain Inventory (BPI Worst Pain)*, un cuestionario específico de dolor en las últimas 24 horas con preguntas relacionadas con la intensidad del dolor y su impacto en las actividades de la vida diaria. Cada ítem se valora con una escala numérica del dolor de 0-10. La valoración de la intensidad de dolor máximo en las últimas 24 horas se midió 7 días consecutivos antes del inicio (basal) y antes de las visitas en las semanas 12, 24, 36 y 48, estimándose el valor promedio para cada tiempo analizado.
- Cuestionario WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*): cuestionario de 24 preguntas desarrollado para

medir la sintomatología y discapacidad física percibida por la población con osteoartritis de cadera o de rodilla. Evalúa tres dominios (3 escalas que se usan por separado): dolor, rigidez y capacidad funcional. Las puntuaciones de cada ítem son 0-4 (escala Likert), a mayor puntuación peor sintomatología y mayor discapacidad. Las puntuaciones para las escalas evaluadas, rigidez y capacidad funcional, se normalizaron y oscilaron entre 0-100.

Las variables secundarias incluyeron cambios en la evaluación del dolor, rigidez o función física con las escalas mencionadas, así como cambios en la evaluación de la fatiga (medida con el inventario breve sobre la fatiga Brief Fatigue Inventory, BFI, y cambios en algunos parámetros bioquímicos. Entre las variables exploratorias se incluyeron la evaluación de la curación de las fracturas y pseudofracturas, y la entesopatía, y la prueba de la marcha de 6 minutos, la evaluación global del tratamiento por el paciente (Escala de Impresión de Mejoría Global del Paciente, PGI-I) y la valoración del riesgo de caídas (prueba TUG). *Resultados de eficacia*

Se incluyeron 134 pacientes adultos (18-65 años) con síntomas clínicos y bioquímicos de la enfermedad, así como presencia de dolor óseo u osteomalacia. 68 pacientes se asignaron al brazo de burosumab y 66 al brazo placebo. La edad media de los pacientes fue de 40 años ($\pm 12,20$), siendo un 20% de los pacientes incluidos mayores de 50 años, la mayoría mujeres (64,9%) y de raza blanca (80,6%).

El 81% de los pacientes había recibido tratamiento con fosfato y/o metabolitos o análogos de vitamina D antes de cumplir los 18 años durante una media de 12 años, y un 83% lo recibió también después de los 18 años durante un promedio de 9 años. El 69% de los pacientes tenía antecedentes de cirugía ortopédica previa. Un 67,9% de los pacientes recibía tratamiento para el dolor, recibiendo un 22,4% opioides. La medicación para el tratamiento del dolor debía mantenerse estable durante toda la fase ciega de tratamiento (15).

El fosfato sérico basal fue comparable entre ambos grupos. Sin embargo, hubo un desequilibrio en la proporción de pacientes con intensidad del dolor (peor dolor medido con la escala BPI) > 6 , un 75% en el grupo burosumab frente a un 59% en el grupo placebo.

Los resultados de la variable principal de eficacia mostraron que un 94,1% (IC95% 85,8%-97,7%) de los pacientes en el grupo burosumab y un 7,6% (IC95% 3,3%-16,5%) de pacientes en el grupo placebo obtuvieron unos valores séricos de fosfato medios por encima del límite inferior de normalidad ($p < 0,0001$), en la semana 24 (ver Tabla 1).

La corrección de la hipofosfatemia se mantuvo durante la fase abierta de continuación del estudio (evaluación 24-48 semanas). Otras variables farmacodinámicas evaluadas (valor pre-dosis de fosfato, evaluación de la reabsorción tubular de fosfato) mostraron resultados consistentes con los de la variable principal. Hubo un incremento

significativo de calcitriol en la semana 22, pero no se mantuvo a largo plazo.

Los resultados en las variables secundarias (ver Tabla 1) no demostraron mejoras estadísticamente significativas en la evaluación del peor dolor medido (BPI) ni en la evaluación de la funcionalidad física, pero sí en la de rigidez mediante la escala WOMAC. Los resultados de la evaluación de estas variables secundarias en la fase de continuación abierta no controlada (semanas 24 a 48) parecen mostrar un incremento del efecto medido por estas variables, y se mantienen a largo plazo (semana 96) (16). Sin embargo, teniendo en cuenta que se trata de un periodo abierto no controlado, la magnitud y relevancia de estos resultados resulta difícil de interpretar.

Para las variables secundarias de la interferencia del dolor del BPI, la peor fatiga del BFI y la puntuación global de la fatiga del BFI, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

Como variables exploratorias, entre otras, se evaluó la evolución de las fracturas/pseudofracturas y entesopatías respecto a la situación basal. Un estudio post-hoc de las fracturas y pseudofracturas demostró una mayor probabilidad de curación de las mismas en el grupo burosumab con respecto a placebo en la semana 24. No obstante, siguieron apareciendo nuevas fracturas en los pacientes de ambos grupos (burosumab y placebo). No se apreciaron diferencias entre ambos grupos en la evolución de las entesopatías con respecto al nivel basal. Con respecto a la prueba de marcha en 6 minutos, a nivel basal los pacientes del grupo burosumab y control caminaron 356,8 m ($\pm 109,46$) y 367,4 m ($\pm 103,41$), respectivamente. Los cambios frente a la situación basal en la semana 24 fueron de 14,8 m ($\pm 7,67$) en el grupo de burosumab y de -5,0 m ($\pm 7,54$) en el grupo control (diferencia de medias 19,8 m ($\pm 7,67$), $p = 0,0108$). Los cambios se mantuvieron a largo plazo (semana 72), aunque al tratarse de un periodo abierto resulta difícil de interpretar los resultados (16).

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio UX023-CL303.

Variable principal		
	Placebo (n=66)	Burosumab (n=68)
Proporción de sujetos con niveles medios de fosfato sérico por encima del límite inferior de normalidad IC95%	5 (7,6%) 3,3; 16,5	64 (94,1%) 85,8; 97,7
RAR= 86,54% (IC 95% 78,05%-95,03%) NNT=1 (IC 95% 1,05- 1,28) p<0,0001		
Variables secundarias		
Cambio en el peor dolor (BPI) [escala de 1 a 10]		
	Placebo (n=65)	Burosumab (n=67)
Cambio medio desde situación basal (EE) semana 24	-0,32 (0,222)	-0,79 (0,211)
Cambio media mínimos cuadrados (EE)	-0,46 (0,275) p=0,0919	
Funcionalidad física (WOMAC) [escala de 1 a 100]		
	Placebo (n=65)	Burosumab (n=66)
Cambio medio desde situación basal (EE) semana 24	1,79 (2,722)	-3,11 (2,553)
Cambio media mínimos cuadrados (EE)	-4,90 (2,479) p=0,0478 ^a	
Rigidez (WOMAC) [escala de 1 a 100]		
	Placebo (n=65)	Burosumab (n=67)
Cambio medio desde situación basal (EE) semana 24	0,46 (3,139)	-7,85 (3,034)
Cambio media mínimos cuadrados (EE)	-8,31 (3,251) p=0,0106	
EE= Error Estándar		
^a No significativo tras el ajuste de Hochberg		

Estudios de soporte

Estudio UX023-CL203

Estudio fase 2, abierto, no controlado, de extensión, para evaluar la seguridad y farmacodinamia de burosumab en pacientes adultos con HLX.

Incluyó a los pacientes tratados con burosumab en los estudios fase 1. Burosumab se administró según la última dosis administrada a los pacientes (0,3; 0,6 o 1,0 mg/kg cada 4 semanas), durante 194 semanas. Se incluyen los resultados publicados en el informe EPAR (hasta 48 semanas).

Se incluyeron un total de 20 pacientes, con una edad media de 49,8 años ($\pm 12,87$). El 70% (n=14) fueron mujeres, y en un 95% de raza blanca (n=19).

Los objetivos primarios incluyeron la evaluación de distintas variables farmacodinámicas (parámetros bioquímicos relacionados con el fósforo y metabolismo óseo). El 100% de los pacientes alcanzó niveles de fósforo sérico dentro del rango de normalidad en algún momento del estudio (hasta la semana 48). Entre el 85% y el 100% de los pacientes estaban dentro de rango a las dos semanas de la administración (pico de concentración máximo) y entre el 45% y el 74% justo antes de la siguiente dosis (en el punto de concentración mínima). La media de cambio desde la basal a la semana 48 en la concentración sérica de fósforo fue de 0,68 mg/dL (0,22 mmol/L); p<0,0001.

Estudio UX023-CL304

Estudio fase 3, abierto no controlado, para evaluar los efectos de burosumab en la osteomalacia en adultos con HLX.

Los pacientes incluidos no debían haber recibido terapia con vitamina D activa y fosfato los dos años previos al inicio del tratamiento. Recibieron una dosis de burosumab de 1 mg/kg cada 4 semanas (hasta un máximo de 90 mg), durante 48 semanas. Se incluyeron un total de 14 pacientes, con una edad media de 40,13 ($\pm 8,725$) años. El 57,1% fueron mujeres, y el 64,3% de raza blanca.

La variable principal de eficacia fue el cambio desde el dato basal en la relación entre el volumen osteoide y el volumen óseo (OV/BV), medidos en la semana 48 de tratamiento mediante biopsia de las crestas iliacas. Esta relación describe el porcentaje de tejido óseo que no está mineralizado por volumen. Dentro de los objetivos secundarios se incluyó la evaluación de distintos parámetros histológicos, morfológicos y bioquímicos óseos.

Los resultados de eficacia en la semana 48 para la variable principal en los 10 pacientes evaluables mostraron una reducción del hueso no mineralizado (OV/BV) del 54,18 % (IC95% -68,64% a -39,72%; p<0,0001). Los resultados de otros parámetros histológicos-morfológicos (variables secundarias) también mostraron un aumento de la mineralización. Los resultados bioquímicos también mostraron un aumento del nivel de fósforo sérico en los pacientes incluidos en el estudio, con un 92,9% de los pacientes con fósforo sérico > 2,5 mg/dL (0,81 mmol/L).

Seguridad (13, 14)

Los datos de seguridad que dieron lugar a la autorización condicional de burosumab en pacientes pediátricos con HLX provinieron principalmente de 2 estudios fase 2 (UX023-CL205 y UX023-CL201), en los que se incluyeron 13 y 52 pacientes de 1-4 años y 5-12 años, respectivamente. También se dispone de datos de seguridad en niños del estudio UX023-CL301, un estudio fase 3, aleatorizado, abierto, para evaluar la eficacia de burosumab

frente a fosfato y vitamina D en pacientes pediátricos con HLX, que incluyó 61 pacientes pediátricos entre 1 y 12 años. La información disponible hasta ese momento en adultos proporcionó información de soporte (14).

La evaluación de la seguridad de burosumab en adultos se basa en los resultados de 5 estudios clínicos: los estudios fase 3 UX023-CL303 y UX023-CL304, así como la información del estudio de soporte UX023-CL203, y los estudios fase 1/2 (KN23-INT-001 y KN23-INT-002). El estudio UX023-CL303 es el único disponible frente a placebo en el desarrollo clínico del fármaco. En total, se dispone de datos en 176 pacientes adultos que recibieron burosumab, con una exposición total acumulada de 205 pacientes-año. La duración media de exposición fue de 61 semanas.

En los cinco estudios en adultos, entre el 96-100% de los pacientes comunicaron eventos adversos, de los que más del 70% fueron de grado 2 o inferior. Del total de eventos adversos reportados, el 55-64% se relacionaron con burosumab. En el periodo controlado con placebo del estudio UX023-CL303, un 94% y 92 % de los pacientes de los grupos burosumab y placebo, respectivamente, reportaron eventos adversos, de los cuales el 44% y el 39% se relacionaron con el tratamiento, respectivamente. Dos pacientes (3%) en cada grupo reportaron eventos adversos graves, que no se relacionaron con el tratamiento.

En el total de pacientes tratados con burosumab los eventos adversos comunicados más frecuentemente se relacionaron con infecciones e infestaciones (68,2% de los pacientes tratados con burosumab), trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (64,2%), trastornos del sistema nervioso (49,4%), trastornos generales y en el lugar de administración (47,7%) y alteraciones gastrointestinales (46,0%).

En el estudio controlado con placebo en adultos UX023-CL303, la incidencia de eventos adversos fue comparable entre ambos grupos de tratamiento (92,4% con placebo frente a 94,1% con burosumab). Las principales discrepancias se observaron a nivel del sistema nervioso central (cefalea, mareo y síndrome de piernas inquietas, 38,2% en el grupo de burosumab frente a 24,2% en el grupo placebo) y a nivel del sistema musculoesquelético y tejido conectivo (38,2% en el grupo de burosumab frente al 45,5% en el grupo placebo).

Tres pacientes adultos (10%) discontinuaron de los estudios fase 1/2 (KRN23-INT001/002) por eventos adversos (urticaria en el lugar de inyección, exacerbación de nefrolitiasis previa, empeoramiento de síndrome de piernas inquietas). Dos de ellos se incluyeron posteriormente en el estudio UX023-CL203, sin recurrencia del evento adverso.

Hubo una menor notificación en adultos que en niños, con una distribución similar del perfil de eventos adversos en ambas poblaciones. No aparecieron eventos nuevos o no esperados en la población adulta, según el perfil de seguridad conocido de burosumab. Tanto en adultos como en niños fueron frecuentes los efectos adversos relacionados con síntomas musculoesqueléticos (dolor en extremidades, artralgia y mialgia), siendo difícil establecer

si pueden ser debidos al fármaco o a la enfermedad. Esto se corrobora por el hecho de que en adultos (estudio UX023-CL303) dichos efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo placebo.

Eventos adversos graves

En el desarrollo clínico en adultos, se comunicaron eventos adversos graves en 30 pacientes, 28 de ellos en el grupo burosumab. En el periodo controlado con placebo se notificaron eventos adversos graves por 4 pacientes, dos de ellos en el grupo burosumab. Ninguno de los eventos notificados en el periodo controlado se consideró relacionado con el tratamiento.

Del total de eventos adversos graves reportados, uno se consideró relacionado con el fármaco de estudio (angioedema en una mujer en tratamiento con lisinopril concomitante, que el investigador consideró asociado a los dos tratamientos).

No hubo muertes en ninguno de los estudios.

Eventos adversos de especial interés

• Reacción en el lugar de la inyección

La incidencia de reacciones en el lugar de inyección fue inferior para adultos (25%) que la conocida en población pediátrica (58%), lo que se consideró esperable teniendo en cuenta que el intervalo posológico difiere (cada 2 semanas en niños, y cada 4 semanas en adultos). En el estudio controlado con placebo, no hubo diferencias con respecto al grupo placebo (12% incidencia en ambos brazos).

• Hipersensibilidad

La hipersensibilidad se considera un riesgo potencial para burosumab. De manera similar a las reacciones en el lugar de inyección, hubo una menor incidencia en adultos que en niños (19% y 43%, respectivamente), que también puede ser explicada por la menor frecuencia de administración. Se reportó un caso grave (angioedema, que fue tratado y pudo continuar con el tratamiento).

• Hiperfosfatemia y mineralizaciones ectópicas

Debido al mecanismo de acción del fármaco, la hiperfosfatemia se consideró un riesgo potencial del fármaco para desarrollo de mineralizaciones ectópicas. En base a los resultados de los estudios preclínicos en distintas especies, valores de fosfato sérico > 8 mg/dl se consideraron asociados a este riesgo. En pacientes pediátricos, no se detectaron niveles de fosfato por encima del límite superior de normalidad. En adultos se notificaron 9 casos de hiperfosfatemia en un total de 8 pacientes tratados con burosumab (todas en el estudio UX023-CL303); 5 de los pacientes requirieron un ajuste de dosis. La mayoría fueron de carácter leve, y ninguna fue grave ni se asoció con discontinuación del estudio.

Es importante señalar que en los estudios presentados para la autorización de comercialización de burosumab en pacientes pediátricos, los niveles de fosfato se midieron en ayunas por lo que considerando que los valores de fosfato fluctúan a lo largo del día en función de la dieta, se solicitó

al titular la evaluación de los niveles de fosfato post-pandriales en la primera autorización de comercialización. Se presentó un estudio evaluando los niveles de fosfato pre- y post-pandriales tras 8 horas de ayuno en 13 niños (>3 años) y 26 adultos; en adultos, además, se evaluaron los niveles después de la comida. Como resultado, el tratamiento con burosumab no provocó hiperfosfatemia ni hipercalcemia post-pandrial en los pacientes incluidos.

Con el fin de evaluar la aparición de mineralizaciones ectópicas se monitorizó a los pacientes mediante ecografía renal y ecocardiografía. En relación a la nefrocalcinosis, los estudios no mostraron variaciones respecto al nivel basal, ni se encontraron diferencias en la tasa de nefrocalcinosis/nefrolitiasis entre los grupos placebo y tratamiento. A nivel cardíaco no hubo tendencia a empeorar la mineralización en el grupo burosumab en relación al placebo.

- Síndrome de piernas inquietas

Hubo una mayor incidencia en el grupo de burosumab (12%) que en el grupo placebo (8%) durante la fase dobleciego del estudio UX023-CL303, aunque se desconoce el mecanismo exacto.

Pruebas de laboratorio y signos vitales

Al igual que con el perfil de eventos adversos, no se han detectado en la población adulta nuevas alteraciones en las pruebas de laboratorio ni en los signos vitales distintas a las conocidas para burosumab en población pediátrica.

- Hipercalcemia e hiperparatiroidismo

Con respecto a otras alteraciones analíticas, se detectaron hipercalcemia e hiperparatiroidismo. Los casos notificados de hiperparatiroidismo fueron en su mayoría transitorios o intermitentes, y no se asociaron con consecuencias clínicamente relevantes.

- Elevación FGF-23

Tanto en pacientes pediátricos como adultos se observó tras el tratamiento con burosumab un aumento del FGF-23 en relación al dato basal. Dicho aumento es un aumento aparente, ya que se espera que la fracción libre del FGF-23 sea mínima. De hecho, los resultados en adultos mostraron una fracción libre de FGF-23 en torno al 0,1% al final del intervalo posológico.

- Inmunogenicidad

En relación a los anticuerpos anti-burosumab (ADA), la exposición al fármaco no pareció aumentar los ADA y tampoco se observó pérdida de eficacia del fármaco, ni se estableció relación entre la presencia de ADA con la aparición de reacciones en el lugar de inyección, hipersensibilidad u otros eventos adversos.

Valoración del beneficio clínico

La variable principal estudiada en el ensayo pivotal, el aumento de la concentración sérica de fosfato, es una variable subrogada, aunque se acepta que la hipofosfatemia crónica es el principal factor contribuyente a la fisiopatología de la enfermedad, provocando en última instancia osteomalacia y aparición de fracturas o pseudofracturas. Los resultados del estudio fase 3 en adultos mostraron que burosumab corrige los niveles de fosfato por encima del límite inferior de normalidad en pacientes adultos.

Las variables clínicas se consideraron secundarias y/o exploratorias en el ensayo pivotal. Los resultados mostraron mejoras estadísticamente significativas en la escala de rigidez, por debajo del límite considerado clínicamente relevante. No se demostró beneficio ni en la escala del peor dolor ni en la de funcionalidad física a las 24 semanas. La evaluación de los resultados de estas variables a largo plazo resulta difícil de interpretar, al tratarse de periodos abiertos.

En un análisis post-hoc se observó una mayor probabilidad de curación de las fracturas/pseudofracturas en el grupo burosumab en la semana 24 (variable exploratoria). No obstante, siguieron apareciendo nuevas fracturas en los pacientes de ambos grupos (burosumab y placebo). No se apreciaron diferencias en la evolución de las entesopatías con respecto al nivel basal.

Con respecto al uso de burosumab en osteomalacia en adultos con HLX, se observó una reducción del hueso no mineralizado pero solo se dispone del estudio UX023-CL304 donde únicamente se incluyeron 10 pacientes.

DISCUSIÓN

La HLX es una enfermedad rara causada por la mutación del gen *PHEX*, que se traduce en un aumento de los niveles de FGF-23. Los niveles elevados de FGF-23 disminuyen la producción de transportadores relacionados con la reabsorción de fosfato a nivel renal y disminuyen la producción de 1,25-OH vitamina D. La hipofosfatemia desencadenada en niños termina afectando al crecimiento y provocando raquitismo (4), e impactando sobre otros tejidos como el músculo. La enfermedad se manifiesta a lo largo de toda la vida, y no se resuelve cuando se finaliza la etapa de crecimiento. En adultos aparecen principalmente deterioro funcional y otras complicaciones a nivel musculoesquelético (osteomalacia, osteoartritis, entesopatía, dolor óseo y de las articulaciones, retraso en la curación de fracturas y otros síntomas inespecíficos como debilidad muscular o vitalidad disminuida) (7,8), que impactan en la calidad de vida de los pacientes (9).

Burosumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano (IgG1) que se une e inhibe la actividad del FGF-23. Está indicado en el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X, en niños y adolescentes de 1 a 17 años con signos radiográficos de enfermedad ósea, y en adultos. Burosumab obtuvo la designación de medicamento

huérfano y, en primer lugar, fue autorizado para el tratamiento de HLX en niños y adolescentes (autorización condicional) (17,18). Posteriormente se amplió la indicación a pacientes adultos.

Mientras en niños el objetivo del tratamiento de la enfermedad se debe centrar en mejorar el crecimiento y las alteraciones en el esqueleto, en adultos el objetivo del tratamiento se centra en el manejo del dolor óseo generalizado, mejorar las limitaciones de movilidad (si existen), y el tratamiento de las fracturas y pseudofracturas (6,7,19). En adultos el tratamiento con fosfato oral y calcitriol se reserva a pacientes sintomáticos, con una duración no estandarizada y que depende de la evolución del paciente (7).

El programa de desarrollo clínico de burosumab en adultos incluyó dos estudios fase 3 (UX023-CL303, considerado pivotal, y UX023-CL304 considerado de soporte), y un estudio fase 2b de extensión (UX023-CL203, también considerado de soporte).

El estudio fase 3 considerado pivotal, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, y con un periodo de extensión abierto, evaluó la eficacia y seguridad de burosumab en pacientes adultos con HLX. Constó de una fase inicial de 24 semanas doble ciega controlada con placebo, seguida de una fase abierta no controlada de 24 semanas en la que los pacientes que recibieron inicialmente placebo se cruzaron para recibir también burosumab, y una última fase de extensión con dos periodos, el primero de 48 semanas y el segundo de hasta 53 semanas.

El uso de placebo como comparador se consideró aceptable, debido a que no existe consenso con respecto al inicio y duración del tratamiento con el tratamiento convencional (fosfato oral y calcitriol), no está formalmente probada su eficacia en ensayos clínicos, habitualmente se suspende en la adolescencia y se planteaban dificultades para el enmascaramiento. Como consecuencia, no es posible valorar la eficacia de burosumab en comparación con el tratamiento convencional.

La eficacia se evaluó en 134 pacientes mediante el cálculo de la proporción de pacientes con niveles séricos de fosfato medios por encima del límite inferior de normalidad, tras 24 semanas de tratamiento (variable subrogada de la molécula diana, FGF-23), y medidos en la mitad del intervalo posológico. El número de participantes puede considerarse aceptable, teniendo en cuenta la condición de enfermedad rara que tiene la patología. Se incluyeron en el análisis todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco en investigación. No se dispone de datos en pacientes asintomáticos (BPI<4), mayores de 66 años, embarazadas ni en insuficiencia renal. Tampoco se dispone de datos en pacientes adultos tratados con burosumab durante el crecimiento.

La evaluación de los niveles de fosfato también fue evaluada como variable principal o secundaria de otros estudios clínicos, mostrando resultados consistentes con los obtenidos en el estudio pivotal.

La variable farmacodinámica subrogada se consideró válida teniendo en cuenta que la hipofosfatemia crónica es el principal factor contribuyente a la fisiopatología de la enfermedad. Durante el periodo de crecimiento, los niveles bajos de fosfato alteran la calcificación y remodelado óseo, lo que desencadena raquitismo. En la edad adulta la hipofosfatemia causa defectos en la mineralización que provocan osteomalacia, y la aparición de fracturas y pseudofracturas, y otros síntomas clínicos como dolor osteomuscular, debilidad muscular o vitalidad disminuida. De forma secundaria, provoca osteoartritis, entesopatía y destrucción de las articulaciones, y junto a los síntomas clínicos de hipofosfatemia, afectan a la calidad de vida de los pacientes adultos.

El incremento de los niveles de fosfato se mantuvo durante el periodo de continuación (periodo abierto, no controlado durante las semanas 24-48).

Los resultados en las variables secundarias en el periodo controlado con placebo demostraron mejoras estadísticamente significativas en la rigidez (evaluados con la escala WOMAC), pero no en la de funcionalidad física ni en la evaluación del dolor. Debe tenerse en cuenta que la interpretación de los resultados de la escala WOMAC, validada para la población con osteoartritis de cadera o de rodilla, plantea dificultades de interpretación, dado que no está validada para pacientes con HLX. No obstante, en la semana 24 los resultados en ningún caso alcanzaron la diferencia mínima considerada clínicamente relevante (1,72 para el peor dolor medido con la escala BPI, 8.0 para funcionalidad física evaluada con la escala WOMAC y 10,0 para la evaluación de la rigidez- WOMAC).

La interpretación de los resultados a partir de la semana 24 del estudio en estas variables plantea dificultades, debido a que se trata de fases abiertas del estudio.

La evaluación dentro de las variables exploratorias de la evolución de las fracturas/pseudofracturas respecto a la situación basal mostró en un estudio post-hoc una mayor probabilidad de curación de las mismas en el grupo burosumab con respecto a placebo en la semana 24. No obstante, siguieron apareciendo nuevas fracturas en los pacientes de ambos grupos (burosumab y placebo). Aunque el periodo de tiempo evaluado podría ser insuficiente para normalizar la estructura ósea se desconoce la repercusión clínica de estos hallazgos.

Dentro también de estas variables exploratorias, no se apreciaron diferencias entre ambos grupos en la evolución de las entesopatías con respecto al nivel basal, y los cambios en la prueba de la marcha en 6 minutos se consideran limitados. Los resultados del estudio de soporte, UX023-CL304 mostraron efectos positivos de burosumab en la mineralización ósea.

Desde el punto de vista de la seguridad, los resultados de los ensayos clínicos en adultos no mostraron eventos nuevos o inesperados en la población adulta, teniendo en cuenta el perfil de seguridad conocido para burosumab. En general, hubo una menor notificación de eventos adversos en adultos que en niños, con una distribución similar en ambas poblaciones. La menor notificación de algunos

eventos adversos puede ser debida, en parte, a una menor frecuencia de administración de burosumab en adultos (cada 4 semanas en adultos, frente a cada 2 semanas en niños).

Debido al mecanismo de acción del fármaco, la hiperfosfatemia se consideró un riesgo potencial del fármaco para desarrollo de mineralizaciones ectópicas. En pacientes pediátricos no se notificó hiperfosfatemia, y en adultos los casos notificados fueron en su mayoría leves, aunque algunos pacientes requirieron un ajuste de dosis por este motivo.

Los datos disponibles hasta el momento en relación al riesgo potencial sobre la mineralización ectópica, aunque limitados, no sugieren un aumento de calcificaciones renales o cardíacas.

Los niveles totales y libres de FGF-23 se incrementaron tanto en niños como en adultos. Se trata de un incremento aparente, y los resultados en adultos mostraron una fracción libre al final del intervalo posológico en torno al 0,1%.

CONCLUSIÓN

Burosumab, designado como medicamento huérfano, es el primer fármaco autorizado en Europa para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (HLX) en niños y adolescentes con signos radiográficos de enfermedad ósea, y en adultos. El tratamiento convencional busca corregir la hipofosfatemia característica de la enfermedad con la suplementación de fosfato (junto con vitamina D), mientras que burosumab actúa sobre el factor de crecimiento FGF-23 que interviene en la fisiopatología la enfermedad (provocando hipofosfatemia).

Actualmente, no existen tratamientos que se dirijan a la causa subyacente de la HLX. En niños el objetivo del tratamiento se centra en mejorar la velocidad de crecimiento y resolver las alteraciones en el esqueleto. En adultos, no hay consenso sobre el manejo de la enfermedad. Las opciones incluyen el tratamiento con suplementos de fosfato y análogos de vitamina D y cuidados de apoyo, sin embargo el tratamiento convencional no siempre se ofrece debido a los riesgos de complicaciones relacionados con el tratamiento. Además, su eficacia no está formalmente probada. Durante la evolución de la enfermedad es posible que se requiera cirugía correctiva de deformidades esqueléticas y reemplazos de articulaciones. Los resultados disponibles de las variables subclínicas y farmacodinámicas muestran que el fármaco es eficaz corrigiendo la hipofosfatemia característica de la enfermedad, y responsable de la fisiopatología (variable subrogada).

La corrección de la hipofosfatemia durante el periodo de crecimiento permite paliar los efectos que se producen durante la calcificación y remodelado óseo, que desencadena en raquitismo, mientras que en adultos se desconoce el efecto de la corrección de los niveles de fosfato a largo plazo. Así mismo, se desconocen los beneficios de continuar o suspender el tratamiento con

burosumab en adultos tratados con el fármaco durante el periodo de crecimiento, ni el momento en el que se debe establecer el cambio del esquema terapéutico de edad pediátrica a adulta. Tampoco se dispone de datos frente al tratamiento convencional.

Con respecto a las variables clínicas secundarias, no se encontraron diferencias clínicamente relevantes en la fase ciega del estudio pivotal con respecto a la evaluación del dolor, funcionalidad física ni rigidez. La interpretación de los resultados después de la semana 24 y a largo plazo plantea dificultades debido a que se trata de fases abiertas. Los datos disponibles tampoco muestran beneficios en la corrección de la entesopatía en estos pacientes, y se desconocen los efectos sobre la aparición de fracturas a largo plazo (variables exploratorias).

En términos de seguridad, burosumab ha mostrado un perfil aceptable de toxicidad y tolerancia, similar en adultos al conocido previamente para población pediátrica.

Asumiendo que corrigiendo la hipofosfatemia puede existir beneficio clínico, podría considerarse el inicio de burosumab en pacientes adultos con HLX sintomáticos, con signos bioquímicos de la enfermedad (hipofosfatemia), que no responden al tratamiento convencional y con pseudofracturas/fracturas relacionadas con la osteomalacia o que presenten dolor óseo persistente (puntuación ≥ 4 en la escala BPI Worst Pain) debido a HLX/osteomalacia. Debe descartarse que el dolor esté asociado a otras patologías degenerativas no relacionadas con HLX, como artrosis, espondiloartrosis o estenosis de canal (19). También puede considerarse el tratamiento con burosumab en adultos que desarrollan complicaciones relacionadas con el tratamiento convencional (hiperparatiroidismo, hipercalcemia/hipercalcemia, nefrocalcinosis). Es importante destacar que en caso de estar con tratamiento con fosfato oral y vitamina D activa, éste debe discontinuarse la semana previa al inicio del tratamiento con burosumab.

Debido a las incertidumbres con respecto a la magnitud de la relevancia clínica a largo plazo, se recomienda reevaluar periódicamente el tratamiento y considerar la discontinuación del mismo en ausencia de beneficios clínicos (reducción significativa del dolor, mejora en la curación de las fracturas/pseudofracturas).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para Crysvida® (burosumab), en la indicación de tratamiento en adultos de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X con signos radiográficos de enfermedad ósea.

REFERENCIAS

1. Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A, Prieto-Alhambra D, Cooper C, et al. Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):e871–8.
2. Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):125–136.
3. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):491–497.
4. Velázquez-Jones L, Medeiros-Domingo M. Raquitismos hipofosfatémicos hereditarios. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(6):421-431.
5. Pavone V, Testa G, Gioitta Iachino S, Evola FR, Avondo S, Sessa G. Hypophosphatemic rickets: etiology, clinical features and treatment. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015 Feb;25(2):221-6.
6. Sharkey MS, Grunseich K, Carpenter TO. Contemporary Medical and Surgical Management of X-linked Hypophosphatemic Rickets. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015 Jul;23(7):433-42.
7. Scheinman SJ, Carpenter T. Hereditary hypophosphatemic rickets and tumor-induced osteomalacia. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/hereditary-hypophosphatemic-rickets-and-tumor-induced-osteomalacia?search=hereditary%20hypophosphatemic&source=search_result&selectedTitle=1~26&usage_type=default&display_rank=1#H4 Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/hereditary-hypophosphatemic-rickets-and-tumor-induced-osteomalacia?search=hereditary%20hypophosphatemic&source=search_result&selectedTitle=1~26&usage_type=default&display_rank=1#H4 https://www.uptodate.com/contents/hereditary-hypophosphatemic-rickets-and-tumor-induced-osteomalacia?search=hereditary%20hypophosphatemic&source=search_result&selectedTitle=1~26&usage_type=default&display_rank=1#H4 (consultado noviembre 2021).
8. Javaid MK, Ward L, Pinedo-Villanueva R, Rylands AJ, Williams A, Insogna K, Imel EA. Musculoskeletal Features in Adults With X-linked Hypophosphatemia: An Analysis of Clinical Trial and Survey Data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Feb 17;107(3):e1249-e1262.
9. Che H, Roux C, Etchet A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart A, Briot K. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol.* 2016 Mar;174(3):325-33.
10. Kathryn Dahir et al. Healthcare Transition from Pediatric- to Adult-Focused Care in X-Linked Hypophosphatemia: Review and Expert Consensus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Nov. Disponible *online*: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab796>.
11. Informe de Posicionamiento Terapéutico de burosumab (Crysvita) en el tratamiento del raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. IPT 3/2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_3-2021-Crysvita.pdf?x90995 Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_3-2021-Crysvita.pdf?x90995 (Consultado febrero 2022).
12. Protocolo farmacoclinico del uso de burosumab en el tratamiento del raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X en niños a partir del año de edad y adolescentes con el esqueleto en crecimiento en el sistema nacional de salud. 26/01/2021. Ministerio de Sanidad. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacologia/valtermed/docs/20210126_Protocolo_burosumab_HLX_ninos_adolescentes.pdf (Consultado en febrero 2022).
13. EPAR Crysvita Procedure No. EMEA/H/C/004275/II/0010/G. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variati-on-report/crysvita-h-c-4275-ii-010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variati-on-report/crysvita-h-c-4275-ii-010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variati-on-report/crysvita-h-c-4275-ii-010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (Consultado noviembre 2021).
14. FT Crysvita. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004275/WC500245537.pdf (Consultado noviembre 2021).
15. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, Weber T, Pitukcheewanont P, Cheong HI, Jan de Beur S, Imanishi Y, Ito N, Lachmann RH, Tanaka H, Perwad F, Zhang L, Chen CY, Theodore-Oklota C, Mealfi M, San Martin J, Carpenter TO; AXLES 1 Investigators. A Randomized, Double-

- Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone Miner Res.* 2018 Aug;33(8):1383-1393.
16. Briot K, Portale AA, Brandi ML, Carpenter TO, Cheong HI, et al. Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension. *RMD Open.* 2021 Sep;7(3):e001714.
17. EPAR Crystvita. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/crystvita-epar-public-assessment-report_en.pdfhttps://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/crystvita-epar-public-assessment-report_en.pdf (Consultado noviembre 2021).
18. Assessment report for paediatric studies submitted in accordance with article 46 of regulation (EC) No 1901/2006, as amended. Procedure No. EMEA/H/C/004275 P46 007. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crystvita-h-c-4275-p46-007-epar-assessment-report_en.pdfhttps://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crystvita-h-c-4275-p46-007-epar-assessment-report_en.pdf (Consultado enero 2021).
19. González-Lamuño D, Lorente Rodríguez A, Luis Yanes MI, Marín-Del Barrio S, Martínez Díaz-Guerra G, Peris P. Clinical practice recommendations for the diagnosis and treatment of X-linked hypophosphatemia: A consensus based on the ADAPTE method. *Med Clin (Barc).* 2021 Dec 22:S0025-7753(21)00538-8.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de enfermedades raras (no oncológicas) y terapias avanzadas. Subnodo de enfermedades raras no oncológicas.

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

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