

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-168/V1/18092023

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Burosumab (Crysvita®) en el tratamiento de la hipofosfatemia mediada por FGF-23 en la osteomalacia inducida por tumor

Fecha de publicación: 18 de septiembre de 2023

## Introducción

Los síndromes paraneoplásicos constituyen un grupo heterogéneo de manifestaciones clínicas, alejadas de un tumor o sus metástasis, y que no se explican por la localización del tumor. Son secundarios a la secreción de moléculas con actividad hormonal, o a la inducción de citoquinas o de la inmunidad por parte de los tumores (reactividad inmune cruzada con tejidos sanos). La secreción hormonal puede desarrollarse en diferentes estadios del desarrollo tumoral, y no tienen por qué relacionarse con el estadio tumoral, potencial de malignización o pronóstico general. En ocasiones el síndrome hormonal puede conducir al diagnóstico de una neoplasia subyacente previamente desconocida, dominar el cuadro clínico, o ser útil para monitorizar la evolución tumoral, como marcador. En otras ocasiones, los síndromes clínicos se presentan cuando la enfermedad está muy avanzada. Esta secreción hormonal inapropiada se caracteriza por ser raramente suprimible, además, es frecuente la generación de moléculas anómalas o incompletamente procesadas, con limitada actividad biológica y, en ocasiones, péptidos relacionados con determinadas hormonas<sup>1</sup>.

La osteomalacia inducida por tumor, osteomalacia oncogénica u osteomalacia oncogénica hipofosfatémica (TIO, por sus siglas en inglés, tumor-induced osteomalacia), es un síndrome paraneoplásico poco frecuente, secundario a la secreción tumoral del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23)<sup>1-4</sup>, principalmente por tumores de origen mesenquimales fosfatúricos del tejido conjuntivo mixto, de carácter benigno<sup>3,4</sup>, que se presentan en tejido óseo o blando y no presentan síntomas locales. Puede presentarse a cualquier edad, y aunque es más frecuente en adultos de 50-70 años, también se ha notificado en niños<sup>5</sup>. Se desconoce la prevalencia exacta, disponiéndose de la publicación de al menos 400 casos aislados en la literatura<sup>4</sup>. Un estudio en Dinamarca establece una incidencia en adultos de 0,1 casos por 100.000 personas-año y de 0,13 casos por 100.000 personas-año en población general<sup>6</sup>.

El FGF 23 circulante actúa disminuyendo la producción de proteínas relacionadas con la reabsorción de fosfato en el riñón a través del cotransportador Na/P en el túbulo proximal. Como consecuencia aparece una reducción importante de la concentración sérica de fosfato y un aumento de la eliminación renal de fosfato. Además, el FGF 23 actúa reduciendo la producción de 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D, presentándose niveles bajos de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D. Es posible un hiperparatiroidismo secundario como respuesta fisiológica a los niveles bajos de 1-25(OH)<sub>2</sub>D. La sobreexpresión de FGF-23 también puede afectar a la mineralización ósea, al suprimir la diferenciación osteoclástica. La fosfatasa alcalina total y su fracción ósea se encuentran elevadas en grados variables por aumento de la actividad osteoblástica<sup>3</sup>.

El cuadro clínico se presenta de manera progresiva y con síntomas inespecíficos. La hipofosfatemia crónica se asocia con manifestaciones clínicas musculares (mialgias, debilidad y miopatía proximal) y óseas (raquitismo en niños y osteomalacia en adultos). En el adulto las principales manifestaciones clínicas de la TIO son el dolor óseo, debilidad muscular proximal y fracturas por insuficiencia, principalmente en los huesos que soportan carga, como la pelvis y miembros inferiores. Radiológicamente se presentan pseudofracturas<sup>1-4</sup>.

El tratamiento de elección consiste en la resección quirúrgica completa del tumor; de forma que cuando es exitosa el cuadro clínico y bioquímico se resuelve progresivamente, aunque algunas de sus manifestaciones pueden persistir varios meses y, en general, hay secuelas óseas permanentes. Los niveles de fosfato se normalizan al cabo de unos 2-10 días posterior a la cirugía. La radioterapia o ablación guiada puede usarse como terapia adyuvante en tumores de difícil acceso o irresecables. Hasta la cirugía, si no se localiza el tumor o no puede realizarse una resección quirúrgica, se inicia tratamiento médico con suplementos orales de fosfato o análogos de vitamina D. El tratamiento debe ser individualizado y monitorizado frecuentemente para ajustar la respuesta bioquímica según la tolerancia y para prevenir los riesgos asociados, es decir, hipercalcemia, hipercalciuria, hiperparatiroidismo, nefrolitiasis y nefrocalcinosis<sup>3</sup>.

## **Burosumab (Crysvita®)**

Burosumab (Crysvita®) ha sido autorizado como medicamento huérfano en el tratamiento de la hipofosfatemia mediada por FGF-23, en niños y adolescentes de 1 a 17 años y adultos, en pacientes con osteomalacia inducida por tumores fosfatúricos mesenquimales, en aquellos casos en los que no pueden ser localizados o resecados de manera curativa.

Fue autorizado de forma condicional en febrero de 2018 para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH), en niños mayores de 1 año y adolescentes en periodo de crecimiento, y posteriormente en adultos.

Se encuentran autorizadas tres presentaciones de 10 mg, 20 mg y 30 mg, en forma de solución para inyección para administración subcutánea en la parte superior del brazo, abdomen, nalga o muslo.

La dosis de burosumab se ajusta individualmente según respuesta (niveles séricos de fosfato). Tras el inicio de tratamiento con burosumab se deben determinar los valores de fosfato séricos en ayunas cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente, según respuesta clínica. Igualmente se medirán niveles séricos de fosfato dos semanas después de un ajuste de dosis.

Para pacientes adultos con TIO, la dosis inicial recomendada es de 0,3 mg/kg cada cuatro semanas. La dosis máxima recomendada es de 2 mg/kg cada 4 semanas (dosis máxima absoluta de 180 mg por administración). Si aun así la fosfatemia es inferior al límite de la normalidad, se podrá dividir la dosis máxima de 180 mg en intervalos cada dos semanas.

Para población pediátrica entre 1 y 12 años de edad con TIO, la dosis inicial recomendada es de 0,4 mg/kg, cada dos semanas. La dosis máxima recomendada es de 2,0 mg/kg cada dos semanas (dosis máxima 90 mg).

Para población adolescente entre 13 y 17 años de edad con TIO, la dosis inicial recomendada es de 0,3 mg/kg cada dos semanas. La dosis máxima recomendada es de 2 mg/kg cada dos semanas (dosis máxima 180 mg). El régimen posológico se debe modificar al recomendado para adultos a los 18 años de edad.

Para evitar el riesgo de mineralización ectópica (calcificaciones), se recomienda que el objetivo de fosfatemia esté en el límite inferior del intervalo de referencia según edad; pueden requerirse ajustes de dosis o interrupciones de tratamiento. Se recomienda monitorizar la aparición de signos y síntomas de nefrocalcinosis al inicio de tratamiento, cada seis meses durante el primer año de tratamiento y posteriormente de forma anual.

También se recomienda monitorizar el calcio en orina y la parathormona (PTH) de forma periódica.

En caso de no conseguir mejoría en el control bioquímico o clínico a pesar de estar recibiendo la dosis máxima de burosumab, se recomienda suspender el tratamiento.

Se deben suspender los suplementos con fosfato oral o análogos de la vitamina D activa una semana antes de iniciar el tratamiento. 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 e hipercalcemia.

En caso de realizar tratamiento del tumor de base, debe suspenderse burosumab para evitar la aparición de hiperfosfatemia.

## Farmacología<sup>7,8</sup>

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 renal y aumenta la concentración sérica de 1,25-dihidroxi-Vitamina D.

## Eficacia<sup>8</sup>

El programa de desarrollo clínico consiste en dos estudios fase II, abiertos, multicéntricos de un solo brazo (UX023T-CL201 y KNR23-002).

## Diseño

### **Estudio UX023T-CL201**

Estudio fase 2, abierto, no controlado de un solo brazo, multicéntrico, para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) de burosumab en pacientes adultos con TIO u osteomalacia asociada al síndrome del nevus epidérmico (ENS, por sus siglas en inglés *epidermal nevus syndrome*).

El estudio incluyó una fase de tratamiento inicial de 48 semanas de duración, seguido de un periodo de extensión de hasta 300 semanas. Se realizó un periodo de seguimiento posterior de seguridad de hasta 12 semanas tras la última dosis.

### **Estudio KNR23-002**

Estudio fase 2, abierto, no controlado de un solo brazo, multicéntrico, para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) de burosumab en pacientes adultos con TIO u osteomalacia asociada al ENS. El estudio se diseñó con una duración de tratamiento de hasta 144 semanas.

El estudio UX023T-CL201 se realizó en 8 centros en EEUU, y el estudio KNR23-002 en 4 centros en Japón y 3 en Corea del Sur. Los criterios de inclusión y exclusión fueron similares para ambos estudios.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de TIO/ENS y valores elevados de FGF-23 ( $\geq 100$  pg/mL), no susceptibles de tratamiento quirúrgico. Los pacientes también debían presentar hallazgos bioquímicos característicos de la enfermedad [hipofosfatemia con nivel de fosfato sérico  $< 2,5$  mg/dL (0,81 mmol/L), relación reabsorción tubular máxima de fosfato/ tasa de filtración glomerular, TmP/TFG  $< 2,5$  mg/dL, y calcio sérico corregido  $< 10,8$  mg/dL ( $< 2,7$  mmol/L)]. La tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) debía ser  $\geq 60$  mL/min (mediante la fórmula de

Cockcroft-Gault), aunque los pacientes con TFGe entre 30 y 60 mL/min se consideraron elegibles siempre que el deterioro de la función renal no estuviera relacionado con nefrocalcinosis (según opinión del investigador).

Se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con análogos de vitamina D activa, fosfato oral o antiácidos de hidróxido de aluminio en los catorce días previos, o medicación para suprimir la PTH (por ejemplo, cinacalcet) en los dos meses previos. Además, se excluyeron los pacientes con antecedentes de malignidad en los cinco años previos al estudio, diferentes de tumores mesenquimales fosfatúricos o del tejido conectivo mixto, o de la piel no-melanocíticos, pacientes embarazadas o en periodo de lactancia, y aquellos pacientes que no utilizaran anticoncepción adecuada.

## Tratamiento

Los pacientes recibieron burosumab con una dosis inicial de 0,3 mg/kg cada cuatro semanas, con un ajuste de dosis en función de los niveles séricos de fosfato (fosfemia en ayunas entre (2,51-3,99 mg/dL [0,81-1,29 mmol/L])). La dosis máxima permitida fue de 2,0 mg/kg cada dos semanas en el estudio UX023T-CL201 o cada cuatro semanas en el estudio KNR23-002.

## Variables estudiadas

En el estudio UX023T-CL201 la variable principal de eficacia fue una variable co-primaria, que consistió en la proporción de pacientes con niveles promedio de fosfato en ayunas por encima de 2,5 mg/dL (0,81 mmol/L) en la semana 24 de tratamiento, medido en la mitad del intervalo (dos semanas post-dosis) (variable subrogada de la molécula diana, FGF-23), y el cambio en parámetros de actividad osteoclástica en la semana 48 de tratamiento, medido por biopsia en las crestas ilíacas, y evaluado según índices histomorfológicos.

En el estudio KNR23-002 la variable principal de eficacia fue la evaluación de la concentración sérica de fosfato en cada punto de evaluación. La evaluación de parámetros de osteomalacia fue considerada una variable secundaria, y la realización de biopsias era opcional.

En ambos estudios la evaluación de las biopsias óseas se realizó de manera central, incluyendo distintos parámetros específicos histomorfológicos para evaluar los cambios en la osteomalacia. Incluyeron la medición del grosor osteoide (O.Th), relación superficie osteoide/superficie ósea (OS/BS), la relación del volumen osteoide/volumen óseo (OV/BV) y el tiempo en el retraso en la mineralización (MLt). En el estudio UX023T-CL201, el MLt se calculó por método de imputación en aquellos pacientes con un defecto de mineralización profundo y baja captación de tetraciclina.

En ambos estudios se evaluaron distintas variables bioquímicas relacionadas con el metabolismo del fosfato, marcadores bioquímicos óseos, evaluación de la función motora y fuerza muscular

(pruebas *sit to stand* y *6MWT*), así como diferentes *Patient Reported Outcomes* (PRO's) para evaluar dolor o calidad de vida como variables secundarias.

Las escalas utilizadas fueron: cuestionario *Brief Pain Inventory*, BPI, 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, cuestionario *Brief Fatigue Inventory*, BFI, cuestionario específico de fatiga en las últimas 24 horas, y la escala SF-36v2 para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud.

Se realizó una evaluación de las fracturas y pseudofracturas (variable exploratoria).

En el estudio UX023T-CL201, los pacientes con tumores no localizables fueron seguidos cada seis meses con pruebas de imagen (resonancia magnética o TAC) para monitorizar el tamaño del tumor, y durante el estudio se añadió también la prueba de <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/TAC.

## Resultados

### **Estudio UX023T-CL201**

Se incluyeron un total de 17 pacientes, 14 con TIO y 1 con ENS. Dos pacientes se diagnosticaron de hipofosfatemia ligada al cromosoma X tras un test genético, y fueron excluidos del estudio. En el momento de solicitud de la extensión de la indicación se presentaron los resultados de 10 pacientes que habían completado 144 semanas de tratamiento.

Para la población incluida con TIO (n=14), la mediana de la edad de los pacientes fue de 59,5 años (rango 33-68), siendo un 29% de los pacientes incluidos mayores de 65 años, la mayoría hombres (57%) y con una duración media de 18 ( $\pm 12,6$ ) años desde el inicio de los síntomas y de 13,7 ( $\pm 13$ ) años desde el diagnóstico. El valor medio de fosfato al inicio fue 1,60 mg/dL ( $\pm 0,48$ ) [0,52 mmol/L ( $\pm 0,15$ )], y de FGF-23 sérico total de 416 pg/mL (rango 94 - 2569). De los 14 pacientes con TIO, sólo se pudo localizar el tumor en 6 de ellos. 9 pacientes (64,3%) habían recibido cirugía previa, y el 92,9% y 100% recibían tratamiento con fosfato o vitamina D, con una duración media de más de 10 años de tratamiento.

### **Estudio KNR23-002**

Se incluyeron un total de 14 pacientes, de los cuales uno de ellos abandonó prematuramente (y no fue incluido en la evaluación de eficacia y seguridad) y otro de ellos después de recibir la primera dosis del tratamiento. La mediana de la edad de los pacientes fue de 58,0 años (rango 41-73), siendo un 38% de los pacientes incluidos mayores de 65 años, la mayoría mujeres (54%). Los pacientes incluidos tenían un valor medio de fosfato de 1,62 mg/dL ( $\pm 0,49$ ) y de FGF-23 sérico total de 320 (rango 106-5150) pg/mL.

De los 13 pacientes con TIO, sólo se pudo localizar el tumor en 7 de ellos. La duración media fue de 10 ( $\pm 5$ ) años desde el inicio de los síntomas, y de 6,8 ( $\pm 3,8$ ) años desde el diagnóstico. 7 pacientes (53,8%) habían recibido cirugía previa, y el 92,3% y 100% recibían tratamiento con fosfato o vitamina D, respectivamente.

### **Resultados en los niveles de fosfato sérico (variable subrogada)**

No se agruparon los resultados de ambos estudios, debido a las diferencias entre ambos.

En el estudio UX023T-CL201, un 50% (8) de los pacientes alcanzó valores promedio de fosfato sérico por encima del límite inferior de normalidad (es decir,  $>2,5$  mg/dL, 0,81 mmol/L) en la semana 24 de tratamiento (variable co-primaria).

En ambos estudios el valor medio basal de fosfato sérico fue de 1,6 mg/dL (0,5 mmol/L). Los resultados de los estudios describen un valor medio de fosfato sérico (medidos en la mitad del intervalo posológico) entre las semanas 0-24 de tratamiento de 2,64 y 2,63 mg/dL (0,852 y 0,848 mmol/L, respectivamente), para los estudios UX023T-CL201 y KRN23-002, respectivamente.

Los resultados disponibles a largo plazo, semana 144 y 88 para los estudios UX023T-CL201 y KRN23-002 respectivamente, muestran un mantenimiento de los niveles de fosfato sérico. Este mantenimiento no se acompaña de cambios significativos en la dosis del tratamiento [dosis media de 0,8 mg/kg ( $\pm 0,42$ ) en la semana 24 (n=12) y de 0,71 mg/kg ( $\pm 0,556$ ) en la semana 144 (n=9) para el estudio UX023T-CL201, y de 0,74 mg/kg ( $\pm 0,45$ ) en la semana 24 (n=12) y de 0,96 mg/kg ( $\pm 0,70$ ) en la semana 88 para el estudio KNR23-002].

### **Resultados de los análisis histomorfológicos (biopsia ósea)**

En el estudio UX023T-CL201 se evaluó como variable co-primaria el cambio en el exceso de la actividad osteoide en la semana 48.

Se analizaron los resultados en 11 de los 14 pacientes incluidos. Al comienzo del estudio, la mayor parte de los pacientes presentó osteomalacia (9/11, 82%), categorizada como leve en 3 pacientes y grave en 6 pacientes. En dos pacientes no se detectó osteomalacia, aunque sí presentaron un tiempo de mineralización aumentado.

Los resultados mostraron diferencias en los parámetros OV/BV (-5,5 [-11,9; +0,9] %; p=0,086) y O.Th (-5,1 [-10,; -0,2]  $\mu\text{m}$ ; p=0,048). En relación al nivel basal, el cambio porcentual de la relación OV/BV fue del 31,3% y del 31,5% para el grosor osteoide (O.Th). No se describieron mejoras estadísticamente significativas en la relación OS/BS ((-0,2 [-14; +14] %, p=0,98).

En 8 de los 11 pacientes no se pudo medir el MLt, por lo que se usaron técnicas de imputación (cambio respecto al valor basal, -565 días (-2037; +907) p=0,4077).

Únicamente se disponen de los resultados de biopsia ósea de tres pacientes del estudio KRN23-002, y por tanto se consideran limitados.

### **Resultados en otras variables secundarias y exploratorias**

Se evaluó la función motora, y el dolor, fatiga y calidad de vida como diferentes PRO's.

El número de repeticiones en la prueba *sit to stand*, mostró diferencias estadísticamente significativas en la semana 48 respecto al valor basal, de 1,6 (0,5) repeticiones;  $p < 0,01$ . No hubo diferencias estadísticamente significativas en la prueba de movilidad 6MWT, respecto al nivel basal, en la semana 48, en el estudio UX023T-CL201.

Se describieron reducciones en la media de mínimos cuadrados de los diferentes dominios de la escala BPI para evaluar dolor en la semana 48 de -0,9, -0,85 y -1,04 puntos en una escala de 0-10 (peor dolor, gravedad del dolor e interferencia del dolor, respectivamente), en el estudio UX023T-CL201.

Con respecto a la fatiga, se describieron reducciones en los diferentes dominios de la escala BFI en la semana 48 de -0,84, -1,31, -1,85 y -1,64 puntos en una escala de 0-10 (peor fatiga, gravedad de la fatiga, interferencia de la fatiga y fatiga global, respectivamente), en el estudio UX023T-CL201.

La evaluación de la calidad de vida con la escala SF36v2, mostró mejoras tras el tratamiento, especialmente en los dominios físicos (no en los mentales).

En el estudio UX023T-CL201 entre las variables exploratorias se evaluó la evolución de las 249 fracturas/pseudofracturas detectadas a nivel basal, por tres evaluadores diferentes. En la semana 96, el 27% (68) y el 23% (56) de las lesiones de fractura fueron curadas total o parcialmente, respectivamente. En la semana 144, se curaron totalmente el 33% (81) y parcialmente el 13% (32) de las fracturas. El número de nuevas fracturas/pseudofracturas fue 19 en la semana 24, 17 en la semana 48, y 3 en las semanas 96 y 144.

Para el estudio KRN23-002 se evaluó la evolución de 143 fracturas activas y 21 pseudofracturas detectadas a nivel basal. En la semana 48 se consideraron curadas total o parcialmente 44 de las fracturas activas y 8 de las pseudofracturas.

### **Eficacia en poblaciones especiales**

No se dispone de datos clínicos de burosumab en pacientes pediátricos con TIO. El Comité Pediátrico (PDCO) eximió al laboratorio de estudios clínicos en pacientes pediátricos debido a la baja frecuencia de la enfermedad en esta población. La posología propuesta para pacientes pediátricos se basa en estudios de modelaje/simulación PK/PD, teniendo en cuenta los resultados disponibles en población adulta con TIO, en población adulta y pediátrica con XLH (se espera una PK similar), y considerando que la dosis se ajusta según respuesta farmacodinámica (valores de fosfato sérico).



## Limitaciones, validez y utilidad práctica

La principal limitación es la falta de un grupo comparador en el ensayo clínico. Únicamente se dispone de datos en 27 pacientes (14 del estudio americano y 13 del estudio japonés-coreano), lo que puede considerarse aceptable debido a la baja frecuencia de la enfermedad. Los resultados de la variable principal provienen de una variable subrogada de eficacia (corrección de la hipofosfatemia), que se considera la causa fisiopatológica de la enfermedad, aunque se desconoce su repercusión clínica a largo plazo.

## Evaluaciones por otros organismos

Burosumab se encuentra autorizado para el tratamiento de la TIO asociada a tumores fosfatúricos mesenquimales por la FDA en pacientes mayores a 2 años de edad (junio 2020)<sup>9</sup>, y para el tratamiento de los pacientes con hipofosfatemia provocada por FGF-23 (lo que incluye HLX y TIO) en septiembre 2019 en Japón, y septiembre 2022 en Corea del Sur<sup>8</sup>. En febrero 2023 se ha publicado por la comisión de la Haute Autorité de Santé (Francia) el dictamen favorable para el reembolso en el tratamiento de la hipofosfatemia relacionada con el FGF23 en niños y adolescentes de 1 a 17 años y en adultos con osteomalacia oncogénica asociada a tumores mesenquimales fosfatúricos no susceptibles de extirpación curativa o no localizables<sup>10</sup>. NICE ha suspendido su evaluación debido a que la compañía ha manifestado que no tiene intención de solicitar la aprobación de la indicación en el Reino Unido en este momento<sup>11</sup>.

## Seguridad

Los datos de seguridad en pacientes con TIO incluyen el tratamiento de 27 pacientes durante un total de 63 pacientes-año de exposición. Más de un 85% de los pacientes (23/27) recibieron al menos 96 semanas de tratamiento. Un paciente abandonó el tratamiento por un evento adverso (EA) grado 3 en el estudio UX023T-CL201, pero no fue considerado relacionado con el tratamiento por el investigador, y un paciente abandonó por progresión del tumor de base.

La dosis media recibida fue de 0,77 ( $\pm 0,46$ ) mg/kg/cada cuatro semanas para ambos estudios [0,7 $\pm$ 0,45 y 0,84 $\pm$ 0,49 mg/kg/cada cuatro semanas para los estudios UX023T-CL201 y KNR23-002, respectivamente]. Un único paciente recibió la dosis máxima para pacientes adultos con TIO (es decir 2 mg/kg).

Los resultados de seguridad en adultos y pacientes pediátricos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X se consideraron de soporte (con datos de 176 pacientes adultos, y una exposición total acumulada de 205 pacientes-año).

En los dos estudios en adultos con TIO, el 96,3% de los pacientes comunicó EA, de los que más del 85% fueron de grado 3 o inferior. Del total de EA reportados, el 51,9% se relacionó con burosumab.

En el total de pacientes los EA comunicados más frecuentemente ( $\geq 20\%$  de los pacientes) fueron nasofaringitis (44,4%), artralgia (37,0%), dolor en las extremidades (37,0%), infecciones del tracto respiratorio superior (25,9%) y tos (22,2%). Dentro de los EA relacionados con el tratamiento notificado por más de un paciente se incluyeron reacción en el lugar de la inyección, hiperfosfatemia, deficiencia de vitamina D y rash.

### Eventos adversos graves

11 pacientes (40,7%) reportaron EA graves, que no se relacionaron con el tratamiento, en 7 (50%) pacientes en el estudio UX023T-CL201, y 4 (30,8%) en el estudio KRN23-002. Un paciente (7,1%) falleció debido a un paro cardíaco en el estudio UX023T-CL201, que no se consideró relacionado con el tratamiento.

### Eventos adversos de especial interés

#### ○ Reacción en el lugar de la inyección

La incidencia ajustada a la exposición de las reacciones en el lugar de inyección fue de 0,82 eventos/año, comparado con 0,80 eventos/año en población adulta con XLH.

#### ○ Hipersensibilidad

La incidencia ajustada a la exposición de las reacciones de hipersensibilidad fue de 1,206 eventos/año para ambos estudios en pacientes adultos con TIO. Un total de 6 pacientes (22%) notificaron al menos una reacción de hipersensibilidad, ninguna grave.

En la población con XLH se notificaron 55 eventos de hipersensibilidad en un total de 33 (18,8%) pacientes.

#### ○ Hiperfosfatemia y mineralizaciones ectópicas

Debido al mecanismo de acción, la hiperfosfatemia se considera un riesgo potencial del fármaco para desarrollo de mineralizaciones ectópicas. Según los resultados de los estudios preclínicos, los valores de fosfato sérico  $> 8$  mg/dL ( $> 2,58$  mmol/L) se consideraron asociados a este riesgo.

En los estudios en pacientes adultos con TIO se notificaron 2 eventos de hiperfosfatemia en 2 pacientes, ambos en el estudio UX023T-CL201 (7,4% del total de pa-

cientes), lo que implica una incidencia ajustada a la exposición de 0,417 eventos/año. En los estudios en población adulta con XLH se notificaron EA de hiperfosfatemia en 8 (4,5%) pacientes.

Con respecto al riesgo de mineralización ectópica, se notificaron 3 eventos en 3 pacientes, lo que equivale a una incidencia ajustada a la exposición de 0,438 eventos/año. Dos de los tres pacientes tenían factores de riesgo/antecedentes de mineralización ectópica.

Se monitorizó a los pacientes para evaluar cambios en el grado de nefrocalcinosis y nefrolitiasis mediante ecografía renal. Todos los pacientes del estudio UX023T-CL201 (n=14) y 9 pacientes (69,2%) en el estudio KRN23-003 entraron con un grado 0 de nefrocalcinosis. El valor máximo del grado de nefrocalcinosis alcanzado fue de 0 para 12 pacientes (85,7%) y 9 pacientes (69,2%) en los estudios UX023T-CL201 y KRN23-003 respectivamente, y de 1 para 2 pacientes (14,3%) en el primer estudio. En el estudio KRN23-003 3 pacientes (23,1%) tenían un grado de nefrocalcinosis basal de 1 y se mantuvieron en ese grado, y 1 (7,7%) paciente tenía un grado 2 y alcanzó un grado máximo de 3. En el estudio pivotal de XLH, en la semana 24, el 16% de los pacientes en el brazo de burosumab y el 18% del brazo placebo sufrió un cambio +1 en el grado de nefrocalcinosis.

Todos los pacientes menos uno (12 pacientes en cada estudio) entraron en el estudio sin nefrolitiasis. Al final del mismo un paciente en cada estudio desarrolló nefrolitiasis. En el estudio en adultos con XLH comparado con placebo no hubo diferencias aparentes en el grado de desarrollo de nefrolitiasis.

#### ○ Síndrome de piernas inquietas

Se notificaron 3 eventos (dos de ellos de síndrome de piernas inquietas y uno de alteración sensorial) en 2 pacientes (14,3%) en el estudio UX023T-CL201, con una incidencia ajustada a la exposición total de 0,769 eventos/año para los dos estudios. Este evento se notificó en 24 (13,6%) pacientes de los estudios en adultos con XLH.

#### ○ Seguridad renal

Se evaluó el riesgo de desarrollo de toxicidad renal mediada por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, teniendo en cuenta que se ha descrito un aumento aparente de los niveles elevados de FGF-23 (de forma conjugada con burosumab). Hubo un evento de daño renal agudo en cada estudio, de gravedad 3, y que no se consideraron relacionados con el tratamiento.

○ Neoplasias benignas, malignas o inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)

Se notificó un total de 20 EA en 9 pacientes (64,3%), 9 de los cuales se consideraron graves. Ninguno se relacionó con el tratamiento.

○ Hipercalcemia

Hubo un aumento medio de calcio de 0,76 y 0,72 mg/dl (0,19 y 0,18 mmol/L) en las semanas 120 y 132 del estudio UX023T-CL201 [máximo valor de calcio 12,1 mg/dL (3,02 mmol/L)], debido principalmente a un paciente con hiperparatiroidismo terciario, y a otro paciente con hipoparatiroidismo y en tratamiento con suplementos de calcio. Se notificaron 3 EA de hipercalcemia en el primer paciente. En el segundo paciente, se describió un aumento de calcio moderado (grado 2). Ningún EA de hipercalcemia se relacionó con el tratamiento por el investigador.

○ Inmunogenicidad

Dos pacientes, ambos en el estudio UX023T-CL201 desarrollaron anticuerpos anti-burosumab (ADA) no neutralizantes en la semana 120, que desaparecieron en la semana 144. No se estableció relación entre la presencia de ADA con la aparición de eventos adversos.

No se detectaron ADA en los pacientes del estudio KRN23-003 durante el periodo de estudio.

### Pruebas de laboratorio y signos vitales

Los resultados analíticos mostraron una disminución de la PTH intacta (iPTH) en los pacientes hasta cerca del intervalo de normalidad, y un aumento de los niveles de 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D.

No hubo cambios significativos en el valor de creatinina sérica, o en los recuentos hematológicos, ni en los signos vitales.

### Seguridad en poblaciones especiales

No se describieron diferencias en la seguridad de burosumab entre los distintos grupos de edad (se incluyeron un total de 9 pacientes mayores de 65 años), sexo o raza.

No se disponen de datos en pacientes con insuficiencia renal grave, y el medicamento está contraindicado en esta población ya que la insuficiencia renal provoca hiperfosfatemia.

No se dispone de datos en pacientes pediátricos con TIO. No obstante, teniendo en cuenta la relación con la fisiopatología de XLH y el perfil de seguridad conocido en niños y adolescentes con XLH, se considera aceptable extrapolar la seguridad a pacientes pediátricos con TIO.

Burosumab presenta toxicidad reproductiva y sobre la fertilidad en animales, por lo que no se recomienda en pacientes embarazadas. Se desconoce si se excreta en leche materna. No se dispone de estudios sobre el efecto en la fertilidad en humanos, pero sí en animales.

Burosumab puede presentar un efecto menor sobre la capacidad de conducción y uso de máquinas, debido a cierta sedación después de la administración.

### **Experiencia post-autorización (pacientes con XLH)**

La evaluación de seguridad del último PSUR no reveló EA inesperados. Los EA notificados, en los 2.852 pacientes expuestos eran conocidos para burosumab o estaban relacionados con la enfermedad de base. No hubo cambios en los riesgos importantes identificados o potenciales de burosumab.

### **Valoración del beneficio clínico**

La evidencia disponible proviene de dos estudios fase II abiertos de un solo brazo. Los resultados principales de eficacia se basan en una variable farmacodinámica subrogada (co-primaria en el estudio UX023T-CL201, y primaria en el estudio KRN23-002), el aumento de la concentración sérica de fosfato, aceptable puesto 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. Cabe señalar que, aunque se considera preferible el empleo de variables clínicas, su utilidad en los estudios no comparados es limitada. Además, aunque la variable subrogada es aceptable teniendo en cuenta la fisiopatología de la enfermedad, se desconoce la repercusión a largo plazo de las mejoras en el control bioquímico, en términos de beneficio clínico.

No existen datos comparados de eficacia en TIO, ni frente a placebo ni al estándar de tratamiento (análogos de vitamina D con o sin fosfato oral), lo que dificulta el posicionamiento del medicamento en esta indicación.

Se evaluó como variable co-primaria del estudio UX023T-CL201 y como secundaria en el estudio KRN23-002 el cambio respecto al nivel basal de la actividad osteoclástica, medido por biopsia en las crestas ilíacas, y evaluado según índices histomorfológicos. Los resultados parecen mostrar una tendencia a la reducción de la actividad osteoclástica y

una reducción del tiempo de mineralización, sin embargo, la relevancia clínica de los resultados no se ha establecido.

Se incluyeron variables clínicas exploratorias en ambos estudios. Los resultados parecen mostrar una disminución de las fracturas/pseudofracturas, y mejoras en la fuerza muscular y movilidad, así como en la rigidez, dolor y calidad de vida. Respecto a las últimas, debe tenerse en cuenta que los resultados de variables reportadas por el paciente se consideran de valor limitado en estudios con diseño abierto. La relevancia clínica de los cambios en las pruebas de movilidad (STS) es nula o insignificante.

Además, se debe considerar que los pacientes debían suspender el estándar de tratamiento (vitamina D activa o fosfato) antes de iniciar el tratamiento con burosumab, por el riesgo aumentado de hiperfosfatemia si se administran conjuntamente. pero que a su vez podría haber exacerbado la sintomatología a nivel basal.

## Discusión

La osteomalacia inducida por tumor (TIO), es un síndrome paraneoplásico poco frecuente, secundario a la secreción tumoral del factor de crecimiento 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<sup>1-4</sup>. El cuadro clínico se presenta de manera progresiva y con síntomas inespecíficos. La hipofosfatemia crónica se asocia con manifestaciones clínicas musculares (mialgias, debilidad y miopatía proximal) y óseas (raquitismo en niños y osteomalacia en adultos).

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, y posteriormente ha sido autorizado en pacientes mayores de 1 año con osteomalacia inducida por tumores fosfatúricos mesenquimales, en aquellos casos en los que no pueden ser localizados o resecados de manera curativa<sup>8</sup>.

Los resultados de eficacia de burosumab en pacientes con TIO provienen de un total de 27 pacientes adultos procedentes de dos estudios fase 2, abiertos, multicéntricos, de un solo brazo, 14 en el estudio UX023T-CL201 y 13 en el estudio KNR23-002. Ambos estudios se diseñaron para incluir pacientes con osteomalacia asociada al ENS, considerando las similitudes en la fisiopatología de la enfermedad, aunque sólo se incluyó un paciente con ENS en el estudio UC023T-CL201; debido a la limitación de los resultados no se solicitó la extensión de la indicación en esta población (ENS).

En pacientes con TIO, no existen datos comparados de eficacia ni frente a placebo ni al estándar de tratamiento (análogos de vitamina D activa con o sin fosfato oral), si bien existen datos de burosumab frente a comparador activo en pacientes con XLH. Debido a la

rareza y baja prevalencia de la TIO y a la naturaleza invasiva de las biopsias óseas, la inclusión de una variable primaria objetiva y las similitudes fisiopatológicas con la enfermedad de XLH, la ausencia de brazo control puede considerarse aceptable, si bien la ausencia de datos comparados con el estándar de tratamiento (vitamina D activa o fosfato) dificulta el posicionamiento del tratamiento. En pacientes con tumores de difícil acceso o irsecables susceptibles de radioterapia o ablación guiada desconocemos si burosumab es más beneficioso o preferible a estas opciones, al no disponer de datos.

El estudio UX023T-CL201, realizado en EEUU, incluyó una fase de tratamiento inicial de 48 semanas de duración, seguido de un periodo de extensión de hasta 300 semanas. El estudio KNR23-002, realizado en Japón y Corea del Sur, se planeó con una duración de tratamiento de hasta 144 semanas. Para justificar la extrapolación de los resultados de eficacia a otras poblaciones y descartar posibles diferencias étnicas, se justificó durante la evaluación que la presentación clínica de la enfermedad es similar en distintas poblaciones, basándose en series de casos publicados.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de TIO/ENS y niveles elevados de FGF 23 ( $\geq 100$  pg/mL), no candidatos a tratamiento quirúrgico (primera línea de tratamiento). Los pacientes además debían presentar hallazgos bioquímicos característicos de la enfermedad. La población incluida en ambos estudios presentaba unas características basales similares, y una enfermedad de varios años de evolución. Los pacientes incluidos presentaron un valor medio basal de fosfato sérico de 1,6 mg/dL (0,52 mmol/L) (rango de normalidad de fosfato sérico 2,5-4,5 mg/dL o 0,81-1,45 mmol/L), y un valor de FGF-23 basal medio  $\geq 700$  pg/mL.

El número de participantes se considera limitado, aunque teniendo en cuenta que la fisiopatología de la enfermedad es debida a un aumento de FGF-23, al igual que la hipofosfatemia ligada al cromosoma X, los datos disponibles en pacientes adultos y pediátricos con XLH se consideraron de soporte. No se dispone de datos clínicos en pacientes pediátricos con TIO debido a que el Comité Pediátrico (PDCO) eximió al laboratorio de la realización de estudios clínicos en pacientes pediátricos debido a la poca frecuencia de la enfermedad en esta población.

Los resultados principales de eficacia se basan en una variable farmacodinámica subrogada (co-primaria en el estudio UX023T CL201, y primaria en el estudio KRN23 002), el aumento de la concentración sérica de fosfato, aceptable puesto 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. La ampliación de la indicación se aprobó dadas las similitudes en el mecanismo patogénico de XLH y TIO, la obtención de efectos magnitud similar en el fosfato sérico con burosumab para ambas condiciones, que se espera tengan un efecto beneficioso similar en la mineralización ósea y la calidad de vida.

En el estudio UX023T-CL201, un 50% (8) de los pacientes alcanzó valores promedio de fosfato sérico por encima del límite inferior de normalidad (es decir, >2,5 mg/dL, 0,81 mmol/L) en la semana 24 de tratamiento (variable co-primaria). En ambos estudios el valor medio basal de fosfato sérico fue de 1,6 mg/dL (0,5 mmol/L). Los resultados de los estudios describen un valor medio de fosfato sérico (medidos en la mitad del intervalo posológico) entre las semanas 0-24 de tratamiento de 2,64 y 2,63 mg/dL (0,852 y 0,848 mmol/L, respectivamente), para los estudios UX023T-CL201 y KRN23-002, respectivamente. Si bien el porcentaje de respondedores puede ser limitado, el cambio en el valor basal de fosfato se considera relevante, además, debe tenerse en cuenta que las recomendaciones posológicas proponen mantener el nivel de fosfato en el límite inferior del intervalo terapéutico para disminuir el riesgo de mineralización ectópica. Los efectos en la corrección de los niveles de fosfato se mantuvieron a largo plazo.

Se evaluó como variable co-primaria del estudio UX023T-CL201 y como secundaria en el estudio KRN23-002 el cambio respecto al nivel basal de la actividad osteoclástica, medido por biopsia en las crestas ilíacas, y evaluado según índices histomorfológicos. Los resultados del estudio KRN23-002 se presentaron de manera descriptiva, además, dado que la realización de la biopsia fue opcional, únicamente se dispone de datos en 3 pacientes y por tanto se consideran poco robustos.

De manera general, burosumab provoca una tendencia a la reducción de la actividad osteoclástica y una reducción del tiempo de mineralización en la TIO, sin embargo, la relevancia clínica de los resultados no se ha establecido. Además, desde el punto de vista estadístico, no se realizaron ajustes por multiplicidad, por lo que añade incertidumbre a la interpretación de los resultados (8). Por todo ello estos resultados sólo pueden considerarse exploratorios y no es posible concluir beneficios en la curación de fracturas o pseudofracturas a largo plazo. Por otro lado, se compararon de manera indirecta los resultados obtenidos con los disponibles en población adulta con XLH en la que la osteomalacia era más acusada. Los resultados fueron de mayor magnitud en la población con XLH que en la población con TIO. Los resultados en el subgrupo de pacientes con TIO y osteomalacia grave fueron similares a los obtenidos en población con XLH. Se incluyeron otras variables clínicas exploratorias en ambos estudios, cuyos resultados muestran mejoras en la fuerza muscular y movilidad, así como en la rigidez, dolor y calidad de vida. No obstante, los resultados de variables reportadas por el paciente se consideran de valor limitado en estudios con diseño abierto, y la magnitud de la mejora en la movilidad se considera muy reducida. También debe tenerse en cuenta que el tratamiento con burosumab puede provocar artralgias, lo que puede impactar en la evaluación de la calidad de vida. Asimismo se debe considerar que los pacientes debían suspender el estándar de tratamiento (vitamina D activa o fosfato) antes de iniciar el tratamiento con burosumab (por riesgo de hiperfosfatemia), lo que podría haber exacerbado la sintomatología a nivel basal.



Entre las variables exploratorias se evaluó la evolución de las fracturas/pseudofracturas respecto a la situación basal. Se describió un aumento en la proporción de curación total o parcial, así como una disminución del número de fracturas/pseudofracturas nuevas. Debido a la ausencia de comparador, no es posible concluir beneficios de burosumab en la curación de fracturas, teniendo en cuenta que la curación también podría deberse al curso natural de la enfermedad. Además, tampoco es posible concluir que el tratamiento con burosumab disminuye los riesgos derivados del tratamiento estándar ((hiperparatiroidismo, hipercalcemia/ hipercalciuria, nefrocalcinosis).

Teniendo en cuenta el diseño abierto no comparado de los estudios, los resultados de seguridad de burosumab en población con TIO resultan de difícil interpretación. Para contextualizar los resultados de seguridad de burosumab en población con TIO se compararon con los disponibles para población adulta con XLH, mostrando un perfil de seguridad y una distribución de EA similar al perfil conocido para pacientes con XLH, no habiendo aparecido eventos nuevos o inesperados.

Dentro de los EA relacionados con el tratamiento notificados por más de un paciente se incluyeron reacción en el lugar de la inyección, hiperfosfatemia, deficiencia de vitamina D y rash. Se consideraron EA de especial interés las reacciones en el lugar de inyección, hipersensibilidad, hiperfosfatemia y mineralizaciones ectópicas, síndrome de piernas inquietas, seguridad renal y riesgo de progresión/aparición de nuevas neoplasias. Los datos disponibles hasta el momento en relación al riesgo potencial sobre la mineralización ectópica no sugieren un aumento de calcificaciones renales.

No existen datos clínicos de exposición de pacientes con TIO a las dosis máximas propuestas, aunque se justificaron con información preclínica.

Con respecto a la extrapolación a población pediátrica del perfil de seguridad se consideró aceptable teniendo en cuenta que la fisiopatología es común con los pacientes con XLH y que no se esperan manifestaciones clínicas distintas en pacientes con TIO respecto a población adulta.

## Conclusión

Los resultados disponibles de burosumab en TIO mediada por FGF-23 muestran que el medicamento es eficaz corrigiendo la hipofosfatemia característica de la enfermedad, y responsable de la fisiopatología (variable subrogada). En el estudio UX023T-CL201, un 50% de los pacientes alcanzó valores promedio de fosfato sérico por encima del límite inferior de normalidad (es decir, >2,5 mg/dL o 0,81 mmol/L) en la semana 24 de tratamiento.

También se dispone de resultados en la evolución de parámetros histomorfológicos de biopsias óseas, que sugieren una reducción de la actividad osteoclástica, aunque la relevancia clínica de los resultados es difícil de interpretar.

Se evaluaron distintas variables clínicas secundarias y exploratorias, aunque debido al diseño abierto del estudio se consideran con valor limitado. No es posible determinar la magnitud del beneficio clínico en la mejora de fracturas/pseudofracturas debido a la ausencia de comparador. Tampoco es posible concluir beneficios en la prevención de complicaciones derivadas de la terapia estándar actual (vitamina D activa o fosfato).

En términos de seguridad, burosumab ha mostrado un perfil aceptable de toxicidad y tolerancia, manejable y similar al conocido previamente para población con XLH.

Teniendo en cuenta la limitación que supone la escasa incidencia de la TIO (aproximadamente 1 paciente por millón de habitantes y año) para el diseño de una investigación más robusta con variables clínicas, podría considerarse el inicio de burosumab en pacientes adultos con TIO sintomáticos, con signos bioquímicos de la enfermedad (hipofosfatemia con nivel de fosfato sérico  $< 2,5$  mg/dL (0,81 mmol/L), relación reabsorción tubular máxima de fosfato/ tasa de filtración glomerular,  $TmP/GFR < 2,5$  mg/dL], calcio sérico corregido  $< 10,8$  mg/dL o 2,69 mmol/L) y concentraciones elevadas de FGF-23, en los que no se puede localizar el tumor primario o éste no es resecable, y que no responden al tratamiento convencional con suplementos de fosfato o análogos de vitamina D, y en pacientes pediátricos con TIO mediada por FGF-23 que presenten evidencia radiográfica de enfermedad ósea y raquitismo.

Debe descartarse que el dolor esté asociado a otras patologías degenerativas no relacionadas con la osteomalacia asociada a TIO, como artrosis, espondiloartrosis o estenosis de canal.

También puede considerarse el tratamiento con burosumab en adultos que desarrollan complicaciones relacionadas con el tratamiento convencional (hiperparatiroidismo, hipercalcemia/hipercalcemia, nefrocalcinosis). En caso de estar con tratamiento con fosfato oral o análogos activos de vitamina D, éstos deben discontinuarse una semana antes del inicio del tratamiento con burosumab, debido al riesgo aumentado de hiperfosfatemia si se utilizan conjuntamente.

Se recomienda reevaluar periódicamente el tratamiento y considerar la discontinuación del mismo en ausencia de beneficios clínicos a la dosis máxima recomendada (reducción significativa del dolor, mejora en la curación de las fracturas/pseudofracturas), tal y como se recoge en ficha técnica.

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Asociación Española de Pediatría (AEPED), la Sociedad Española de Nefrología (SEN), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Raquitismo Hipofosfatémico y Osteomalacia (AERYOH) y la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Referencias

1. Dimitriadis GK, Angelousi A, Weickert MO, Randeva HS, Kaltsas G, Grossman A. Paraneoplastic endocrine syndromes. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Jun; 24(6):R173-R190.
2. Folpe AL Phosphaturic mesenchymal tumors: A review and update. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36(4):260-268.
3. Brandi ML, Clunie GPR, Houillier P, Jan de Beur SM, Minisola S, oheim R, Seefried L. Challenges in the management of tumor-induced osteomalacia (TIO). *Bone*. 2021 Nov; 152:116064.
4. Osteomalacia oncogénica. Orphanet. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=22076&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Osteomalacia-inducida-por-tumor&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Osteomalacia-oncogenica&title=Osteomalacia%20oncog%20E9nica&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=22076&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Osteomalacia-inducida-por-tumor&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Osteomalacia-oncogenica&title=Osteomalacia%20oncog%20E9nica&search=Disease_Search_Simple) (Consultado noviembre 2022).
5. Florenzo, P., Gafni, R.I., Collins, M.T. 2017. Tumor-induced osteomalacia. *Bone Reports*. 7: 90-70. DOI:10.1016/j.bonr.2017.09.002
6. Abrahamsen B, Smith CD, Minisola S. Epidemiology of Tumor-Induced Osteomalacia in Denmark. *Calcif Tissue Int*. 2021;109(2):147-156. doi:10.1007/s00223-021-00843-2
7. Ficha Técnica de Crysvida. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_es.pdf) (Consultado febrero 2023).
8. EPAR Crysvida Procedure No. EMEA/H/C/004275/II/0023. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crysvita-h-c-4275-ii-023-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crysvita-h-c-4275-ii-023-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (Consultado febrero 2023).
9. Label Crysvida. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761068s0051bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761068s0051bl.pdf) (Consultado febrero 2023).
10. Haute Autorité de Santé (HAS). Transparency Committee Opinion Summary Burosumab. Published on line 2023. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/crysvita\\_18012023\\_synthese\\_ct19961.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/crysvita_18012023_synthese_ct19961.pdf) (Consultado abril 2023).
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Burosumab for treating FGF23-related hypophosphataemia in tumour-induced osteomalacia [ID3924 ]. Published on line 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10822> (Consultado abril 2023).