



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

## INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

### DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 041-DETS-IETSI-2023 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE BUROSUMAB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO A X



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías  
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS  
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN - IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Setiembre, 2023



**IETSI**  
EsSalud | INSTITUTO DE  
EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS EN  
SALUD E  
INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR

1. Juan Alberto Santillana Callirgos – director, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud.
2. Estela Yajaira Malaver Meza - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. Alejandro Hector Huapaya Cabrera - subgerente, Sub-Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
4. María Luisa Gómez Porras - equipo técnico evaluador, Sub-Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Jhonatan Ricardo Mejia Santibañez - equipo técnico evaluador, Sub-Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.



## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de burosumab en pacientes pediátricos con raquitismo hipofosfatémico ligado a X. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 041-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.

## RESUMEN EJECUTIVO

### I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el que expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de burosumab en pacientes pediátricos con raquitismo hipofosfatémico ligado a X.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Victoria Aida Valdivia Agapito, médico pediatra y especialista en nefrología pediátrica del Servicio de Pediatría del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, envió al IETSI la solicitud de evaluación de la tecnología "burosumab". Según la especialista, esta tecnología es utilizada para el tratamiento del raquitismo hipofosfatémico ligado a X con la finalidad de brindar mejoría sobre ciertos desenlaces clínicos tales como disminución de la severidad del raquitismo pediátrico, limitación del número de intervenciones quirúrgicas por traumatología pediátrica debido a deformidades óseas severas y el mantenimiento de adecuada calidad ósea a fin de evitar problemas de consolidación post-quirúrgicos.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de elaborar la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Victoria Aida Valdivia Agapito y los representantes del equipo técnico del IETSI, y posteriormente se consultó con el Dr. Oswaldo Santillan Berlanga, médico traumatólogo pediatra. En la reunión, se concluyó que, actualmente, en EsSalud se utiliza la terapia convencional que consiste en suplementos de vitamina D (calcitriol) y suplementos de fósforo (que deben ser adquiridos fuera de la institución), los cuales deben ser tomados diariamente por el paciente, pudiendo requerir múltiples administraciones durante el día; estos ayudan a mantener los valores de fósforo sérico de estos pacientes por encima del rango mínimo normal. Los especialistas de la institución manifiestan que existe una necesidad insatisfecha de terapias sistémicas, ya que la terapia convencional no proporciona una mejora considerable del raquitismo ni en la calidad de vida de los pacientes. Por este motivo, proponen el uso de burosumab como una alternativa al tratamiento con terapia convencional.

Asimismo, se conoce que no se poseen otras tecnologías sanitarias para el tratamiento de esta condición. En base a esto, se validó la siguiente pregunta PICO:

**Tabla 1.** Pregunta PICO validada con especialista

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Población</b>    | Pacientes pediátricos* con diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico ligado a X**, portador de deformidades óseas severas***, con el esqueleto en crecimiento y no respondedor al tratamiento con calcitriol y suplementos de fosfato |
| <b>Intervención</b> | Burosumab   |
| <b>Comparador</b>   | Mejor terapia de soporte  |
| <b>Desenlace</b>    | Mortalidad<br>Cambio en el RSS<br>Cambio en RGI-C<br>Calidad de vida<br>Eventos adversos  |

RSS: Rickets Severity Score, RGI-C: Radiographic Global Impression of Change

\* Pacientes mayores a 06 meses a menores de 18 años

\*\* Evidenciado con estudio genético

\*\*\* Evidenciado con un valor de RSS  $\geq 2$

## II. ASPECTOS GENERALES

El raquitismo hipofosfatémico ligado a X (RHLX), también llamado hipofosfatemia ligada a X (HLX) o raquitismo hipofosfatémico familiar, es una enfermedad rara (MINSA, 2020), hereditaria que afecta el metabolismo del fósforo aumentando su aclaramiento (Carpenter et al., 2011). Se estima que la incidencia global es de 3.9 por 100.000 nacidos vivos y su prevalencia es de 1.7 por 100.000 niños (DynaMed, 2023). No se poseen estadísticas en Perú sobre su incidencia, pero se calcula que 1 de cada 20 000 habitantes posee esta condición (Minsa, 2022).

El RHLX se desarrolla en el contexto de una mutación en el gen PHEX, el cual se encuentra ligado al cromosoma X y se encarga de codificar la endopeptidasa reguladora de fosfato ligada al X que metaboliza el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), lo que resulta en un aumento de FGF23. A su vez, FGF23 suprime la expresión de los cotransportadores de sodio-fosfato a nivel del túbulo renal aumentando así la secreción urinaria de fosfato. Asimismo, inhibe la transcripción del 1 alfa hidroxilasa interfiriendo con la activación de la vitamina D y por tanto en la absorción de fosfato a nivel del tracto gastrointestinal (Drezner & Whyte, 2018) dando como resultado global una disminución del fósforo sérico.

La disminución en el fósforo sérico afecta la mineralización ósea manifestándose como raquitismo y osteomalacia. El diagnóstico se realiza en base a hallazgos clínicos, laboratoriales y radiológicos. En niños conduce al raquitismo que presenta las siguientes

manifestaciones: arqueamiento de extremidades inferiores, ensanchamiento de bases óseas, disminución del crecimiento, trastornos de la marcha, dolor óseo y dolor dental severo acompañados, hipofosfatemia, hiperfosfaturia, niveles plasmáticos normales o aumentados de fosfatasa alcalina y de hormona paratiroidea, niveles normales o disminuidos de calcio y desgaste y deshilachamiento en las regiones metafisarias observadas en hallazgos radiológicos. La enfermedad puede pasar desapercibida durante los primeros meses de vida, haciéndose evidente generalmente en los primeros dos años de vida (Ruppe, 1993).

Actualmente, existen dos alternativas de tratamiento, la terapia convencional en base a la suplementación con sales de fosfato y análogos de vitamina D (calcitriol o alfalcidol), y desde el 2018 se encuentra aprobado el burosumab en Estados Unidos y Europa, un anticuerpo monoclonal anti FGF-23. Las aprobaciones se realizaron sobre la base de estudios que mostraron una mejora en el score de severidad del raquitismo (RSS<sup>1</sup> por sus siglas en inglés) y en la impresión del cambio global radiográfico (RGI-C<sup>2</sup>, por sus siglas en inglés). En EsSalud, los pacientes con RHLX son tratados con terapia convencional con calcitriol (disponible en la institución) y suplementos de fosfato (generalmente adquiridos fuera de la institución).

Burosumab está indicado para el tratamiento de pacientes con HLX desde los 6 meses de edad. Su nombre comercial es Crysvida (Kyowa Kirin CO. Ltd. en alianza con Ultragenyx Pharmaceutical Inc.), y su dosis recomendada en pacientes de 6 meses de vida a menores de 18 años para el tratamiento del HLX se basa en administraciones subcutáneas cada 2 semanas, variando de acuerdo con el peso y al nivel de fósforo sérico. En pacientes con peso menor a 10 kg la dosis inicial es de 1 mg/kg de peso redondeado a 1 mg más cercano; para pacientes con peso mayor a 10 kg la dosis inicial es de 0.8 mg/kg (dosis mínima 10 mg) con incrementos escalonados de acuerdo a ficha técnica, hasta una dosis máxima de 2 mg/kg (dosis máxima de 90 mg). Después del inicio del tratamiento la dosis es ajustada de acuerdo al nivel de fósforo sérico como se detalla en la ficha técnica del medicamento.

En el Perú, burosumab (Crysvida) se encuentra aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), que será motivo de evaluación en el presente documento. El detalle de su registro se muestra en la Tabla 2.

<sup>1</sup> Rickets Severity Score (RSS) es un método de puntuación radiográfica de 10 puntos que evalúa la gravedad del raquitismo en base a imágenes únicas de la muñeca y rodilla en un único momento de evaluación en función del grado de deshilachado metafisario, ventosas, lucencia, separación y la proporción de la placa de crecimiento afectada. Con una puntuación total posible de 4 puntos para las muñecas y 6 puntos para las rodillas (la puntuación total es la suma de la puntuación de muñeca y rodilla), las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad del raquitismo.

<sup>2</sup> Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Sistema de graduación cualitativo específico para raquitismo, el RGI-C es una escala ordinal de 7 puntos que se asigna con base en las comparaciones simultáneas de las radiografías de la muñeca y la rodilla de dos momentos de evaluación. Los valores posibles son +3 (curación completa o casi completa del raquitismo), +2 (curación sustancial del raquitismo), +1 (curación mínima de raquitismo), 0 (sin cambio en la enfermedad), -1 (empeoramiento mínimo), -2 (empeoramiento moderado), -3 (empeoramiento severo)

**Tabla 2.** Registros sanitarios vigentes de burosumab (Crysvita) en Perú.

| Nº | Registro Sanitario | Nombre            | Titular                 |
|----|--------------------|-------------------|-------------------------|
| 1  | BE01264            | CRYSVITA 10 mg/mL | GLOBAL MED FARMA S.A.C. |
| 2  | BE01265            | CRYSVITA 20 mg/mL | GLOBAL MED FARMA S.A.C. |
| 3  | BE01266            | CRYSVITA 30 mg/mL | GLOBAL MED FARMA S.A.C. |

La Tabla 3 muestra los costos estimados del tratamiento con burosumab (intervención) y calcitriol (comparador) por paciente, contemplando únicamente el costo del medicamento.

**Tabla 3.** Costos del tratamiento con burosumab y terapia convencional por paciente.

| Tratamiento        | Precio/ unidad              | Dosis recomendada   | Costo mensual (4 semanas)    | Costo anual (52 semanas)       |
|--------------------|-----------------------------|---|------------------------------|--------------------------------|
| Burosumab 10 mg/mL | S/ 26,329.80 <sup>a</sup>   | Pacientes con peso mayor a 10 kg: 0.8 mg/kg<br>Dosis de mínima 10 mg, dosis máxima 90 mg. | S/ 153,284.96 <sup>c</sup>   | S/ 1,992,704.48 <sup>c</sup>   |
| Burosumab 20 mg/mL | S/ 51,488.72 <sup>a</sup>   |   |                              |                                |
| Burosumab 30 mg/mL | S/ 76,642.48 <sup>a</sup>   |   |                              |                                |
| Calcitriol 250 mcg | S/ 0.12 a 1.62 <sup>b</sup> | 20-30 ng/kg divididos en 2 a 3 tomas al día   | S/ 3.36 a 45.36 <sup>c</sup> | S/ 43.68 a 589.68 <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> Consulta a proveedor a través de CEABE

<sup>b</sup> Precios obtenidos del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos

<sup>c</sup> Los costos se calcularon asumiendo un peso corporal de 33 kg y utilizando el costo total por unidad del medicamento de acuerdo a sus especificaciones de ajuste en la ficha técnica.

En el caso de EsSalud, los pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado a X reciben análogos de vitamina D activada (calcitriol). No obstante, según el especialista, el uso de burosumab puede proporcionar mejores resultados clínicos a los pacientes. El solicitante sostiene que esta opción permitiría una disminución en la severidad del raquitismo, limitación del número de intervenciones quirúrgicas por traumatología pediátrica, mantenimiento de adecuada calidad ósea, una mejora en el dolor y en general en la calidad de vida de los pacientes además de disminuir las demás complicaciones a largo plazo derivadas de la enfermedad.

Por lo tanto, el objetivo de este documento fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de burosumab para el tratamiento de raquitismo hipofosfatémico en pacientes pediátricos portadores de deformidades óseas severas, con el esqueleto en crecimiento y no respondedor al tratamiento con calcitriol y suplementos de fosfato.

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de burosumab para pacientes pediátricos con raquitismo hipofosfatémico ligado a X. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual en Google y dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), The Guidelines International Network (GIN), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y Hauté Autorité de Santé (HAS). Finalmente, se realizó una búsqueda de estudios en curso aún no publicados en las páginas web de ClinicalTrials.gov y la International Clinical Trials Registry Platform.

Los términos utilizados para la búsqueda bibliográfica, así como los resultados obtenidos se presentan detalladamente en las tablas 1 - 5 del material suplementario.

La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran la eficacia y seguridad de burosumab en pacientes pediátricos con raquitismo hipofosfatémico ligado a X. Con respecto a las RS, se prefirieron aquellas que incluían MA de comparaciones directas en lugar de MA en red. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se incluyeron aquellas publicadas después de la fecha de aprobación de comercialización de burosumab para el tratamiento de HLX (marzo de 2018 en Europa y abril de 2018 en Estados Unidos). Además, se priorizaron las GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

En una primera fase, los estudios que resultaron tras la búsqueda fueron seleccionados en base al título y resumen por dos evaluadores de manera independiente a través del aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>). Ante cualquier conflicto a este nivel, el



estudio fue incluido. Posteriormente, se revisó el texto completo para la selección de los estudios. La secuencia para la selección de estudios se presenta en la Figura 1.

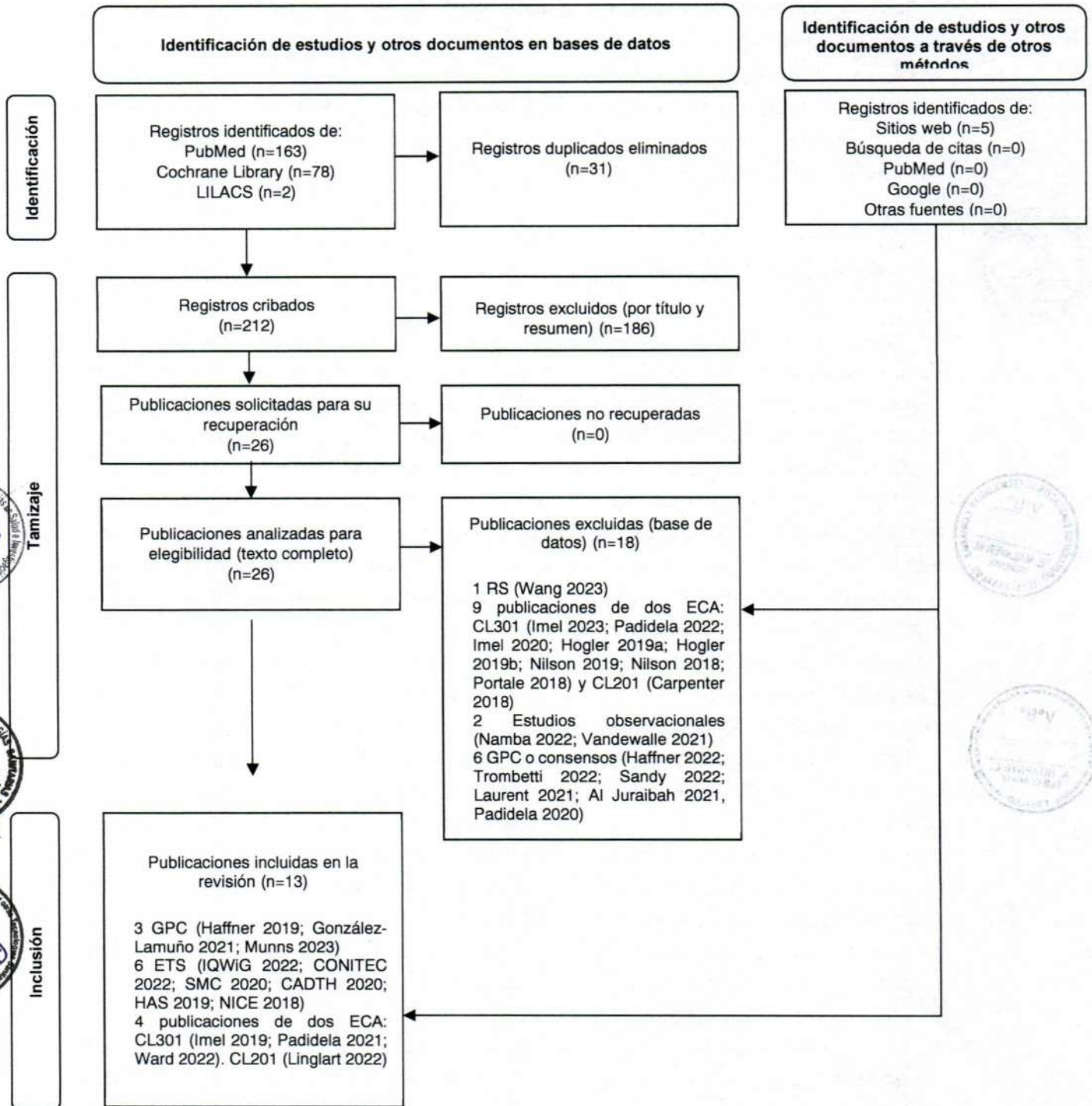
Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó una versión adaptada por IETSI de los siguientes instrumentos: dominios 3 y 6 del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II) para GPC, A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) para RS, y Risk Of Bias (RoB) de Cochrane para ECA. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.





## IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujoograma de selección de bibliografía



GPC, guía de práctica clínica; ETS, evaluación de tecnología sanitaria; RS, revisión sistemática; ECA, ensayo clínico aleatorizado; IQWiG: Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud; CONITEC: Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías; SMC: Scottish Medicines Consortium; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS: Hauté Autorité de Santé; NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Flujoograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.

La búsqueda bibliográfica se realizó el 11 de agosto del 2023 y se identificaron tres GPC que contenían recomendaciones acerca de la tecnología sanitaria en evaluación para la población objetivo (Haffner et al., 2019; Munns et al., 2023) y la adaptación española de la guía de Haffner et al. (González-Lamuño et al., 2022). Además, se incluyeron seis ETS que evaluaron la tecnología sanitaria y población de interés (IQWiG, 2022; CONITEC, 2021; SMC, 2020; CADTH, 2020; HAS, 2019 y NICE, 2018). Se añadieron también tres publicaciones del ECA CL301 (NCT02915705) (Imel et al., 2019; Padidela et al., 2021; Ward et al., 2022) y los resultados a 3 años de seguimiento del ECA CL201 (NCT02163577) (Linglart et al., 2022).

## V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Se evaluaron tres GPC que abordan el uso de burosumab en pacientes pediátricos con HLX. La guía de Haffner et al. es una guía internacional elaborada en Europa usando metodología Delphi, la herramienta RIGHT para guías de práctica en salud y gradación de acuerdo con la Academia Americana de Pediatría publicada en 2019 (Haffner et al., 2019). Esta es la primera guía que incluye una revisión de burosumab desde su aprobación por las agencias regulatorias. La guía menciona que es prematuro emitir recomendaciones concluyentes debido a la falta de resultados de estudios de costo-efectividad y de eficacia a largo plazo. Asimismo, si burosumab se encuentra disponible, recomienda preliminarmente considerar su uso en niños mayores de un año y en adolescentes con esqueleto en crecimiento para las siguientes situaciones: evidencia radiográfica de enfermedad ósea evidente y enfermedad refractaria a la terapia convencional o en caso de complicaciones relacionadas a la terapia convencional o incapacidad del paciente de adherirse a la terapia convencional en el supuesto que sea factible una monitorización adecuada. La recomendación tiene una fuerza moderada con una evidencia grado B<sup>3</sup> con balance beneficio/riesgo moderado. Esta recomendación se basa en los estudios de fase II CL201 y CL205, estudios de etiqueta abierta no controlados cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de burosumab en niños de 1 a 4 años (CL205) y en niños de 5 a 12 años con dos regímenes de dosificación diferentes de burosumab (CL201); al momento de la elaboración de esta guía no se poseían los resultados finales del ECA de fase 3 CL301. Este documento cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010). En el análisis crítico se identificó que no queda claro las preguntas PICO utilizadas para su realización, asimismo, se desconoce las acciones tomadas para mitigar los conflictos de intereses dado que varios miembros del equipo deliberativo y redactor tienen afiliación con Kyowa Kirin.

La guía de González-Lamuño et al. fue adaptada y publicada en 2022 en España utilizando el método ADAPTE y teniendo en cuenta los resultados finales de CL301. Con

<sup>3</sup> Evidencia grado B: basada en ensayos o estudios diagnósticos con limitaciones menores, hallazgos consistentes con múltiples estudios observacionales

respecto a burosumab, recomienda contemplar el tratamiento con burosumab en niños y adolescentes con HLX de 1 a 17 años según la actualización de la autorización de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, 2018). Para ello, es necesario que burosumab se encuentre disponible de acuerdo al informe de posicionamiento emitido por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, 2021), que restringe el reembolso del medicamento a pacientes con el esqueleto en crecimiento y con signos radiográficos de enfermedad ósea. La recomendación es de fuerza moderada con una calidad de evidencia de grado B. Además, hace la observación que se deben abordar más aspectos con respecto a burosumab, siendo uno de estos su impacto en la calidad del hueso, los cuales no fueron abordados en la guía original. Al igual que la guía de Haffner et al., este documento cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010). Similarmente, en el análisis crítico no se identificaron las acciones tomadas para mitigar los conflictos de interés dado que varios miembros del equipo elaborador de la guía tuvieron conflicto de intereses con Kyowa Kirin.

En 2023 se publicó el consenso Asia-Pacífico (APAC), el cual fue elaborado por el grupo de trabajo APAC XLH Working Group con metodología Delphi y utilizando la gradación GRADE (Munns et al., 2023). La GPC recomienda iniciar tratamiento con burosumab, si el medicamento se encuentra accesible, en niños de un año a más y adolescentes con HLX y monitoreado de acuerdo con indicaciones del laboratorio fabricante. Esta recomendación se emite con un grado de evidencia alto<sup>4</sup>, en base a las publicaciones de CL301 y los estudios realizados en población adulta. Asimismo, emite la recomendación con calidad de opinión de expertos a los países miembros del APAC de mejorar la accesibilidad a burosumab, así como de las sales de fosfato. Al igual que las guías previamente mencionadas, este documento cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010), pero, no se identificaron las acciones tomadas para mitigar los conflictos de interés dado que ciertos miembros del equipo elaborador de la guía tuvieron conflicto de interés con Kyowa Kirin.

En líneas generales, todas las guías manifiestan que el beneficio de burosumab se observó en términos de mejora del raquitismo tanto en la evaluación radiológica como laboratorial, considerando los resultados de estudios de fase II y fase III cuando estos estuvieron disponibles y por tanto recomiendan considerar el uso de burosumab de acuerdo a su disponibilidad. Pese a que la autorización actual de burosumab incluye a pacientes desde los seis meses de edad, ninguna de las guías menciona su uso en pacientes menores de un año, tampoco se hace mención del impacto de burosumab sobre la calidad de vida. En cuanto a la seguridad, todas las guías mencionan que el uso del medicamento se asocia sobre todo con eventos adversos en el sitio de

<sup>4</sup> Mayores estudios son poco probables de cambiar la confianza en el estimado del efecto. Los beneficios claramente sobrepasan los riesgos y cargas.

administración y que es necesaria una monitorización bioquímica estricta de los pacientes usuarios de burosumab.

Las seis ETS evaluadas recomiendan o concluyen a favor del uso de burosumab en la población objetivo del presente dictamen, indicando su condición de enfermedad rara o huérfana para la evaluación de la tecnología y que no existe certeza respecto al uso de burosumab, especialmente en la población no incluida en el ECA CL301, por lo que es necesario mayor estudio. Además, cuatro ETS (SMC, CADTH, IQWiG y NICE), condicionaron sus recomendaciones a arreglos comerciales o descuentos en el precio de burosumab para mejorar la costo-efectividad del tratamiento dentro sus sistemas de salud. En el caso de la HAS de Francia, esta propone en su evaluación solo un reembolso del 65 % al inscribir burosumab en su lista de especialidades de la seguridad social. El comparador de relevancia para todas las ETS fue la terapia convencional con fosfatos y vitamina D activada y la evidencia clave utilizada en las ETS corresponde al ECA CL301. Todas las ETS, excepto la de IQWiG de Alemania mencionan que burosumab se asoció a mejoras parciales en el raquitismo, evidenciado por cambio en los puntajes de RGI-C y RSS.



La ETS realizada por IQWiG de Alemania no encontró beneficio añadido al uso de burosumab en comparación con la terapia convencional para pacientes entre uno y 12 años con un puntaje mínimo de dos de RSS (IQWiG, 2022). Además, menciona que no hay información para juzgar la eficacia de burosumab en pacientes de 1 a 12 años con puntaje de RSS menor de 2 ni en pacientes de 13 a 17 años. El resultado de la evaluación de IQWiG difiere de la decisión tomada por la Gemeinsamer Bundesausschuss (Comité Federal Conjunto Alemán) dado que atribuyó un beneficio agregado independientemente de la evidencia debido al estado de fármaco para una enfermedad huérfana.



En el ámbito regional, burosumab fue evaluado por la CONITEC de Brasil emitiendo una opinión desfavorable inicialmente (CONITEC, 2020) en vista de falta de evidencia robusta sobre la eficacia, elevada razón costo-efectividad, un elevado impacto presupuestario e incertidumbre con respecto al mantenimiento del beneficio a largo plazo con el uso de burosumab. Posteriormente, la evaluación fue elevada a consulta pública y se concluyó en su incorporación en el sistema único de salud para pacientes de uno a menores de 18 años con diagnóstico de HLX bajo el Protocolo Clínico y Directrices terapéuticas de Raquitismo y Osteomalacia (Ministério da Saúde, 2021).



Sobre la seguridad de burosumab, la HAS de Francia indica que los beneficios superarían los riesgos y recomienda de que las dos primeras administraciones sean dadas en el ámbito hospitalario (HAS, 2021). La NICE del Reino Unido y CONITEC de Brasil concluyen que los efectos adversos asociados a burosumab (en su mayoría debidos a la administración subcutánea) serían más manejables que los generados por la terapia convencional (NICE, 2018 y Ministério da Saúde, 2021). Por otra parte, IQWiG menciona que no hay diferencia estadísticamente significativa entre la aparición de

efectos adversos con el uso de burosumab versus terapia convencional (IQWiG, 2022). La CADTH de Canadá señala que podría haber señales de daños con respecto a abscesos dentarios ya que estos fueron reportados en 28 % de los pacientes en el grupo de burosumab versus 9 % en el grupo de terapia convencional y la SMC no hace observaciones con respecto a la seguridad (CADTH, 2020 y SMC, 2020). Ninguna de las ETS indica preocupaciones graves con respecto a la seguridad de burosumab.

Adicionalmente, algunas ETS, describen ciertas limitaciones a la evidencia presentada, además de la naturaleza de etiqueta abierta del estudio. CADTH indica que el RSS y RGC-I utilizadas como medidas de eficacia en CL301 son herramientas que carecen de validación independiente; además de esto, no se han identificado diferencias mínimas clínicamente importantes (DMI) para RSS o RGC-I en pacientes con HLX, por lo tanto, la importancia en la mejora de estos desenlaces es desconocida. En cuanto a los resultados de calidad de vida la CADTH, SMC y HAS mencionan que los resultados presentados en CL301 son exploratorios y por lo tanto no extrapolables.

En general, estas ETS deben ser tomadas como informativas, ya que las decisiones dependen del contexto en donde se realizaron y están influenciadas por múltiples factores como el contexto sanitario, regulatorio, económico y epidemiológico de cada país. Además, cabe destacar que todas ellas fueron realizadas en países de altos ingresos económicos. Así, no es posible extrapolar las decisiones de estas ETS al contexto de EsSalud.

El estudio CL301 (n = 61) es un ECA de fase III, de etiqueta abierta, multicéntrico que comparó la eficacia y seguridad de burosumab (n = 29) con terapia convencional con fosfatos y calcitriol (n = 32) en pacientes de 1 a 12 años con hipofosfatemia ligada a X (Imel et al., 2019). Se incluyeron pacientes con evidencia clínica de HLX, definida como hipofosfatemia < 3 mg/dl, evidencia radiográfica de raquitismo (puntuación total de RSS  $\geq 2$ ) y mutación en el gen PHEX o variante de significado incierto. Los pacientes tuvieron que haber recibido fosfato oral y vitamina D activa durante al menos 6 meses consecutivos (12 meses los pacientes a partir de los 3 años) y tener placa epifisaria abierta. Quedaron excluidos aquellos pacientes con evidencia de hiperparatiroidismo, hipo o hipercalcemia, estado de Tanner de al menos 4 y altura mayor del percentil 50. El desenlace primario fue la impresión del cambio global radiográfico (RGI-C) a la semana 40 y 64. Los desenlaces secundarios fueron el cambio en RSS a la semana 40 y 64, cambios en altura para la edad utilizando el score Z, cambios en la velocidad de crecimiento, cambio en el fósforo sérico, cambio en vitamina D, cambio en el aclaramiento renal de fósforo (TmP/GFR), cambio en fosfatasa alcalina sérica el test de caminata a los 6 minutos, evaluación del dolor usando la escala de dolor facial revisada (FPS-R), cambios reportados por el paciente en dolor, fatiga y funcionalidad/movilidad física utilizando el puntaje PROMIS e incidencia, frecuencia y gravedad de eventos adversos y eventos adversos severos. El estudio fue patrocinado por Ultragenyx Pharmaceutical y Kyowa Kirin International, fabricantes de burosumab.

Con una duración del seguimiento de 64 semanas (~15 meses), el cambio en RGI-C fue mayor o igual a 2 en 86.2 % de los pacientes que utilizaron burosumab mientras que esto se cumplió sólo en 18.8 % de los pacientes con terapia convencional). Usando el promedio de mínimos cuadrados, a la semana 40 se obtuvo un valor de  $+1.92 \pm 0.11$  para el grupo de burosumab y de  $+0.77 \pm 0.11$  en el grupo control con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de  $+1.14$  (IC 95 %:  $+0.83$  a  $+1.45$ ;  $p < 0.0001$ ); esta diferencia se mantuvo en la semana 64 con un valor menor de  $+1.02$  (IC 95 %:  $+0.72$  a  $+1.33$ ;  $p < 0.0001$ ). También se observó diferencias en la puntuación total del RSS para el brazo de burosumab a la semana 40 que fue estadísticamente significativa en  $-2.04 \pm 0.145$  vs  $-0.71 \pm 0.138$  en el grupo control, dando una diferencia de  $-1.34$  (IC 95 %,  $-1.74$  a  $-0.94$ ;  $p < 0,0001$ ) en la semana 40 y de  $-1,21$  (IC 95 %,  $-1,59$  a  $-0,83$ ;  $p < 0,0001$ ) en la semana 64. Se observó también un cambio en el valor Z a la semana 64 de  $0.17 \pm 0.066$  en el grupo de burosumab y de  $+0.02 \pm 0.035$  en el grupo control con una diferencia de  $+0.14$  (IC 95 %,  $0.00$  a  $+0.29$ ;  $p < 0,049$ ) igualmente mostrándose una diferencia en la velocidad de crecimiento del puntaje Z de  $1.53 \pm 0.264$  en el grupo de burosumab y de  $0.41 \pm 0.265$  en el grupo control con una diferencia de  $+1.12$  (IC 95 %,  $+0.37$  a  $+1.88$ ;  $p < 0,0047$ ). Con respecto a los resultados de morbilidad, la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT, por sus siglas en inglés) muestra una diferencia estadísticamente significativa entre ambos brazos de intervención con una mejora promedio de  $+45.55$  metros (IC 95 %,  $+2.09$  a  $+89.02$ ;  $p < 0,0399$ ). No obstante, los valores antes de comenzar el estudio fueron diferentes ( $385 \pm 86$  m en el grupo de burosumab y  $451 \pm 106$  m en el grupo control).

Para los desenlaces de calidad de vida se utilizaron el cuestionario PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) y la encuesta SF-10 Health Survey for Children en sus esferas física y psicosocial (Padidela et al., 2021). En cuanto al dolor se usó la escala facial del dolor revisada (FPS-R) y el dominio de interferencia del dolor de PROMIS. Los cambios en los valores basales en el cuestionario PROMIS a la semana 64 muestran diferencias en los grupos de burosumab y de terapia convencional tanto para mejoría en el dominio de interferencia del dolor ( $-3.55 \pm 1.873$  vs  $-1.29 \pm 1.267$ ), mejoría en el dominio de movilidad física ( $+2.82 \pm 1.648$  vs  $+0.92 \pm 0.962$ ) como disminución de la fatiga ( $-3.65 \pm 2.119$  vs  $-2.57 \pm 1.547$ ). No obstante, las diferencias no resultaron significativas en ninguno de estos dominios, asimismo no hubo diferencias significativas en el FPS-R ( $p = 0.9905$  en la semana 40 y  $p = 0.8786$  en la semana 64). En cuanto al cuestionario SF-10, en el ámbito físico mostró un valor similar al inicio del estudio para ambos grupos ( $+40.03 \pm 10.07$  vs  $+40.74 \pm 15.30$ ) y a la semana 64 se vio un cambio de  $+6.08 \pm 8.47$  vs  $+0.33 \pm 10.81$  en los grupos de burosumab y terapia convencional, respectivamente. La desviación estándar para todos los resultados fue mayor al 10 % del valor promedio, por otro lado, en el ámbito psicosocial se observaron similitudes en los resultados tanto al inicio del estudio como a la semana 64 para ambos brazos de intervención. Es necesario mencionar que para estos desenlaces sólo se incluyeron 15 pacientes en el grupo de burosumab y 20 en el grupo control.

Asimismo, un análisis post hoc de CL301 evalúa la influencia de la edad en la respuesta a burosumab, los pacientes fueron divididos por subgrupos de 1 a 4 años versus aquellos de 5 a 12 años (Ward et al., 2022). No hubo diferencias significativas en el cambio de RGI-C entre los niños mayores y menores que usaron burosumab (-0.03, IC 95 %: -0.30 a +0.25; p = 0.85) como entre los niños mayores y menores que usaron terapia convencional (-0.17, IC 95 %: -0.82 a 0.49; p = 0.62). Igualmente, no hubo diferencia significativa en el RSS analizando estas subpoblaciones en su respectivo brazo de intervención, en cuanto sí la hubo comparando las dos intervenciones entre sí. El tratamiento con burosumab resultó en una mejoría del RSS a la semana 64 en niños menores con una diferencia de mínimos cuadrados de -0.86 (IC 95 %, -1.45 a -0.27; p = 0.005) como en niños mayores -1.44 (IC 95 %, -1.91 a -0.96; p < 0.001).

En cuanto a la seguridad, se observó numéricamente una mayor cantidad de pacientes que presentaron eventos adversos (EA) en el grupo de burosumab (100 %) versus el grupo control (84 %). Los EA presentados fueron evaluados por los investigadores para determinar si se encontraban relacionados o no al tratamiento. Se determinó que 17 (59 %) de los pacientes en el grupo de burosumab presentaron EA relacionados al tratamiento, mientras que 7 pacientes (22 %) en el grupo control. Los EA presentados fueron en su mayoría leves y transitorios presentándose en los pacientes de ambos grupos de intervención excepto por estreñimiento (17 %), confusión (14 %), caídas (10 %) y reacciones relacionadas a la administración subcutánea que se observaron sólo en pacientes que recibieron burosumab. En orden descendente de ocurrencia, los eventos adversos con mayor incidencia con el tratamiento con burosumab incluyeron pirexia (55 % vs 19 %), tos (52 % vs 19 %), artralgia (45 % vs 31 %), vómitos (41 % vs 25 %), nasofaringitis (38 % vs 44 %), dolor en extremidades (38 % vs 31 %) y cefalea (34 % vs 19 %). Ningún paciente requirió discontinuación del tratamiento y no se identificaron en ningún grupo eventos adversos serios ni de grado 3 o 4 relacionados al tratamiento recibido. Cabe destacar que se observó una mayor incidencia de eventos adversos dentales con el tratamiento con burosumab versus el tratamiento con terapia convencional, siendo estos: caries dental (31 % vs 6 %) y absceso dental (28 % vs 9 %).

Con respecto a la evidencia de CL301, se identificó la siguiente fortaleza: i) los desenlaces de eficacia de RGI-C y RSS fueron evaluados por personal independiente al estudio y de manera cegada, lo que puede reducir el sesgo asociado al diseño de etiqueta abierta, disminuyendo la posibilidad de un sesgo de detección. Por otro lado, se identificaron las siguientes limitaciones: i) no especifica que los participantes incluidos hayan sido no respondedores al tratamiento convencional, lo que conllevaría a una respuesta parcial a la PICO planteada en este dictamen; ii) los autores juzgaron la superioridad de burosumab utilizando el RGI-C y el RSS, herramientas que carecen de validación independiente; iii) los resultados de calidad de vida fueron evaluados mediante cuestionarios que incluyeron menos del 70 % de los participantes iniciales configurando un sesgo de desgaste; iv) el estudio es de etiqueta abierta por lo que los resultados de los desenlaces reportados por los pacientes podrían encontrarse

sesgados debido a un sesgo de realización; v) los autores de las publicaciones de CL 301 tienen afiliación con Kyowa Kirin y/o Ultragenyx Pharmaceutical.


La seguridad a largo plazo de burosumab ha sido evaluada en la extensión del estudio CL201 (NCT02163577) el cual tiene resultados reportados hasta 160 semanas (Linglart et al., 2022). Brevemente, CL201 es un estudio de fase II multicéntrico, randomizado, de etiqueta abierta para encontrar dosis de burosumab en niños de 5 a 12 años. En este estudio se reclutaron 52 niños con HLX, quienes fueron aleatorizados 1:1 a recibir burosumab cada 2 semanas o cada 4 semanas con ajuste de dosis de acuerdo a la respuesta en fósforo sérico. El estudio inicialmente tuvo una duración de 64 semanas luego de las cuales todos los pacientes recibieron burosumab cada 2 semanas hasta 160 semanas. Todos los pacientes experimentaron eventos adversos, tanto en el periodo de la semana 0 a 64 como en el periodo de extensión del estudio. Los investigadores reportaron que más de la mitad de estos fueron relacionados al uso de burosumab. Las características y distribución de estos tuvieron perfiles similares tanto en los pacientes que recibieron burosumab cada 2 semanas como cada 4 semanas. A continuación se describe la incidencia de EA reportada durante el periodo de 160 semanas en orden descendente: cefalea (75 %), tos (69 %), vómitos (56 %), artralgia (54 %), nasofaringitis (54 %), dolor en extremidades (52 %), reacciones en el sitio de inyección (50 %), dolor orofaríngeo (50 %), pirexia (48 %), infección del tracto respiratorio superior (48%), eritema en el sitio de inyección (44%), rinorrea (42%), congestión nasal (39 %), dolor en abdomen superior (35 %), diarrea (35 %), otalgia (35 %), náuseas (33 %), alergia estacional (33 %), dentalgia (33 %), rash (29 %), estornudos (23 %), mialgia (21 %), y descenso de vitamina D (21 %). Ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a eventos adversos, sólo un paciente experimentó eventos adversos catalogados como severos, estos consistieron en fiebre y dolor muscular (semana 48) y en cefalea (semana 182, luego de la finalización del estudio). Ambos requirieron hospitalización y resolvieron en menos de una semana. Adicionalmente, se reportaron 9 pacientes con absceso dental durante este periodo.

Con respecto a la evidencia de CL201, al ser este un estudio de etiqueta abierta de fase II cuyo objetivo inicial fue encontrar la dosis de burosumab, no se consideran los resultados de eficacia para el presente informe, en cuanto sí se consideran los resultados de seguridad ya que es el primer estudio que reporta la incidencia de eventos adversos con el uso prolongado del fármaco. Asimismo, se debe mencionar que los autores de las publicaciones de CL 201 tienen afiliación con Kyowa Kirin y/o Ultragenyx Pharmaceutical.



Se encontraron además dos estudios aún en etapa de reclutamiento. El primero es NCT04419363 (Zhukouskaya et al., 2020), un estudio de fase 4 que tiene como objetivo principal el cambio radiológico de las lesiones raquílicas evaluadas mediante resonancia magnética de rodilla en un periodo de 12 meses, y como desenlaces secundarios, parámetros laboratoriales e incidencia de eventos adversos de interés (abscesos dentales, pérdida de audición, nefrocalcinosis y problemas neurológicos). Este estudio



aún no cuenta con resultados publicados. El segundo estudio es NCT05181839 (Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd, 2022), una cohorte prospectiva de pacientes de 12 a 17 años que pretende describir la experiencia del uso de burosumab en esta población desde las 12 semanas antes del cierre epifisario hasta 26 semanas posteriores a este evento de acuerdo a si continúan o no utilizando burosumab. Este estudio será completado el 2024.



En resumen, el burosumab para el tratamiento de pacientes pediátricos con RHLX representa una alternativa prometedora, aunque la evidencia actual es limitada y presenta ciertas deficiencias metodológicas (como sesgo de realización y de desgaste en el ECA CL301). Los estudios sugieren que el uso de burosumab tendría un efecto positivo en la disminución de la gravedad de raquitismo y los beneficios podrían ser superiores que la terapia convencional en ciertos pacientes. No obstante, al no contar con alguna diferencia mínima clínicamente importante, resulta difícil interpretar los resultados de los estudios con relación a si estos representan al menos un beneficio clínico menor importante para los pacientes, lo que es relevante en el contexto de una toma de decisión. Se han establecido protocolos específicos para la selección de pacientes que se beneficien de esta terapia variando de acuerdo con las políticas de sanidad estatales y acuerdos comerciales realizados con el laboratorio desarrollador del medicamento dado que los costos asociados con la adquisición y mantenimiento de la terapia son muy elevados. En este punto, es necesario resaltar que las ETS identificadas fueron desarrolladas por países con ingresos económicos altos. Se necesitan más investigaciones con mejor diseño metodológico, mayor tamaño de muestra y mayor tiempo de seguimiento para establecer protocolos específicos de uso en pacientes según un rango de edad y severidad del raquitismo no incluidos en CL301, así como estudios de costo-efectividad e impacto presupuestario para el uso de esta tecnología en el entorno clínico del Seguro Social del Perú.



En conclusión, se consideraron los siguientes argumentos para tomar una decisión con respecto a la tecnología sanitaria solicitada: i) el calcitriol (estándar de atención en EsSalud) y las sales de fosfato (no disponibles en la institución) son actualmente utilizados como manejo terapéutico de pacientes pediátricos con diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico ligado a X, portador de deformidades óseas severas, con el esqueleto en crecimiento, este tratamiento brinda una mejora modesta respecto al raquitismo y a la calidad de vida con un perfil de seguridad adecuado para los pacientes; ii) las GPC y ETS recomiendan o concluyen a favor de burosumab en base a la evidencia del ECA CL301 y midiendo el beneficio clínico en base a resultados de los ECA de fase 2 CL201 y CL205, no obstante, las ETS pertenecen a países con ingresos económicos altos y su toma de decisión fue dada tras negociar el costo del medicamento con la industria farmacéutica; iii) el ECA CL301 responde parcialmente a la pregunta PICO de este dictamen al comparar la eficacia y seguridad de burosumab versus sales de fosfato y suplementos de vitamina D (calcitriol) en la población objetivo, no obstante, no especificó que los participantes incluidos no hayan respondido al tratamiento convencional, hecho que no se identificó en algún otro estudio, GPC, ni ETS evaluada;

iv) el ECA CL301 reportó superioridad estadística de burosumab sobre la terapia convencional en base a los cambios en RGC-I y RSS, no obstante, no se cuentan con valores de diferencias mínimas clínicamente importantes que permitan una adecuada interpretación de los resultados en el contexto de una toma de decisión; v) no se encontraron diferencias significativas en los resultados de calidad de vida, incluyendo interferencia del dolor, movilidad física y fatiga, respecto al uso de burosumab versus terapia convencional; vi) la confianza en los resultados del ECA CL301 se reduce debido al diseño de etiqueta abierta, resultando en un sesgo de realización, además del sesgo de desgaste presente para el desenlace de calidad de vida, esto resulta en un estimado global de alto riesgo de sesgo para el ECA mencionado; vii) los datos de seguridad más actualizados muestran que el tratamiento con burosumab se asocia estadísticamente con una mayor tasa de EA que la terapia convencional; viii) se requieren mayores datos de cambio en RSS y RGC-I con un seguimiento más prolongado para aclarar la incertidumbre en la relación a la eficacia de burosumab en pacientes que hayan culminado la etapa de crecimiento, además de diferencias mínimas clínicamente importantes para guiar la interpretación de los resultados; ix) según los médicos especialistas de la institución, los pacientes con terapia convencional necesitan múltiples tomas diarias de suplementos orales de fosfato, lo que conlleva problemas de adherencia y la institución no cuenta con estos suplementos por lo que el paciente y/o la familia deben adquirirlos extra institucionalmente generando gasto de bolsillo; x) según los especialistas de la institución, a pesar de la terapia convencional, la calidad de vida de los pacientes se ve negativamente impactada por la enfermedad, no obstante, esto no ha sido reportado en los estudios presentados.

## VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de burosumab para el tratamiento de pacientes pediátricos con raquitismo hipofosfatémico ligado a X.

Se recomienda a los especialistas que, en caso de identificar nueva evidencia que responda a la población de la PICO de interés, envíen sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N° 001-IETSI-ESSALUD-2018.



## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AEMPS. (2021). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Burosumab (Crysvita®) en el tratamiento del raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-burosumab-crysvita-en-el-tratamiento-del-raquitismo-hipofosfatemico-ligado-al-cromosoma-x/>

Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., Fervers, B., Graham, I. D., Grimshaw, J., Hanna, S. E., Littlejohns, P., Makarski, J., Zitzelsberger, L., & AGREE Next Steps Consortium. (2010). AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne, 182(18), E839-842. <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449>

CADTH. (2020, mayo 27). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final) BUROSUMAB (CRYSVITA — KYOWA KIRIN LIMITED). CADTH Common Drug Review. <https://www.cadth.ca/burosumab>

Carpenter, T. O., Imel, E. A., Holm, I. A., Jan de Beur, S. M., & Insogna, K. L. (2011). A Clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 26(7), 1381-1388. <https://doi.org/10.1002/jbmr.340>

CONITEC. (2020). Burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças [Relatório de recomendação]. Ministério da Saúde.

CONITEC. (2021). Burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças (Relatório de recomendação N°594). Ministério da Saúde.

Drezner, M. K., & Whyte, M. P. (2018). Chapter 40—Heritable Renal Phosphate Wasting Disorders. En R. V. Thakker, M. P. Whyte, J. A. Eisman, & T. Igarashi (Eds.), Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease (Second Edition) (pp. 761-782). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804182-6.00040-X>

DynaMed. (2023). Rickets — DynaMed. <https://www.dynamed.com/condition/rickets#GUID-2D0AF7FA-EADB-463B-B739-484BE2E3A675>

EMA. (2018, septiembre 17). Crysvita [Text]. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/crysvita>

González-Lamuño, D., Lorente Rodríguez, A., Luis Yanes, M. I., Marín-Del Barrio, S., Martínez Díaz-Guerra, G., & Peris, P. (2022). Clinical practice recommendations



for the diagnosis and treatment of X-linked hypophosphatemia: A consensus based on the ADAPTE method. *Med Clin (Barc)*, 159(3), 152.e1-152.e12. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.07.029>

Haffner, D., Emma, F., Eastwood, D. M., Duplan, M. B., Bacchetta, J., Schnabel, D., Wicart, P., Bockenhauer, D., Santos, F., Levtchenko, E., Harvengt, P., Kirchhoff, M., Di Rocco, F., Chaussain, C., Brandi, M. L., Savendahl, L., Briot, K., Kamenicky, P., Rejnmark, L., & Linglart, A. (2019). Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol*, 15(7), 435-455. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>



HAS. (2019a, enero 29). CRYSVITA (burosumab), médicament agissant sur la minéralisation dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X. Haute Autorité de Santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2900188/fr/crysvita-burosumab-medicament-agissant-sur-la-mineralisation-dans-le-traitement-de-l-hypophosphatemie-liee-a-l-x](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2900188/fr/crysvita-burosumab-medicament-agissant-sur-la-mineralisation-dans-le-traitement-de-l-hypophosphatemie-liee-a-l-x)

HAS. (2019b, junio 12). CRYSVITA (burosumab). Haute Autorité de Santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3098005/fr/crysvita-burosumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3098005/fr/crysvita-burosumab)



HAS. (2021, junio 24). CRYSVITA (burosumab)—Hypophosphatémie liée à l'X pédiatrie et adultes. Haute Autorité de Santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3273465/fr/crysvita-burosumab-hypophosphatemie-liee-a-l-x-pediatrie-et-adultes](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273465/fr/crysvita-burosumab-hypophosphatemie-liee-a-l-x-pediatrie-et-adultes)

Imel, E. A., Glorieux, F. H., Whyte, M. P., Munns, C. F., Ward, L. M., Nilsson, O., Simmons, J. H., Padidela, R., Namba, N., Cheong, H. I., Pitukcheewanont, P., Sochett, E., Högler, W., Muroya, K., Tanaka, H., Gottesman, G. S., Biggin, A., Perwad, F., Mao, M., ... Portale, A. A. (2019). Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: A randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 393(10189), 2416-2427. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30654-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30654-3)



IQWiG. (2022, mayo 2). Burosumab (X-linked hypophosphataemia)—Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. IQWiG Reports - Commission No. A22-11. <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-11.html>

Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. (2022). A Study to Describe the Lived Experience of XLH for Adolescents at End of Skeletal Growth. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05181839>

Linglart, A., Imel, E. A., Whyte, M. P., Portale, A. A., Högler, W., Boot, A. M., Padidela, R., Van't Hoff, W., Gottesman, G. S., Chen, A., & et al. (2022). Sustained Efficacy and Safety of Burosumab, a Monoclonal Antibody to FGF23, in Children With X-Linked Hypophosphatemia. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 107(3), 813-824. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab729>

Ministério da Saúde. (2021). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Raquitismo e Osteomalácia [Relatório de recomendação].

MINSA. (2020). Resolución Ministerial N.º 230-2020-MINSA. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/541093-230-2020-minsa>

Minsa: Uno de cada 20,000 habitantes padece raquitismo hipofosfatémico en el Perú. (2022, junio 20). <https://elperuano.pe/noticia/161911-minsa-uno-de-cada-20000-habitantes-padece-raquitismo-hipofosfatemico-en-el-peru>

Munns, C. F., Yoo, H. W., Jalaludin, M. Y., Vasanwala, R., Chandran, M., Rhee, Y., But, W. M., Kong, A. P., Su, P. H., Numbenjapon, N., Namba, N., Imanishi, Y., Clifton-Bligh, R. J., Luo, X., & Xia, W. (2023). Asia-Pacific Consensus Recommendations on X-Linked Hypophosphatemia: Diagnosis, Multidisciplinary Management, and Transition From Pediatric to Adult Care. *JBMR Plus*, 7(6), e10744. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10744>

NICE. (2018, octubre 10). Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst8>

Padidela, R., Whyte, M. P., Glorieux, F. H., Munns, C. F., Ward, L. M., Nilsson, O., Portale, A. A., Simmons, J. H., Namba, N., Cheong, H. I., Pitukcheewanont, P., Sochett, E., Högler, W., Muroya, K., Tanaka, H., Gottesman, G. S., Biggin, A., Perwad, F., Williams, A., ... Imel, E. A. (2021). Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *Calcif Tissue Int*, 108(5), 622-633. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00797-x>

Ruppe, M. D. (1993). X-Linked Hypophosphatemia. En M. P. Adam, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. W. Gripp, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/>

SMC. (2020, enero 10). Burosumab 10mg, 20mg, and 30mg solution for injection (Crysvita®). Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/burosumab-crysvita-uoia-smc2240/>

Ward, L. M., Glorieux, F. H., Whyte, M. P., Munns, C. F., Portale, A. A., Högler, W., Simmons, J. H., Gottesman, G. S., Padidela, R., Namba, N., Cheong, H. I., Nilsson, O., Mao, M., Chen, A., Skrinar, A., Roberts, M. S., & Imel, E. A. (2022). Effect of Burosumab Compared With Conventional Therapy on Younger vs Older Children With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 107(8), e3241-e3253. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac296>

Zhukouskaya. (2020). Burosumab in Children and Adolescents With X-linked Hypophosphatemia. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04419363>

## VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

### ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

| Base de datos | PubMed<br>Fecha de búsqueda: 11 de agosto de 2023   | Resultado |
|---------------|---|-----------|
| Estrategia    | #1 "familiar hypophosphatemic rickets"[MeSH Terms] OR "hypophosphatemic rickets"[Title/Abstract] OR "hypophosphataemic rickets"[Title/Abstract] OR "vitamin-d resistant"[Title/Abstract] OR "x-linked hypophosphat*"[Title/Abstract] OR "XLH"[Title/Abstract] | 2,685     |
|               | #2 "burosumab"[Supplementary Concept]OR "burosumab"[Title/Abstract] OR "crysvida"[Title/Abstract] OR "burosumab-TWZA"[Title/Abstract] OR "KRN23"[Title/Abstract]  | 200       |
|               | #3 #1 AND #2  | 163       |

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

| Base de datos | Cochrane Library<br>Fecha de búsqueda: 11 de agosto de 2023               | Resultado |
|---------------|---|-----------|
| Estrategia    | #1 MeSH descriptor: [Familiar Hypophosphatemic Rickets] explode all trees | 34        |
|               | #2 (hypophosphatemic rickets):ti,ab,kw                                    | 118       |
|               | #3 (hypophosphataemic rickets):ti,ab,kw                                   | 5         |
|               | #4 (vitamin-d resistant):ti,ab,kw   | 207       |
|               | #5 (x linked hypophosphat*):ti,ab,kw                                      | 115       |
|               | #6 (XLH):ti,ab,kw   | 92        |
|               | #7 {OR #1-#6}   | 331       |
|               | #8 (burosumab):ti,ab,kw   | 64        |
|               | #9 (crysvida):ti,ab,kw  | 0         |
|               | #10 (burosumab TWZA):ti,ab,kw   | 0         |
|               | #11 (KRN23):ti,ab,kw  | 21        |
|               | #12 {OR #10-#13}  | 79        |
|               | #13 #9 AND #14  | 78        |

**Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS**

| <b>Base de datos</b> | <b>LILACS (BVS)</b><br><b>Fecha de búsqueda 11 de agosto de 2023</b> |                                       | <b>Resultado</b> |
|----------------------|--|---------------------------------------|------------------|
| <b>Estrategia</b>    | <b>#1</b>  | burosumab [Words] or crysvita [Words] | <b>2</b>         |

