



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 022-DETS-IETSI-2026
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BUROSUMAB EN ADULTOS CON
OSTEOMALACIA INDUCIDA POR TUMORES, CON
HIPOFOSFATEMIA RELACIONADA CON FGF23 Y TUMORES QUE
NO PUEDEN SER RESECADOS QUIRÚRGICAMENTE O NO
LOCALIZABLES**

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**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

Junio, 2026



EQUIPO REDACTOR

1. Marco Miguel Soto Barba, gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solís Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- José Luis Paz Ibarra, médico especialista en endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico 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 de burosumab en adultos con osteomalacia inducida por tumores, con hipofosfatemia relacionada con FGF23 y tumores que no pueden ser resecados quirúrgicamente o no localizables. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 022-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

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.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen sobre la eficacia y seguridad de burosumab en adultos con osteomalacia inducida por tumores (OIT), con hipofosfatemia relacionada con FGF23 y tumores que no pueden ser resecados quirúrgicamente o no localizables.

En cumplimiento de los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. José Luis Paz Ibarra, médico especialista en endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, presentó al IETSI una solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico burosumab, no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Tras la revisión del expediente y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. José Luis Paz Ibarra y los miembros del equipo técnico del IETSI. Como resultado de esta reunión, se formuló la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Adultos con osteomalacia inducida por tumores (con hipofosfatemia relacionada con FGF23) y con tumores que no pueden ser quirúrgicamente resecados o no localizables*
Intervención	Burosumab**
Comparador	Vitamina D (calcitriol)
Desenlaces	Eficacia <ul style="list-style-type: none">- Fracturas- Dolor (incluye dolor óseo, dolor articular y rigidez articular)- Función física- Fatiga- Capacidad motora- Mortalidad Seguridad <ul style="list-style-type: none">- Eventos adversos Calidad de vida

*Con la tecnología actualmente disponible en EsSalud que incluye: Octreoscan, 99mTc, 18F-FDG-PeTCT

**De acuerdo a ficha técnica: dosis inicial de 0.3 mg/kg de peso corporal administrados por vía subcutánea cada 4 semanas, titulados hasta una dosis máxima de 2 mg/kg para alcanzar un nivel de fósforo sérico entre 0.81-1.29 mmol/L.

II. ASPECTOS GENERALES

La osteomalacia inducida por tumores (OIT) es un síndrome para neoplásico causado por tumores mesenquimales que secretan el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF23). Aunque no existen datos nacionales sobre la epidemiología de esta enfermedad, estudios realizados en Europa encontraron una prevalencia de 0.187 casos por cada 100 000 personas (May et al., 2023), mientras que la tasa de incidencia se ha reportado entre 0.094 a 0.13 por cada 100 000 personas-año (Abrahamsen, Smith, & Minisola, 2021; May et al., 2023). La OIT ocurre predominantemente en adultos, con una mediana de edad de diagnóstico de 46 años, siendo más frecuente en varones (58.3 %) (Bosman et al., 2022).

La fisiopatología de la OIT se caracteriza por la secreción aumentada de factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23)¹ generada por el tumor causante de la enfermedad (Minisola et al., 2017). Esto resulta en la pérdida renal anormal de fosfato por el riñón (fosfaturia) y la disminución de la síntesis de 1,25-dihidroxi-vitamina D (calcitriol). Los déficits combinados de fosfatos y calcitriol conllevan a la desmineralización del osteoide, que se traduce en osteomalacia (Minisola et al., 2017). Clínicamente, la OIT se presenta como debilidad, fatiga muscular, dolores óseos, deformación del esqueleto, fracturas y pseudofracturas (Bosman et al., 2022). Entre los hallazgos de laboratorio se encuentra hipofosfatemia con calcio sérico normal o ligeramente disminuido, y los valores séricos de 25-hidroxivitamina D permanecen normales, permitiendo distinguir el OIT de la deficiencia de vitamina D. Además, se observa una disminución de la tasa máxima de reabsorción tubular de fosfato (TMP) con respecto a la tasa de filtración glomerular (TFG) (TMP/TFG), y del porcentaje de reabsorción tubular de fosfato (TRP %). Otro marcador diagnóstico característico es la elevación en sangre del FGF23 intacto² y/o del FGF23 C-terminal³ (Minisola et al., 2017).

Tras la sospecha clínica inicial y con los hallazgos laboratoriales característicos, el manejo se orienta a localizar el tumor mediante exámenes auxiliares de imagen. Encontrar el tumor causante suele ser un desafío por su tamaño pequeño y la ausencia de predilección de ubicación. Debido a que los estudios in vitro han revelado que los tumores mesenquimales frecuentemente expresan receptores de somatostatina, se considera como primera línea a imagenología funcional (PET/CT⁴ con análogos de somatostatina o gammagrafía) para la localización tumoral, seguida de imagenología anatómica para la planificación quirúrgica (Jan de Beur, Minisola, et al., 2023). Debido a que los síntomas son inespecíficos, el tiempo entre el inicio de los

¹ Factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23): Hormona producida por los osteocitos, que regula el metabolismo del fósforo aumentando su excreción renal y disminuyendo la absorción intestinal al inhibir la síntesis de vitamina D activa.

² El FGF23 intacto detecta exclusivamente la molécula completa biológicamente activa (hormona íntegra).

³ El FGF23 C-terminal reconoce epítomos del extremo C-terminal y, según el kit, mide FGF23 intacto más fragmentos C-terminales derivados del clivaje proteolítico.

⁴ Tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada: Estudio híbrido que integra información funcional/metabólica (mediante un radio trazador).

síntomas y el diagnóstico definitivo es mayor a 2 años en más del 80% de los casos, con el 30 % entre 5 y 25 años (Bosman et al., 2022).

En los casos en los que se localiza el tumor, la resección quirúrgica completa del tumor es el único tratamiento curativo de OIT (Minisola et al., 2017), tras la cual, las alteraciones bioquímicas se normalizan en un transcurso de días (Minisola et al., 2017). Sin embargo, se estima que en el 28 % de los casos el tumor no se logra localizar (Hoong, Sfeir, Algeciras-Schimnich, & Clarke, 2025), mientras que en un 23 % de casos, los tumores no son elegibles para cirugía (Crotti et al., 2021). En dichos escenarios no localizables o irresecables, las opciones terapéuticas se restringen al uso de medicamentos para mejorar la sintomatología clínica (Minisola et al., 2017).

Actualmente, en EsSalud, los pacientes adultos con osteomalacia inducida por tumores (con hipofosfatemia relacionada con FGF23) y con tumores que no pueden ser quirúrgicamente resecados o no localizables cuentan con calcitriol como único tratamiento disponible. Sin embargo, los especialistas clínicos consideran que burosumab representa una alternativa terapéutica sobre desenlaces clave como la capacidad funcional, movilidad, dolor, disminución de fracturas y calidad de vida.

Burosumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG1 dirigido contra el FGF23, producido mediante tecnología de ADN recombinante. Burosumab se une al FGF23 e inhibe la actividad biológica del mismo, lo que restaura la reabsorción de fosfatos en los túbulos renales y aumenta la producción de vitamina D.

Burosumab fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de hipofosfatemia relacionada con FGF23 en osteomalacia inducida por tumores con tumores mesenquimales fosfatúricos que no pueden ser resecados o localizados (U. S. Food and Drug Administration (FDA), 2025). La *European Drug Agency* (EMA) aprobó el uso de burosumab para el tratamiento de la hipofosfatemia relacionada con FGF23 en la osteomalacia inducida por tumores asociada con tumores mesenquimatosos fosfatúricos que no pueden ser resecados curativamente o localizados en niños y adolescentes de 1 a 17 años y en adultos (European Medicines Agency (EMA), 2025). En Perú, burosumab cuenta con registro sanitario dado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para la Indicación de tratamiento de hipofosfatemia relacionada a FGF23 en OIT asociada con tumores mesenquimales fosfatúricos que no pueden ser resecados o tratados de forma localizada en pacientes adultos y pediátricos de 2 años y mayores (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), 2022). El detalle de los registros vigentes para burosumab se muestra en la Tabla 2.

Burosumab se comercializa en viales de solución inyectable para administración subcutánea. La dosis inicial para osteomalacia inducida por tumor es de 0,5 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10mg más cercanos administrados cada 4 semanas

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de burosumab para el tratamiento de adultos con osteomalacia inducida por tumores, con hipofosfatemia relacionada con FGF23 y tumores que no pueden ser resecados quirúrgicamente o no localizables.

III. METODOLOGÍA

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 la página web de *ClinicalTrials.gov*.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que evaluaran el uso de burosumab en la población de interés. Asimismo, en cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, asimismo, que brinden recomendaciones para la población específica de la PICO.

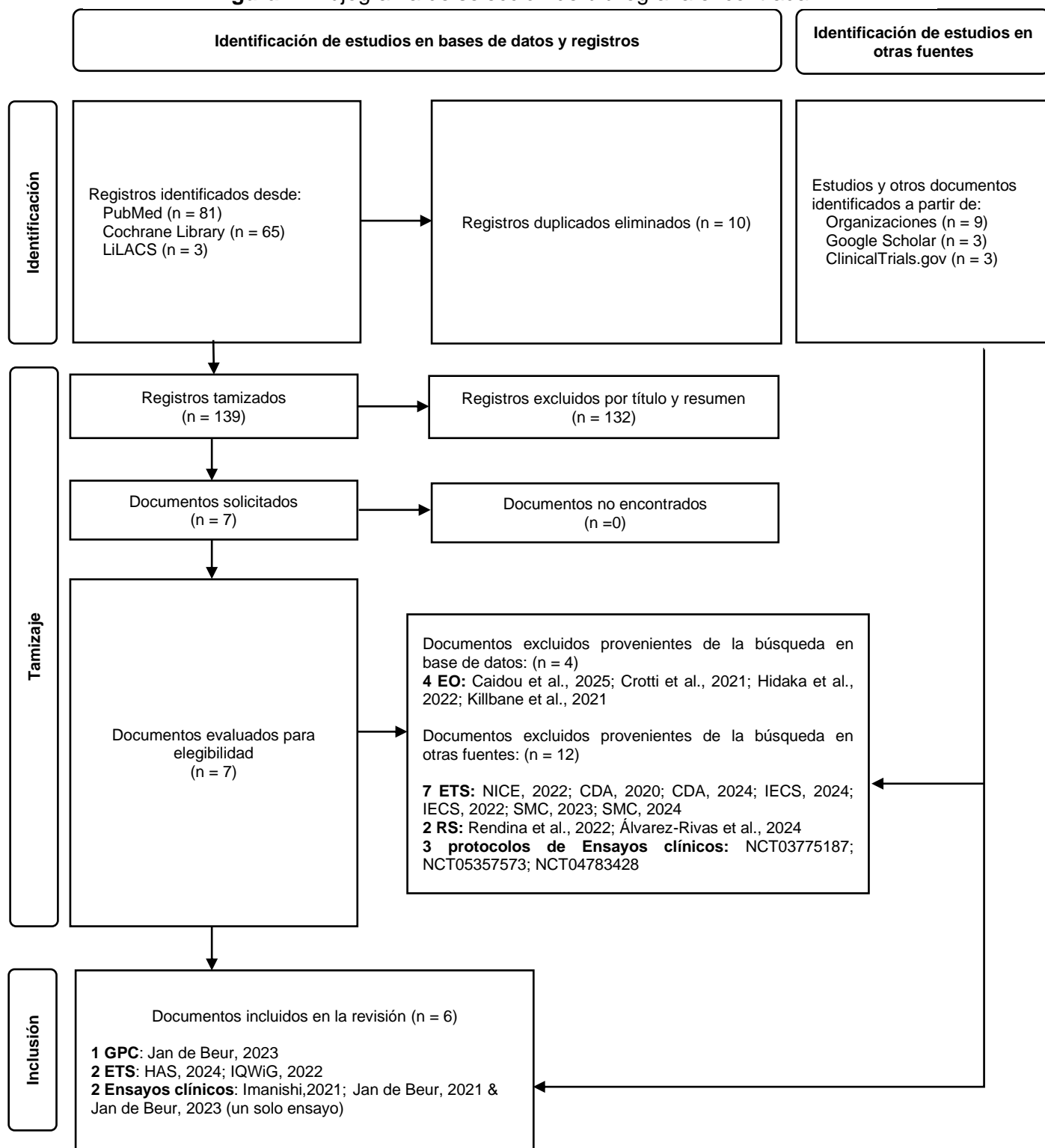
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de

búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tablas 1, 2 y 3 del material suplementario.

Se realizó un análisis crítico de la calidad metodológica de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad al contexto de EsSalud. Para las guías de práctica clínica (GPC), se utilizaron los dominios 3 y 6 de la herramienta *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II); y para los ECA, la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de Cochrane. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EO: estudio observacional; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; ECNA: ensayo clínico no aleatorizado; NCT: identificador de registro en ClinicalTrials.gov; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; CDA: Canadian Drug Agency; IECS: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: Haute Autorité de Santé; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Luego del proceso de selección, se incluyó una GPC (Jan de Beur, Minisola, et al., 2023) ; dos ETS realizadas por la Haute Autorité de Santé y por IQWiG (Haute Autorité de Santé, 2023; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022); y tres publicaciones que corresponden a dos ensayos clínicos no aleatorizados (Imanishi et al., 2021; Jan de Beur, Cimms, et al., 2023; Jan de Beur et al., 2021).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de Jan de Beur *et al.*, 2023 se enfocó en el manejo de pacientes con osteomalacia inducida por tumor (Jan de Beur, Minisola, et al., 2023).

La GPC recomienda que en pacientes con OIT confirmado y tumores no resecables o no identificables se debe tratar con sales de fosfato oral más vitamina D activa, o burosumab, considerando la disponibilidad del tratamiento, respuesta clínica y eventos adversos (Grado de recomendación: B⁵).

La recomendación se sustentó en dos ensayos clínicos de fase II de un solo brazo que evaluaron la eficacia y seguridad de burosumab en pacientes con OIT, los cuales constituyen la evidencia primaria incluida en el presente dictamen (Imanishi et al., 2021; Jan de Beur et al., 2021). Adicionalmente, consideraron dos reportes de caso que evidenciaron mejorías en dolor, medido mediante la escala visual analógica, y en los niveles séricos de fosforo durante seguimientos de dos años y seis meses, respectivamente. Asimismo, ninguno de los reportes de caso describió la aparición de nefrocalcinosis, nefrolitiasis ni cambios en la función renal durante el seguimiento (Crotti, Zucchi, Alfieri, Caporali, & Varenna, 2023; Oe et al., 2021).

El análisis crítico de la GPC mostró que la recomendación a favor del uso de burosumab posicionó a esta tecnología como una opción de tratamiento, sin establecer preferencia de uso por sobre vitamina D activa en combinación con sales de fosfato. Sin embargo, la propia GPC reconoció la ausencia de estudios con comparación directa frente a terapias convencionales en la población de interés. Asimismo, la GPC no explicita cómo se valoró el balance entre beneficios y riesgos, ni otras consideraciones relevantes que sustentaron la recomendar esta tecnología. En este contexto, y considerando la ausencia de un fundamento explícito de valoración de la tecnología de interés, la recomendación se considera de limitada aplicabilidad. Respecto al proceso de formulación de las recomendaciones, la GPC declaró haber utilizado el método Delphi, sometiendo las recomendaciones a votación por parte del grupo elaborador y estableciendo un nivel mínimo de consenso de 70 % para su emisión. Las recomendaciones fueron clasificadas como fuertes o moderadas según el nivel de acuerdo alcanzado ("muy de acuerdo" y "de acuerdo", respectivamente). Sin

⁵ Recomendación B: Recomendación graduada como moderada cuando el consenso en votación alcanzó la categoría de "acuerdo".

embargo, la GPC no especifica el grado exacto de consenso alcanzado por cada recomendación. En particular, la recomendación que respalda el uso de burosumab fue catalogada como moderada y, aunque se asume que superó el umbral mínimo del 70 %, no se informa cuánto lo excedió, lo que limita la interpretación de la solidez del consenso alcanzado. Asimismo, se consideró que el desarrollo de la GPC se sustentó en una búsqueda de evidencia realizada únicamente en una base de datos (PubMed), lo que podría haber limitado la identificación de toda la evidencia relevante para la formulación de las recomendaciones. Adicionalmente, la guía no explicitó los criterios de elegibilidad ni el proceso de selección de estudios, lo que impide comprender cómo se eligió el cuerpo de evidencia que sustentó las recomendaciones. Tampoco se describe una evaluación crítica de la calidad metodológica o del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Asimismo, la GPC no describe ningún procedimiento planificado para la actualización de las recomendaciones ni establece un periodo de vigencia de estas. Por otro lado, no se reporta la realización de una revisión externa independiente previa a su publicación. Si bien el manuscrito fue posteriormente avalado por varias sociedades científicas internacionales, la revisión externa constituye un mecanismo importante para la verificación y corrección de los contenidos vertidos en la GPC. Finalmente, el desarrollo de la GPC fue financiada por la empresa farmacéutica Kyowa Kiri, fabricante de burosumab, y se identificó que 8 de los 15 autores de la GPC declararon conflictos de interés de tipo monetario con la farmacéutica en mención.

La ETS elaborada por IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022) evaluó el uso de burosumab en comparación con la suplementación de fosfatos junto con calcitriol en pacientes de un año a más, con hipofosfatemia relacionada a FGF23 en OIT asociado con tumores mesenquimales fosfatúricos, y que no pueden ser resecados curativamente o localizados.

La ETS concluyó que no se disponía de datos adecuados para evaluar burosumab en la indicación evaluada, lo que conllevó a que no se pruebe un beneficio adicional de la tecnología. Esta conclusión se sustentó en que no se identificaron ECA que permitieran comparar burosumab con la suplementación de fosfatos junto con calcitriol, considerada por IQWiG como el comparador de interés. La ETS señaló que la empresa farmacéutica consideró como comparador una terapia individualizada que incluía medidas como radioterapia y la mejor terapia de soporte para el manejo de complicaciones y secuelas de la enfermedad, lo cual fue considerado un comparador no plausible por IQWiG. Sin embargo, señalaron que la elección de este comparador, aunque juzgado como inadecuado, no tuvo repercusiones técnicas sobre la evaluación del beneficio añadido, debido a la ausencia de estudios que compararan a burosumab con el comparador propuesto por la agencia, así como el propuesto por la farmacéutica. Específicamente, la farmacéutica presentó dos ensayos de un solo brazo (UX023T-CL201 y KRN23-002) que fueron la base sobre los cuales obtuvo

autorización de comercialización la indicación solicitada en evaluación. IQWiG determinó que los datos de dichos estudios no permitían una comparación del efecto de la tecnología contra el comparador, y por tanto no eran adecuados para la evaluación del beneficio agregado. Los estudios en mención han sido incorporados como cuerpo de evidencia en el presente dictamen y serán descritos y evaluados en párrafos posteriores.

Es importante considerar que la evaluación realizada por IQWiG incluyó dentro de su población objetivo a pacientes entre 1 a 17 años, grupo que no fue considerado en el presente dictamen. Asimismo, tanto el comparador propuesto por la empresa farmacéutica como el definido por la agencia evaluadora difieren del comparador establecido en la presente evaluación, que corresponde a la suplementación con calcitriol. Sin embargo, esta última limitación tiene un impacto mínimo debido a la ausencia de evidencia y de beneficio en la evaluación.

La Haute Autorité de Santé (HAS) (Haute Autorité de Santé, 2023) realizó un evaluación de burosumab para tratamiento de la hipofosfatemia relacionada con FGF23 en niños y adolescentes de 1 a 17 años, así como en adultos con osteomalacia oncogénica asociada a tumores mesenquimatosos fosfatúricos no susceptibles de resección curativa o no pueden ser localizados.

La evaluación concluyó con una opinión favorable para la inclusión de burosumab en la lista de especialidades reembolsables en Francia. Esta decisión se basó en datos provistos de dos estudios de un solo brazo, los ensayos UX023T-CL201 y KRN23-002, mismos que forman parte del cuerpo de evidencia del presente dictamen. A partir de los ensayos, la evaluación de la HAS consideró que se puede esperar un impacto en la morbimortalidad, con un balance beneficio/riesgo importante. De forma similar, la ETS consideró que se podría esperar una disminución del uso de los servicios de salud asociada con la normalización de la fosfatemia y con menores recursos al tratamiento convencional.

Es relevante considerar que la pregunta clínica evaluada por la ETS de HAS incluyó a pacientes entre 1 y 17 años de edad, grupo etario que no fue contemplado en el presente dictamen, lo que limita la extrapolación directa de sus conclusiones al escenario exclusivamente adulto aquí analizado, dado que la necesidad médica y el perfil beneficio-riesgo pueden diferir según la etapa del desarrollo esquelético. Además, para la evaluación del perfil de seguridad de burosumab, la ETS consideró datos provenientes de su uso en otra indicación, la hipofosfatemia ligada al cromosoma X. Si bien ello amplía la base de evidencia, implica que parte del juicio se apoye en poblaciones con características clínicas distintas, aspecto que debe considerarse al valorar su aplicabilidad al escenario específico de la osteomalacia oncogénica en adultos. Finalmente, la decisión de la evaluación se basó fundamentalmente en desenlaces subrogados como los niveles séricos de fosfato y

parámetros histomorfométricos óseos, y en los efectos que el medicamento podría tener sobre la morbimortalidad. Sin embargo, estos efectos no han sido demostrados, por lo que son efectos hipotéticos que deberán ser demostrados en estudios futuros.

Ante la ausencia de ECA que respondieran directamente a la pregunta PICO, se decidió incluir dos ensayos clínicos fase II como parte del cuerpo de evidencia para la presente evaluación.

El ensayo de fase II UX023T-CL201 fue un ensayo abierto, no comparativo y de brazo único, cuyo objetivo fue investigar la eficacia y seguridad de burosumab en pacientes adultos con osteomalacia oncogénica. Los resultados del ensayo se reportaron en dos publicaciones en los años 2021 y 2023 (Jan de Beur et al., 2021; Jan de Beur, Minisola, et al., 2023). El estudio incluyó a pacientes adultos (≥ 18 años) con OIT no curable mediante resección quirúrgica, que tuvieran los valores séricos de fósforo < 2.5 mg/dL y la TmP/TFG < 0.81 mmol/L; FGF23 intacto ≥ 100 pg/mL; y un calcio sérico corregido < 10.8 mg/dL. Se excluyó a quienes usaron análogos de vitamina D o sales de fosfato orales en las dos semanas previas al estudio, medicamentos para suprimir la PTH dentro de los dos meses anteriores, y quienes tuvieran antecedentes de tumores malignos en los cinco años previos.

Los participantes recibieron burosumab subcutáneo cada cuatro semanas a dosis inicial de 0.3 mg/kg, con ajustes hasta alcanzar una dosis máxima de 2.0 mg/kg para conseguir niveles de fósforo sérico en ayunas entre 0.81 y 1.29 mmol/L. El tratamiento se administró por hasta 144 semanas.

Los desenlaces co-primarios del estudio fueron la proporción de pacientes con fósforo sérico promedio en ayunas mayor a 0.81 mmol/L evaluado a mitad del intervalo de dosis entre el inicio y la semana 24, y el cambio desde el basal a la semana 48 de parámetros histomorfométricos de osteomalacia (espesor del osteoide, superficie de osteoide/superficie ósea, volumen de osteoide/volumen óseo, y tiempo de latencia de mineralización). Los desenlaces secundarios incluyeron la proporción de pacientes con niveles de fósforo sérico mayor a 0.81 mmol/L al final del intervalo de dosificación; la variación de los parámetros bioquímicos (FGF23, fosfatasa alcalina, calcitriol, fosfato urinario y reabsorción de fosfato); los cambios en fuerza muscular evaluados mediante pruebas funcionales; los marcadores de renovación ósea; la curación de fracturas evaluada mediante gammagrafías; la capacidad funcional de los miembros inferiores evaluada mediante la prueba sentado-parado y la prueba de caminata de 6 minutos; y los cambios en los desenlaces reportados por los pacientes, evaluados mediante *Brief Pain Inventory*⁶ (BPI) para dolor, el *Brief Fatigue Inventory*⁷ (BFI) para fatiga y el

⁶ Cuestionario autoadministrado que evalúa la severidad del dolor y la interferencia del dolor en la función.

⁷ Cuestionario breve que evalúa la severidad de la fatiga y su interferencia en las actividades diarias

instrumento *SF-36*⁸ para calidad de vida. Se evaluaron fracturas y pseudofracturas mediante gammagrafía ósea, al inicio del estudio y en las semanas 24, 48, 96 y 144. Entre los desenlaces de seguridad se consideraron eventos adversos y eventos adversos serios, y el desarrollo de anticuerpos anti-burosumab.

Se analizaron 14 pacientes con osteomalacia inducida por tumores. En relación con la curación de fracturas, a la semana 96, el 27 % (68 de 249) de las fracturas estaban completamente curadas y el 23 % (56 de 249) habían curado parcialmente. A la semana 144, el 33 % (81 de 249) de las fracturas habían curado completamente y el 13 % (32 de 249) habían curado parcialmente. El número de nuevas fracturas/pseudofracturas disminuyó progresivamente durante el seguimiento, registrándose 19 a la semana 24, 17 a la semana 48, y solo 3 a las semanas 96 y 144. Respecto a los desenlaces reportados por los pacientes relacionados al dolor y fatiga, se encontró que el cambio de puntaje a la semana 48 respecto al valor basal (n = 13), estimado mediante la media de los cuadrados mínimos (LSM, por sus siglas en inglés) y su error estándar (EE), no alcanzó significancia estadística ni para el dominio de severidad del dolor (LSM: -0.85; EE: 0.665; p = 0.20) ni para el dominio de interferencia del dolor (LSM: -1.04; EE: 0.800; p = 0.19). Sin embargo, a la semana 144 (n = 10), los cambios observados en ambos dominios alcanzaron la significancia estadística (LSM: -0.94, EE: 0.410, p = 0.02 para la severidad del dolor y LSM: -1.54, EE: 0.616, p = 0.01 para la interferencia del dolor). Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los puntajes de la escala de “peor dolor” entre el puntaje basal y las realizadas a las semanas 48 y 144.

Respecto a la fatiga, se reportó que a la semana 48 (n = 13), los cambios respecto al valor basal en los dominios de severidad e interferencia de la fatiga, así como en el puntaje total, alcanzaron significancia estadística (LSM: -1.31, EE: 0.558; p = 0.02 para severidad; LSM: -1.85, EE: 0.666, p < 0.01 para interferencia; y LSM: -1.64, EE: 0.559, p < 0.01 para el puntaje total). De manera similar a la semana 144 (n=10) los cambios observados con respecto al valor basal en los puntajes de severidad de la fatiga (LSM: -1.22, EE: 0.614, valor p = 0.046), interferencia de la fatiga (LSM: -1.85; EE: 0.495, p < 0.01) y fatiga global (LSM: -1.62, EE: 0.453, p < 0.01) también alcanzaron significancia estadística. Por otro lado, el cambio en el puntaje del componente físico del SF-36 fue estadísticamente significativo tanto a la semana 48 respecto al valor basal (n = 13) como a la semana 144 (n = 10) (LSM: 5.6, EE: 2.37, p = 0.02 a semana 48; y LSM: 8.6, EE: 2.64, p < 0.01, respectivamente). En cuanto a los desenlaces de función física, la prueba de sentado-parado mostró una mejoría en el número medio de repeticiones, pasando de 6.7 (DE:4.2) al inicio del estudio a 8.4 (DE:4.3; p < 0.01) en la semana 24, y a 8.5 (DE:4.2; p < 0.05) en la semana 48. Por el contrario, la prueba de caminata de 6 minutos (n = 6) no mostró cambios estadísticamente significativos en

⁸ SF-36: *36-Item Short Form Health Survey*. Cuestionario genérico de calidad de vida relacionada con la salud que evalúa 8 dominios (función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental) y permite obtener componentes resumen físico y mental.

la media de la distancia predicha entre el basal (47.5, DE: 30.8) y la semana 48 (51.8, DE: 29.6).

En cuanto a los resultados de seguridad, nueve pacientes (64.3 %) experimentaron 16 eventos adversos considerados relacionados con burosumab. Entre los eventos adversos de interés predefinidos, se reportaron reacciones en el sitio de inyección en tres pacientes (21,4 %), hipersensibilidad manifestada como erupción cutánea en dos pacientes (14,3 %), de las cuales una fue considerada relacionada con burosumab, hiperfosfatemia en dos pacientes (14.3 %), mineralización ectópica en tres pacientes (21.4 %) y síndrome de piernas inquietas en dos pacientes (14.3 %). Los casos de mineralización ectópica y síndrome de piernas inquietas no fueron considerados relacionados con burosumab. Siete pacientes (50 %) presentaron eventos adversos serios; sin embargo, ninguno fue atribuido a burosumab. Entre estos eventos adversos se incluyeron progresión tumoral o metástasis en cinco pacientes, absceso dental, sialoadenitis y artritis reumatoide en un paciente, y compresión tumoral en otro. Asimismo, un paciente falleció en la semana 51 debido a múltiples complicaciones, incluyendo compresión tumoral, síndrome de Pickwick y shock séptico. Los investigadores consideraron que este evento fatal no estaba relacionado con el tratamiento con burosumab. No hubo cambios notables en los signos vitales, electrocardiogramas ni ecocardiogramas durante el seguimiento. La tasa de filtración glomerular estimada disminuyó del basal de 125.4 mL/min/1.73 m² (DE: 30.1) a 112.6 mL/min/1.73 m² (DE: 37.2, p = 0.0385). Por otro lado, el puntaje de nefrocalcinosis evaluado mediante ultrasonido renal se mantuvo entre 0 o 1 durante todo el estudio. Finalmente, solo dos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-medicamento en la semana 120, sin impacto en la eficacia, y no se detectaron anticuerpos neutralizantes.

En cuanto al análisis crítico, se identificó que el estudio UX023T-CL201 presenta importantes limitaciones metodológicas. Su diseño abierto y sin grupo control impide establecer una relación causal directa entre el uso de burosumab y los efectos observados, así como evaluar su eficacia comparativa frente al tratamiento convencional. Asimismo, el tamaño muestral fue reducido (n = 14), lo que limita la potencia estadística y aumenta el error tipo II. Por otro lado, se observó una reducción progresiva en la disponibilidad de datos para algunos desenlaces. En particular, para los desenlaces de dolor y fatiga, la información estuvo disponible únicamente para 10 pacientes (70 % de la muestra inicial) a las 144 semanas de seguimiento. De manera similar, para la prueba de caminata de 6 minutos, los resultados se reportaron en menos de la mitad de los participantes (n = 6). Adicionalmente, aunque los cambios respecto al valor basal en los desenlaces de dolor, fatiga y prueba de caminata fueron considerados desenlaces secundarios, los autores no realizaron ajustes por comparaciones múltiples. Esta situación incrementa el riesgo de error tipo I y, por consiguiente, limita la interpretación de los hallazgos. En ese contexto, los resultados

correspondientes a dichos desenlaces fueron considerados exploratorios para la presente evaluación.

Adicionalmente, se identificó que no se reportaron otros desenlaces de función física que figuraban como desenlaces de interés en el registro de *clinicaltrials.gov*, tales como la prueba de sentado-parado, la dinamometría manual y la prueba de levantamiento de brazo con peso. La ausencia de reporte de estos datos podría dar sospechas de una posible selección de resultados favorables al fármaco. Finalmente, el estudio fue patrocinado por Kyowa Kirin Co., Ltd. y Ultragenyx Pharmaceutical, fabricantes de burosumab. Asimismo, 9 de los 12 autores (75 %) declararon conflictos de interés al recibir honorarios o ser empleados de Kyowa Kirin Co., Ltd. y/o Ultragenyx Pharmaceutical.

El estudio KRN23-002 (Imanishi et al., 2021) fue un ensayo de fase II, multicéntrico, abierto y sin grupo control, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de burosumab en pacientes japoneses y coreanos con OIT.

El estudio incluyó participantes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de OIT y una neoplasia no identificada o no resecable, que presentaron al momento del tamizaje niveles de fosfato sérico inferiores a 2.5 mg/dL, niveles séricos de FGF23 \geq 100 pg/mL, una TmP/TFG $<$ 2.5 mg/dL, una TFG estimada $>$ 30 mL/min/1.73 m² sin evidencia de insuficiencia renal asociada con nefrocalcinosis, y niveles de calcio sérico corregido $<$ 10.8 mg/dL. Se excluyeron participantes que hubieran recibido tratamientos para OIT (vitamina D, fosfato oral, antiácidos con hidróxido de aluminio, acetazolamida o diuréticos tiazídicos) dentro de los 14 días previos al tamizaje, uso de medicamentos para suprimir la hormona paratiroidea dentro de los 60 días previos al tamizaje, uso de anticuerpos monoclonales terapéuticos o cualquier producto de investigación dentro de los 90 días previos al tamizaje.

La intervención consistió en la administración subcutánea de burosumab cada cuatro semanas, con una dosis inicial de 0.3 mg/kg, que se pudo aumentar en 0.2 mg/kg hasta alcanzar una dosis máxima de 2.0 mg/kg. Los ajustes de dosis se realizaron en las semanas 4, 8, 12 y 16, según los niveles de fósforo sérico obtenidos 2 semanas antes de cada evaluación. A partir de la semana 20, la dosis se mantuvo igual a la de semana 16, con posibilidad de ajustes posteriores en visitas programadas si existían preocupaciones de seguridad o eficacia subóptima. La información reportada en el artículo publicado por Imanishi *et al.*, 2021, reporta el análisis interino con datos hasta la semana 112 del estudio.

El desenlace primario fue el nivel de fósforo sérico en ayunas en cada punto temporal. Los desenlaces secundarios incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron niveles medios de fósforo sérico máximos y mínimos superiores a 2.5 mg/dL; la

proporción de pacientes con valores de fósforo sérico dentro del rango normal cada 24 semanas; cambios porcentuales desde el basal en parámetros histomorfométricos óseos en la semana 48; cambios desde el basal a lo largo del tiempo en marcadores farmacodinámicos; cambios desde el basal a lo largo del tiempo en biomarcadores metabólicos óseos séricos; cambios desde el basal a lo largo del tiempo en la función física, medido con la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT); y cambios desde el basal a lo largo del tiempo en desenlaces reportados por el paciente (medido con el *Brief Pain Inventory*). Los desenlaces exploratorios incluyeron gammagrafía ósea de cuerpo entero, densitometría ósea, y radiografías estándar. Las fracturas y pseudofracturas fueron analizadas por un evaluador independiente. Se evaluó la seguridad mediante eventos adversos, ultrasonido renal y ecocardiograma.

Se reclutaron un total de 14 pacientes, sin embargo, un paciente retiró su consentimiento antes de iniciar el tratamiento. Finalmente, incluyeron 13 participantes en los análisis de eficacia y seguridad. Al momento del corte de datos, un paciente discontinuó el tratamiento por progresión de la enfermedad, otro retiró su consentimiento, quedando 11 pacientes (78.6 %) que completaron las evaluaciones a la semana 112. La edad media fue 60.5 años (DE: 10.8), el 53.8 % fueron mujeres. El tiempo medio de duración de la enfermedad fue 10.0 años (DE: 5.0). Todos los pacientes (100 %) habían recibido previamente tratamiento con vitamina D activa, 12 pacientes (92.3 %) con fosfato inorgánico, dos pacientes (15.4 %) con calcimiméticos, un paciente (7.7 %) con octreótido, y dos pacientes (15.4 %) habían recibido radioterapia.

La media (DE) del cambio de la distancia caminada en la 6MWT entre la semana 24 y el basal fue de 33 (44.8) metros, y de 57.5 (42.8) metros entre la semana 48 con el basal. No se reportaron los datos para otros tiempos de medición.

Respecto al desenlace de dolor, el estudio señaló que no se observaron cambios notables a lo largo del período de estudio, aunque esta información no fue reportada. En contraste, el cambio del puntaje de peor dolor desde el basal hacia las semanas 24, 48 y 96 tuvieron una media (DE) de -1.3 (1.7), -1.3 (2.8), y -0.8 (1.5), respectivamente. En cuanto a las fracturas, al inicio del estudio se observaron un total de 143 fracturas activas y 21 pseudofracturas activas. En la semana 48, hubo curación completa en el 14.7 % (21/143) de las fracturas y el 14.3 % (3/21) de las pseudofracturas; mientras que se observó curación parcial en el 16.1 % (23/143) de fracturas y en el 23.8 % (5/21) pseudofracturas, respectivamente. En la semana 96, se curaron completamente el 30.1 % (43/143) de fracturas y el 33.3 % (7/21) de pseudofracturas; mientras se observó curación parcial en el 18.9 % (27/143) de fracturas y en el 47.6 % (10/21) de pseudofracturas, respectivamente. No se reportaron fracturas o pseudofracturas que empeoraran o que fueran nuevas en la semana 48 o 96.

En cuanto a los desenlaces de seguridad, 12 de 13 pacientes (92.3 %) reportaron eventos adversos emergentes del tratamiento⁹ (EAET). En 5 de 13 pacientes (38.5 %) se reportaron EAET relacionados con el tratamiento, de los cuales ninguno fue de grado 3 o mayor ni llevaron a discontinuación o muerte. Cuatro pacientes (30.8 %) reportaron EAET serios (shock séptico, gastroenteritis infecciosa y pólipo de intestino grueso en un paciente; pólipo de intestino grueso en un paciente; herpes zóster en un paciente; shock séptico en un paciente), pero ninguno se consideró relacionado con la intervención del estudio. No se observaron cambios notables en la función renal (creatinina sérica y TFG), ni en ningún parámetro relacionado con el calcio (calcio sérico corregido, calcio urinario de 24 horas y hormona paratiroidea intacta). En el ultrasonido renal, se reportó nefrocalcinosis (puntaje > 0) en cuatro pacientes al basal hasta la semana 48, pero ningún paciente tuvo un aumento mayor a un punto. Se reportó nefrolitiasis en un paciente en la semana 24 que desapareció en la semana 96. Se reportaron hallazgos anormales en el ecocardiograma para dos pacientes: el primero sufrió de hipocinesia parcial anteroseptal en la evaluación basal y en la semana 24, mientras que el segundo complicaciones de insuficiencia cardíaca crónica. Con respecto a la inmunogenicidad, un paciente dio positivo para anticuerpos de unión anti-burosumab al inicio del estudio, pero en el resto de visitas fue negativo tanto para dicho participante como para el resto; no se detectaron anticuerpos neutralizantes en ningún momento. No se detectó ninguna otra instancia de anticuerpos de unión anti-burosumab o anticuerpos neutralizantes en ningún punto.

En el análisis crítico, el estudio de KRN23-002 presentó limitaciones metodológicas que deben considerarse al interpretarse sus resultados. Debido al diseño abierto y sin grupo control, no se puede establecer relaciones causales entre el efecto observado y la intervención. Asimismo, la ausencia de grupo control, no permite evaluar la eficacia relativa de burosumab, ni cuantificar el beneficio adicional que burosumab podría brindar. Por otro lado, no se menciona como es que se llegó a decidir el tamaño de muestra del estudio, el cual fue muy reducido ($n = 13$) lo que confiere un poder estadístico insuficiente para detectar diferencias clínicamente importantes. El estudio no realizó ajustes por multiplicidad, lo que incrementa la probabilidad de error tipo I. En conjunto, debido al diseño sin grupo control, el tamaño muestral reducido y la ausencia de corrección por multiplicidad, los resultados de los desenlaces del estudio KRN23-002 se consideran exploratorios. El seguimiento de solo 112 semanas (aproximadamente 2 años) puede ser insuficiente para detectar efectos a largo plazo sobre la intervención. Al ser un análisis interino, los resultados de seguimientos posteriores podrían modificar las conclusiones presentadas en el presente análisis. Por otro lado, se evidenciaron conflictos de interés importantes. El estudio fue financiado por Kyowa Kirin Co., Ltd, farmacéutica que produce la tecnología de evaluación, y un total de 8 de los 12 autores (66.7 %) declararon conflictos de interés

⁹ Evento adverso emergente del tratamiento: Evento adverso que aparece después de iniciar el tratamiento, o que ya existía antes, pero empeora tras el tratamiento.

de tipo financiero con la farmacéutica. Finalmente, el análisis estadístico fue realizado por empleados de Kyowa Kirin.

De esta forma, se consideraron los siguientes aspectos: i) La osteomalacia inducida por tumores (OIT) es una enfermedad rara, de muy baja incidencia en la población que genera una importante carga de enfermedad debido a complicaciones como fracturas y pseudofracturas, las cuales pueden ocasionar discapacidad y deterioro de la calidad de vida; ii) La única GPC identificada formuló una recomendación a favor del uso de burosumab en pacientes con OIT confirmado y tumores no resecables o no localizables. Sin embargo, la recomendación incluyó a la vitamina D activa en combinación con sales de fosfato como una alternativa terapéutica. Asimismo, la guía se sustentó principalmente en consenso de expertos, no transparentó el proceso de selección de la evidencia ni la forma en que se realizó el balance entre beneficios y riesgos, y varios de sus autores declararon conflictos de interés; iii) Entre las ETS evaluadas, ambas desarrolladas en países europeos, una realizó una recomendación en contra de la tecnología sanitaria considerando la ausencia de evidencia comparativa, mientras que la otra consideró que la evidencia actual brinda posibilidad de un beneficio clínico. No obstante, ambas evaluaciones se basaron en el mismo cuerpo de evidencia e incluyeron población pediátrica dentro de sus análisis; iv) No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la superioridad de burosumab sobre el tratamiento convencional en la población evaluada. En consecuencia, la evidencia disponible se limitó a dos ensayos no comparativos de un solo brazo (UX023T-CL201 y KRN23-002). Ambos estudios tuvieron limitaciones metodológicas relevantes que incluyeron un tamaño de muestra reducido ($n = 14$ y $n = 13$, respectivamente), ausencia de ajuste por multiplicidad pese a la evaluación de más de 12 desenlaces, disminución del número de participantes en distintos puntos de seguimiento para variables de función física, dolor y fatiga, y la existencia de vínculos financieros entre los autores y la empresa fabricante. Si bien los ensayos reportaron un mayor número de fracturas curadas durante el seguimiento, la ausencia de comparación controlada y las limitaciones señaladas impiden estimar el efecto relativo del tratamiento y restringen la interpretación de los resultados a un carácter exploratorio en el contexto de la presente evaluación. En consecuencia, no es posible determinar si burosumab confiere un beneficio adicional comparado con el tratamiento con vitamina D; v) Burosumab mostró un perfil de seguridad aceptable, con eventos adversos no serios. Sin embargo, la duración máxima de seguimiento fue de hasta 144 semanas, por lo que existe incertidumbre sobre la ocurrencia de eventos adversos en horizontes temporales más prolongados. Adicionalmente, la ausencia de estudios de comparación directa con el tratamiento estándar impide establecer si burosumab incrementa el riesgo de eventos adversos a largo plazo en comparación con el tratamiento basado en calcitriol; vi) Actualmente, los pacientes con OIT asociada a tumores no localizables o no susceptibles de resección quirúrgica cuentan en EsSalud con una alternativa terapéutica basada en vitamina D activa (calcitriol). No se identificó

evidencia que demuestre beneficios clínicos adicionales de burosumab en comparación con esta alternativa disponible para los asegurados.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de burosumab en adultos con osteomalacia inducida por tumores, con hipofosfatemia relacionada con FGF23 y tumores que no pueden ser resecados quirúrgicamente o no localizables.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abrahamsen, B., Smith, C. D., & Minisola, S. (2021). Epidemiology of tumor-induced osteomalacia in Denmark. *Calcified Tissue International*, 109(2), 147-156. doi: 10.1007/s00223-021-00843-2
- Bosman, A., Palermo, A., Vanderhulst, J., De Beur, S. M. J., Fukumoto, S., Minisola, S., ... Zillikens, M. C. (2022). Tumor-induced osteomalacia: A systematic clinical review of 895 cases. *Calcified Tissue International*, 111(4), 367-379. doi: 10.1007/s00223-022-01005-8
- Crotti, C., Bartoli, F., Coletto, L. A., Manara, M., Marini, E., Daolio, P. A., ... Varenna, M. (2021). Tumor induced osteomalacia: A single center experience on 17 patients. *Bone*, 152(116077), 116077. doi: 10.1016/j.bone.2021.116077
- Crotti, C., Zucchi, F., Alfieri, C., Caporali, R., & Varenna, M. (2023). Long-term use of burosumab for the treatment of tumor-induced osteomalacia. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 34(1), 201-206. doi: 10.1007/s00198-022-06516-6
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). (2022). *Crysvita® (burosumab) 10mg/mL, 20mg/mL, 30mg/mL, solución inyectable*. Recuperado de https://www.digemid.minsa.gob.pe/archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01266_V01.pdf
- European Medicines Agency (EMA). (2025, noviembre 24). *Crysvita: EPAR - Product Information*. Recuperado de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/crysvita>
- Haute Autorité de Santé. (2023, febrero 3). *CRYSVITA (burosumab) - Hypophosphatémie liée au FGF23 chez les patients âgés d'1 an et plus*. Recuperado 26 de enero de 2026, de https://www.has-sante.fr/jcms/p_3408892/en/crysvita-burosumab-hypophosphatemie-liee-au-fgf23-chez-les-patients-ages-d-1-an-et-plus
- Hoong, C. W. S., Sfeir, J., Algeciras-Schimmich, A., & Clarke, B. L. (2025). A retrospective cohort of tumor-induced osteomalacia and case series of malignant disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 110(2), e397-e411. doi: 10.1210/clinem/dgae183
- Imanishi, Y., Ito, N., Rhee, Y., Takeuchi, Y., Shin, C. S., Takahashi, Y., ... Fukumoto, S. (2021). Interim analysis of a phase 2 open-label trial assessing burosumab efficacy and safety in patients with tumor-induced osteomalacia. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 36(2), 262-270. doi: 10.1002/jbmr.4184
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2022, enero 12). [A22-88] Burosumab (FGF23-related hypophosphataemia). Recuperado 25 de enero de 2026, de <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-88.html>

- Jan de Beur, S. M., Cimms, T., Nixon, A., Theodore-Oklota, C., Luca, D., Roberts, M. S., ... Williams, A. (2023). Burosumab improves patient-reported outcomes in adults with tumor-induced osteomalacia: Mixed-methods analysis. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 38(11), 1654-1664. doi: 10.1002/jbmr.4900
- Jan de Beur, S. M., Miller, P. D., Weber, T. J., Peacock, M., Insogna, K., Kumar, R., ... Carpenter, T. O. (2021). Burosumab for the treatment of tumor-induced osteomalacia. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 36(4), 627-635. doi: 10.1002/jbmr.4233
- Jan de Beur, S. M., Minisola, S., Xia, W.-B., Abrahamsen, B., Body, J.-J., Brandi, M. L., ... Fukumoto, S. (2023). Global guidance for the recognition, diagnosis, and management of tumor-induced osteomalacia. *Journal of Internal Medicine*, 293(3), 309-328. doi: 10.1111/joim.13593
- May, M., Oheim, R., Bovy, L., Doess, A., Maessen, D., Neukirch, B., ... Abrahamsen, B. (2023). Epidemiology of tumor-induced osteomalacia in Germany based on real world data. *Calcified Tissue International*, 113(6), 630-639. doi: 10.1007/s00223-023-01148-2
- Minisola, S., Peacock, M., Fukumoto, S., Cipriani, C., Pepe, J., Tella, S. H., & Collins, M. T. (2017). Tumour-induced osteomalacia. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3, 17044. doi: 10.1038/nrdp.2017.44
- Oe, Y., Kameda, H., Nomoto, H., Sakamoto, K., Soyama, T., Cho, K. Y., ... Atsumi, T. (2021). Favorable effects of burosumab on tumor-induced osteomalacia caused by an undetectable tumor: A case report. *Medicine*, 100(46), e27895. doi: 10.1097/MD.00000000000027895
- U. S. Food and Drug Administration (FDA). (2025, agosto 28). CrysVita (burosumab-twza) injection, for subcutaneous use [package insert]. Recuperado de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761068s009lbl.pdf

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 8 de enero 2026	Resultado
Estrategia	#1 ("Oncogenic osteomalacia" [Supplementary Concept] OR ("Osteomalacia"[Mesh] OR "Paraneoplastic Syndromes"[Mesh] OR "tumor induced osteomalacia"[tiab:~3]) OR "oncogenic osteomalacia"[tiab:~3] OR "oncogenic hypophosphatemia"[tiab:~3] OR "phosphaturic mesenchymal tumor"[tiab:~3] OR "phosphaturic mesenchymal tumour"[tiab:~3] OR "hypophosphatemic osteomalacia"[tiab]) AND ("burosumab" [Supplementary Concept] OR burosumab[tiab] OR Crysvita[tiab] OR KRN23[tiab])	81

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 8 de enero 2026	Resultado	
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Osteomalacia] explode all trees	49
	#2	MeSH descriptor: [Paraneoplastic Syndromes] explode all trees	496
	#3	"tumour induced osteomalacia":ti,ab,kw	544
	#4	"tumor induced osteomalacia" :ti,ab,kw	4
	#5	"oncogenic osteomalacia" :ti,ab,kw	2
	#6	"oncogenic hypophosphatemia":ti,ab,kw	821
	#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1,361
	#8	burosumab:ti,ab,kw	0
	#9	Crysvita:ti,ab,kw	73
	#10	#8 OR #9	73
	#11	#7 AND #10	65

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 8 de enero 2026	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(Osteomalacia) OR mh:("Síndromes Paraneoplásicos")) OR (tiab:("tumor induced osteomalacia" OR "oncogenic osteomalacia" OR "oncogenic hypophosphatemia" OR "TIO" OR "OOM"))) AND tw:(burosumab OR Crysvita OR KRN23)	3