



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Crysvita

Estensione dell'indicazione per il trattamento dell'ipofosfatemia X-linked nella popolazione pediatrica di età compresa tra 1 mese e 1 anno

Autore: Giorgia Loreto

Revisore: Lucia Gozzo

Maggio 2026

Il 23 aprile 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha adottato un parere positivo raccomandando una modifica dell’autorizzazione all’immissione in commercio del medicinale Crysvida (burosumab) per il trattamento dell’ipofosfatemia X-linked (*X-linked hypophosphataemia*, XLH) nella popolazione pediatrica di età compresa tra 1 mese e 1 anno.

Descrizione del farmaco e meccanismo d’azione

Crysvida (burosumab) è un anticorpo monoclonale umano ricombinante (IgG1) che inibisce l’attività del fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23). Tale inibizione favorisce il riassorbimento tubulare renale del fosfato e determina un innalzamento della concentrazione sierica di 1,25-diidrossivitamina D.

È stato designato come farmaco orfano ed è già approvato per il trattamento degli adulti e dei bambini/adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni con ipofosfatemia X-linked (XLH) e con ipofosfatemia FGF23-correlata nell’osteomalacia associata a tumori mesenchimali fosfaturici.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

L’ipofosfatemia legata all’X (*X-linked hypophosphataemia*, XLH) è una patologia genetica rara progressiva del sistema muscoloscheletrico, con un’incidenza stimata di 3,9 casi ogni 100.000 nati vivi. La malattia è causata da mutazioni inattivanti del gene *PHEX*, che determinano un aumento del fattore di crescita fibroblastico 23 (FGF23). L’eccesso di FGF23 riduce il riassorbimento renale di fosfato e inibisce la produzione di vitamina D attiva, provocando ipofosfatemia cronica e gravi difetti di mineralizzazione ossea.

Nei bambini, le manifestazioni cliniche includono rachitismo, bassa statura, dolore e deformità degli arti inferiori che compromettono la deambulazione, oltre ad anomalie craniche e frequenti problematiche odontoiatriche come carie e ascessi dentali. Negli adulti, il progressivo peggioramento della condizione porta a osteomalacia, fratture da fragilità, dolore osseo cronico, artrosi precoce ed entesopatia, con un conseguente impatto negativo sulla mobilità e sulla qualità della vita.

Oltre al danno scheletrico, l’XLH coinvolge direttamente la funzione muscolare. L’ipofosfatemia cronica causa alterazioni strutturali e funzionali significative, tra cui debolezza muscolare, riduzione della densità, della forza e della potenza muscolare, alterazioni del potenziale transmembrana, creatinuria e, nei casi più gravi, rabdomiolisi.

Dal punto di vista terapeutico, il trattamento tradizionale si è basato sulla somministrazione orale di fosfati e vitamina D attiva (calcitriolo) per favorire la mineralizzazione ossea. Attualmente lo *standard of care* a partire da un anno di età è rappresentato dal burosumab, anticorpo monoclonale umano che, inibendo l’attività dell’FGF23, permette di intervenire direttamente sul meccanismo fisiopatologico della malattia.

Dati di efficacia e sicurezza nell’indicazione oggetto della nuova indicazione

La sicurezza e l’efficacia del burosumab sono state valutate in uno studio di fase 1/2, in aperto e non randomizzato, che ha coinvolto pazienti di età inferiore ai 12 mesi con diagnosi di XLH. I criteri di inclusione prevedevano la presenza di ipofosfatemia e di una variante nel gene *PHEX* nel neonato o in un familiare con ereditarietà legata al cromosoma X. Il farmaco è stato somministrato ogni 2 settimane per 48 settimane, ad una dose di 0,4 o 0,8 mg/kg nei pazienti dai 6 ai 12 mesi (coorte 1 e 2) e 0,4 mg/kg in quelli di età inferiore ai 6 mesi (coorte 3).

L’*endpoint* primario dello studio è stato la valutazione della sicurezza e della tollerabilità sul totale dei partecipanti che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco e sottoposti ad almeno una

misurazione del fosfato sierico post-trattamento, con particolare attenzione agli eventi avversi emergenti dal trattamento (*Treatment-Emergent Adverse Events*, TEAE).

Su 17 pazienti valutati per l'eleggibilità, 16 sono stati arruolati e suddivisi nelle tre coorti (n=3, n=9 e n=4). Il campione includeva 7 pazienti di sesso femminile e 9 di sesso maschile. Quindici partecipanti hanno completato lo studio, mentre uno ha interrotto il protocollo per proseguire la terapia presso altro centro.

Tutti i partecipanti hanno riportato almeno un TEAE, con incidenza analoga tra le coorti. Un singolo paziente ha sviluppato anticorpi anti-farmaco. Non si sono registrati decessi né interruzioni del trattamento dovute a eventi avversi. L'evento avverso più comune è stata la piorescenza, riscontrata in 12 neonati (75%). Altro evento avverso correlato al trattamento è stato l'aumento dei livelli sierici dell'ormone paratiroideo riscontrato in 3 pazienti.

Inoltre, il farmaco è stato efficace nel migliorare i livelli di fosfato sierico e di fosfatasi alcalina, con un miglioramento dei segni radiologici nei pazienti che presentavano rachitismo al momento dell'arruolamento.

I risultati dello studio confermano la sicurezza e la tollerabilità del burosumab nei pazienti con XLH di età inferiore ai 12 mesi, in analogia con gli studi precedenti e in assenza di nuovi segnali di sicurezza, suggerendo un miglioramento degli *outcome* clinici grazie ad un avvio precoce del trattamento.

Bibliografia

- [EMA. Crysvida burosumab- opinion on variation to marketing authorization](#)
- Falsetti I, et al. X-Linked Hypophosphatemia: Role of Fibroblast Growth Factor 23 on Human Skeletal Muscle-Derived Cells. 2025 Sep 9;116(1):120. doi: 10.1007/s00223-025-01415-4. PMID: 40926139; PMCID: PMC12420773
- Linglart A, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of burosumab in infants with X-linked hypophosphataemia: an open-label, multicentre, non-randomised study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2026 Apr 24:S2213-8587(26)00013-6. doi:10.1016/S2213-8587(26)00013-6. Epub ahead of print. PMID: 42044650