

Para: los miembros de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (S.E.E.P.)

Estimados compañeros, a partir del mes de febrero de 2017 el Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús participará, como único centro nacional, en el ensayo clínico titulado **“Estudio aleatorizado, abierto de fase III para evaluar la eficacia y seguridad de KRN23 frente al tratamiento con fosfato oral y vitamina D activa en pacientes pediátricos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (HLX)”**, patrocinado por la compañía Ultragenyx Pharmaceuticals.

Este ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, abierto de fase III, fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús con fecha 13/09/2016 y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con fecha 19/09/2016; su investigador principal en nuestro centro es el Dr. Gabriel Á. Martos-Moreno. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02915705?term=KRN23&rank=12&show_loc=Y#locn

Si alguno de vosotros atiende a pacientes afectados de esta enfermedad que pudieran cumplir los criterios de inclusión de este estudio y que estuviesen interesados en participar en el mismo, rogamos se ponga en contacto con los investigadores (Dr. Gabriel Martos [gabrielangelmartos@yahoo.es] o Prof. Jesús Argente [jesus.argente@fundacionendo.org]).

A continuación se indican los criterios de inclusión y de exclusión del ensayo:

Criterios de inclusión:

Las personas aptas para participar en este estudio deben cumplir **TODOS** los criterios siguientes:

- 1) Ambos sexos, de 1 a ≤ 12 años de edad con signos radiográficos de raquitismo con una puntuación total mínima en la puntuación de gravedad del raquitismo (RSS) de 2, determinado mediante interpretación central.
- 2) Mutación en el gen PHEX o variante de significado incierto en el paciente o en un familiar directo con herencia apropiada ligada al cromosoma X.
- 3) Datos bioquímicos relacionados con HLX: fósforo sérico $< 3,0$ mg/dl (0,97 mmol/l).
- 4) Creatinina sérica dentro del intervalo normal ajustado a la edad*.
- 5) 25(OH)D en suero por encima del límite inferior de la normalidad (≥ 16 ng/ml) en la visita de selección**.
- 6) Haber recibido tanto tratamiento con fosfato oral como vitamina D activa durante ≥ 12 meses consecutivos (para niños ≥ 3 años) o ≥ 6 meses consecutivos (para niños < 3 años) antes de la visita de selección.
- 7) Voluntad de facilitar el acceso a la historia clínica previa para recopilar los datos históricos de crecimiento y radiográficos, así como los antecedentes patológicos.
- 8) Proporcionar el asentimiento por escrito o verbal (como corresponda según el paciente y la región) y consentimiento informado por escrito de un representante legal después de la explicación de la naturaleza del estudio y antes de que se realice ningún procedimiento.
- 9) Deben, en opinión del investigador, estar dispuestos y ser capaces de completar todos los aspectos del estudio, cumplir el calendario de visitas del estudio y someterse a las evaluaciones.
- 10) Las participantes de sexo femenino que alcancen la menarquia deben contar con una prueba de embarazo negativa en la selección y someterse a pruebas de embarazo adicionales durante el estudio. En caso de ser sexualmente activos, los pacientes de ambos sexos deben estar dispuestos a utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante todo el estudio.

Criterios de exclusión:

Las personas que cumplan **ALGUNO** de los siguientes criterios de exclusión no serán aptas para participar en este estudio:

- 1) Estadio de Tanner de 4 o superior en la exploración física.

- 2) Percentil de estatura >50 % según las normas específicas del país.
- 3) Uso de antiácidos de hidróxido de aluminio (p. ej., Maalox® y Mylanta®), corticoesteroides sistémicos, acetazolamida y tiazidas en los 7 días previos a la visita de selección.
- 4) Uso previo o actual de fármacos análogos de GnRH u otros fármacos conocidos por retrasar la pubertad.
- 5) Uso de tratamiento con hormona del crecimiento en los 12 meses previos a la visita de selección.
- 6) Presencia en la ecografía renal de nefrocalcinosis de grado 4 (definida como presencia de cálculos: foco solitario de ecos en la punta de la pirámide).
- 7) Cirugía ortopédica programada o recomendada (implantación o retirada), incluidas grapas, placas en 8 u osteotomía, en las primeras 40 semanas del estudio.
- 8) Hipo o hipercalcemia, definidas como niveles séricos de calcio fuera de los límites normales ajustados a la edad*.
- 9) Signos de hiperparatiroidismo (niveles de hormona paratiroidea [PTH] 2,5 veces el límite superior de la normalidad [LSN]).
- 10) Uso de medicamentos destinados a suprimir la PTH (p. ej., cinacalcet, calcimiméticos) en los 2 meses previos a la visita de selección.
- 11) Presencia o antecedentes de cualquier afección que, en opinión del investigador, ponga al paciente en alto riesgo de escaso cumplimiento terapéutico o de no completar el estudio.
- 12) Presencia de una afección o enfermedad concurrente que pudiera interferir en la participación en el estudio o afectar a la seguridad.
- 13) Antecedentes de infección recurrente o predisposición a esta, o antecedentes de inmunodeficiencia conocida.
- 14) Uso de un anticuerpo monoclonal terapéutico en los 90 días previos a la visita de selección o antecedentes de reacciones alérgicas o anafilácticas a cualquier anticuerpo monoclonal.
- 15) Presencia o antecedentes de cualquier hipersensibilidad a los excipientes de KRN23 que, en opinión del investigador, pueda poner al paciente en mayor riesgo de sufrir efectos adversos.
- 16) Uso de cualquier producto en investigación o producto sanitario en investigación en los 30 días previos a la selección, o necesidad de cualquier fármaco en investigación antes de completar todas las evaluaciones programadas del estudio.

* Estos criterios se deben determinar en función de los valores en ayunas durante la noche (mínimo 4 horas) obtenidos en la visita de selección o basal.

** Si los niveles de 25(OH)D están por debajo del intervalo normal, se prescribirá un complemento de 25(OH)D. Suponiendo que un paciente cumple todos los demás requisitos de elegibilidad, podrá volver a someterse a la selección después de un mínimo de 7 días de tratamiento.