

Vosoritida (Voxzogo®) en pacientes con acondroplasia

Resumen de evidencia
Versión 2. Marzo, 2025

*Centro de evidencia, investigación e innovación para
las decisiones en salud*

PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN

Grupo desarrollador**Comité Metodológico****Comité Temático**

Alexander Barrera Barinas Médico Epidemiólogo Dirección Gestión del Conocimiento Vicepresidencia de Riesgo en Salud EPS Sanitas	
Andrea Castillo Niuman Médica Epidemióloga MSc. Bioética Dirección Gestión del Conocimiento Vicepresidencia de Riesgo en Salud EPS Sanitas	
Lina Sofía Morón-Duarte Epidemiología. PhD. Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para las Decisiones en Salud Instituto Global de Excelencia Clínica Presidencia de Salud e Innovación	
Kelly Rocío Chacón Acevedo Epidemióloga. Msc Líder Centro de Evidencia, Investigación e Innovación Instituto Global de Excelencia Clínica Presidencia de Salud e Innovación	
Martha Lucia Arias López Vicepresidencia de Riesgo en Salud EPS Sanitas	
Nancy Yomayusa Medicina Interna-Nefrología. Esp. Instituto Global de Excelencia Clínica Presidencia de Salud e Innovación	

Conflicto de intereses

Los autores y expertos que participaron en el desarrollo del documento declaran que en virtud de la metodología establecida por el Instituto Global de Excelencia Clínica – IGEC no existe ningún conflicto de interés que impida o invalide el desarrollo proceso (de índole financiero, intelectual, de filiación o familiar).

Declaración de independencia editorial

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica y el equipo de Gestión del Conocimiento de EPS Sanitas y los autores declaran que el desarrollo del documento técnico científico se realizó de manera rigurosa, independiente, transparente e imparcial por parte de sus miembros.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por las empresas del Grupo Keralty

Citar como:

Gestión del Conocimiento de EPS Sanitas e Instituto Global de Excelencia Clínica, Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para las Decisiones en Salud, Keralty. Vosoritida (Voxzogo®) en pacientes con acondroplasia. Versión . Marzo 2025.

Derechos de uso

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, la evidencia aquí consolidada debe ser adaptada o ajustada conforme a las políticas y normas de salud pública emitidas por las instancias regulatorias, Ministerios de Salud y otras Organizaciones de los países donde hace presencia Keralty.

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0 IGO).



CC BY-NC-SA 4.0

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica arriba.

En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que Keralty-Instituto Global de Excelencia Clínica respalda una organización, producto o servicio específicos.

Responsabilidad del tomador de decisiones

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias y las síntesis de evidencia para políticas en salud emitidas por el Instituto Global de Excelencia Clínica – Presidencia de Salud e Innovación, representan el compromiso de Keralty con la **excelencia en el cuidado**, lo que implica procurar que los profesionales, equipos interdisciplinarios de atención, así como los responsables en niveles tácticos y estratégicos, **adopten y tomen de manera sistemática decisiones informadas en las evidencias, basadas en datos para mejorar la salud y el bienestar de personas, familias y comunidades, evitar daños y hacer un uso más eficaz de los recursos, garantizando los mejores resultados en salud, una experiencia memorable y el empoderamiento de personas, familias y comunidades, así como el fortalecimiento del liderazgo y orgullo de pertenencia de los profesionales y equipos del ecosistema Keralty.**

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias, las síntesis de evidencia para políticas en salud, incluyen lineamientos para orientar decisiones sobre la práctica clínica en el contexto de nuestro modelo integrado sanitario y socio-comunitario (programas, servicios, centros de excelencia o de alta eficiencia y productos destinados al cuidado de las personas de acuerdo al contexto), la salud pública (programas y servicios destinados a los grupos y poblaciones específicas en aseguramiento, prestación, servicios sociales o comunidades en países donde haga presencia Keralty), la gobernanza integrada en salud (decisiones articuladoras del gobierno clínico y administrativo, decisiones estratégicas corporativas, planeación de recursos, decisiones de inversión o desinversión en tecnologías sanitarias u otras derivadas de análisis de impacto basados en valor).

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica garantiza una metodología rigurosa, sistemática y transparente, procurando la confianza por parte del tomador de decisiones, de las personas y familias que cuidamos. Por lo tanto, bajo un enfoque de trabajo colaborativo, todos los procesos vinculan en el Equipo Desarrollador, profesionales y expertos de las diferentes disciplinas, así como

responsables claves del nivel táctico o estratégico según el foco problémico, siendo al final las **Comisiones de Excelencia Keralty** las instancias de gobernanza y fuero técnico científico donde se analizan y avalan las directrices y políticas conforme al área disciplinar que corresponda.

Gracias a la sistematización del proceso, el enfoque metodológico permite que los lineamientos emitidos tengan en cuenta todos los criterios importantes que se sustenten en la mejor evidencia disponible procedente de la investigación, los cuales van más allá de la eficacia y seguridad de las intervenciones e incluyen un análisis de contexto, la prioridad del problema, valores, preferencias, experiencias, las implicaciones de financiación y recursos, la equidad, viabilidad, asequibilidad, la aceptabilidad de las partes interesadas, la sostenibilidad y eficiencia, entre otros.

Por lo cual, **se aspira que los profesionales, equipos interdisciplinarios de cuidado, así como responsables en niveles tácticos y estratégicos, tengan en cuenta estos lineamientos para tomar decisiones que generan valor en salud, en el marco de un modelo integral centrado en las personas, a través de decisiones compartidas, lo que implica tener en cuenta la evidencia así como las preferencias, creencias y valores individuales de la persona, garantizando la comprensión de los riesgos, beneficios y consecuencias de las diferentes opciones de cuidado a través de una discusión abierta, empática y compasiva.**

Contenido

Resumen	2
Introducción	3
1. Objetivo	4
2. Pregunta.....	4
3. Descripción de la tecnología	4
4. Metodología	5
4.1. Criterios de elegibilidad	5
4.1.1. Fuentes de información	5
4.1.2. Búsqueda de información	5
4.1.3. Tamización, selección y extracción	6
5. Resultados	6
5.1. Búsqueda, tamización y selección.....	6
5.2. Síntesis de la evidencia	6
6. Conclusiones	18
7. Consideraciones adicionales	18
8. Recomendaciones.....	19
9. Bibliografía.....	19
4. Anexos	21
Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda.....	21
Revisión en Pubmed.....	21
Revisión en LILACS	22
Revisión en Epistemonikos	22
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.....	24
Anexo 3. Resultados de riesgo de sesgo por Rob2	24
Anexo 4. Resultados de riesgo de sesgo de la RSL con RoBIS	25
Anexo 5. Cuestionarios y escalas usadas en los estudios	25

Lista de tablas

Tabla 1. Pregunta de investigación según la estructura PICO	4
Tabla 2. Resumen de los Ensayos clínicos.....	11

Lista de figuras

Figura 1. Extensión del estudio hasta la semana 104.....	8
Figura 2. Ensayos clínicos incluidos en la RSL.....	12
Figura 3. Políticas de cobertura.....	15

Siglas y abreviaturas

ACH	Acondroplasia
AAP	American Academy of Pediatrics
AHTA	Adelaide Health Technology Assessment, Australia
AIP	Análisis de Impacto Presupuestario
BVS	Biblioteca Virtual en Salud
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ETES	Evaluación de Tecnología en Salud
RSL	Revisión Sistemática de la Literatura

Resumen

Introducción:

La acondroplasia (ACH), la forma más común de talla baja con asimetría de extremidades, es causada por una variante patogénica en el gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos. Los avances recientes en las opciones terapéuticas han puesto de relieve la necesidad de comprender la carga y el panorama del tratamiento de la afección.

En la actualidad las opciones terapéuticas se centran en FGFR3, bloqueando su activación, inhibiendo su señal intracelular o aumentando su intercambio (3). Entre ellas destaca el hallazgo reciente de los efectos de un análogo del péptido natriurético tipo C (vosoritida) con una vida media más larga que su forma endógena. Al unirse a su receptor, inhibe la vía MAPK (activada por la variante patogénica en el gen FGFR3) a nivel de RAF-1, incrementándose la proliferación y diferenciación de los condrocitos en la epífisis, este documento pretende revisar la evidencia actual sobre la eficacia y seguridad de vosoritida en el manejo de acondroplasia.

Objetivo: Resumir la evidencia sobre la eficacia y seguridad de vosoritida en pacientes con acondroplasia

Metodología: Se realizó una Revisión Sistemática Rápida de acuerdo con las directrices del Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas del Instituto Global de Excelencia Clínica- Keralty, 2023.

Resultados:

Se tamizaron 107 referencias de las cuales se tomaron como cuerpo de evidencia cinco ensayos clínicos, una revisión sistemática y una evaluación rápida de tecnología no se encontraron guías de práctica clínica que recomienden vosoritida como tratamiento.

Conclusiones:

Vosoritida, de acuerdo a los resultados de eficacia y seguridad en los ensayos clínicos, ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con acondroplasia de 2 años de edad y mayores cuyas epífisis no se han cerrado, aunque aún hay poca evidencia de estudios a largo plazo y si se sostiene el efecto terapéutico en el tiempo, o si este conlleva mejoras en la sobrevida y/o calidad de vida del paciente con acondroplasia.

Palabras clave: Vosoritida, Acondroplasia, Revisión Sistemática Rápida, Evaluación de tecnología en Salud.

Introducción

La acondroplasia (ACH), la forma más común de talla baja con asimetría de extremidades, es causada por una variante patogénica en el gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos. Los avances recientes en las opciones terapéuticas han puesto de relieve la necesidad de comprender la carga y el panorama del tratamiento de la afección (1).

Se estima una incidencia de 1/10.000-1/30.000 recién nacidos vivos, sin diferencias por sexo o raza. Un total de 360.000 personas en el mundo tienen esta enfermedad rara¹. La prevalencia mundial es 4,73/100.000 (2)(3)(4).

Esta alteración genera un conjunto de comorbilidades esqueléticas derivadas de la afectación de la osificación endocondral (huesos largos y esqueleto axial). Esto se traduce en un fenotipo característico con talla baja disarmónica, debida al acortamiento rizomélico de miembros y una altura en sedestación cercana a la talla estándar. Los individuos afectados presentan macrocefalia, frente abombada, hipoplasia medio facial y mano en tridente. La talla final media adulta esperada es de 130 cm (con rango de 120-145 cm) en varones y 125 cm (con rango de 115-137 cm) en mujeres, de acuerdo a las tablas de crecimiento específicas^{7, 8}. Dicha talla implica una altura media entre -6 y -7 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media respecto a la talla de población no afectada de acondroplasia. Como consecuencia de las manifestaciones esqueléticas se derivan otras alteraciones neurológicas (estenosis del foramen magnum, radiculopatía lumbar), otorrinolaringológicas y/o psicológicas, entre otras (3).

En la actualidad las opciones terapéuticas se centran en FGFR3, bloqueando su activación, inhibiendo su señal intracelular o aumentando su intercambio (3). Entre ellas destaca el hallazgo reciente de los efectos de un análogo del péptido natriurético tipo C (vosoritida) con una vida media más larga que su forma endógena. Al unirse a su receptor, inhibe la vía MAPK (activada por la variante patogénica en el gen FGFR3) a nivel de RAF-1, incrementándose la proliferación y diferenciación de los condrocitos en la epífisis.

Este documento pretende revisar la evidencia actual sobre la eficacia y seguridad de vosoritida en el manejo de acondroplasia.

1. Objetivo

Resumir la evidencia sobre la eficacia y seguridad de vosoritida en pacientes con acondroplasia.

2. Pregunta

¿Cuál es la evidencia sobre la eficacia y seguridad de vosoritida en pacientes con acondroplasia?

A continuación, en la **Tabla 1.** se describe la pregunta de investigación de acuerdo a los componentes propuesto en la estructura PICO.

Tabla 1. Pregunta de investigación según la estructura PICO

Población	Pacientes pediátricos con acondroplasia con placas (epífisis) de crecimiento abiertas
Intervención	Vosoritida
Comparador(es)	Placebo
Desenlaces	<p>Eficacia Aumento en la talla Aumento en la velocidad de crecimiento (anualizada) Segmentos corporales Calidad de vida</p> <p>Seguridad Eventos adversos serios</p>

Fuente: Elaboración propia

3. Descripción de la tecnología

Vosoritida (VOXZOGO) es un análogo del péptido natriurético tipo C (CNP) humano recombinante modificado. La vosoritida actúa restaurando la condrogénesis a través de su unión al receptor del péptido natriurético B (NPR-B), lo que resulta en la inhibición de las vías de señalización posteriores del gen FGFR3 hiperactivo (3). La vosoritida fue aprobada en agosto de 2021 en la UE para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 4 meses en adelante cuyas epífisis no están cerradas. El diagnóstico de acondroplasia debe confirmarse mediante pruebas genéticas adecuadas (3). El fármaco también fue aprobado en 2021 por la FDA indicado para aumentar el crecimiento lineal en pacientes pediátricos con acondroplasia que tienen 5 años de edad o más y con epífisis abiertas. Esta indicación está aprobada de forma

acelerada basada en una mejora en la velocidad de crecimiento anualizada. La aprobación continua para esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en un ensayo confirmatorio (5).

El medicamento tiene tres presentaciones inyectables de 0,4 mg/0,5 ml y 0,56 mg/0,7 ml (0,8 mg/ml), y de 1,2 mg/0,6 ml de solución (2 mg/ml). La dosis habitual es 15 mcg/kg vía subcutánea y deberá interrumpirse cuando se confirme que no hay potencial de crecimiento adicional, definido como una velocidad de crecimiento menor a 1,5 cm/año y el cierre de las epífisis. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de vosoritide en pacientes con insuficiencia renal o hepática y no se ha establecido la seguridad y eficacia de vosoritide en niños menores de 2 años (5).

El medicamento actualmente no tiene aprobación INVIMA.

4. Metodología

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida de acuerdo con las directrices del Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas del Instituto Global de Excelencia Clínica- Keralty, 2023.

4.1. Criterios de elegibilidad

4.1.1. Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida inicialmente a estudios secundarios y después a estudios clínicos con o sin aleatorización, y posteriormente a ensayos clínicos con o sin aleatorización. La búsqueda se realizó en pubmed, tripdatabase, LILACS, Epistemonikos (**Anexo 1**).

4.1.2. Búsqueda de información

Se realizó una búsqueda el 26 de diciembre de 2023, y una revisión adicional sobre pacientes menores de dos años (23 febrero del 2025) de documentos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Población: Pacientes con acondroplasia
- ✓ Intervención: Vosoritida
- ✓ Comparación: Tratamiento estándar
- ✓ Tipos de estudios: RSL de estudios clínicos, estudios primarios con o sin aleatorización de fase II-III y de extensión.
- ✓ Idioma: sin restricción.
- ✓ Tiempo: últimos cinco años (2019-2024).

- ✓ Formato de publicación: reportes completos.

La búsqueda incluyó los siguientes términos "achondroplasia" OR "Achondroplasia, vosoritide" OR "vozogo" OR "C-type natriuretic peptide" OR "fibroblast growth factor receptor 3 gene" OR "FGFR3" presentes en el título o el resumen de los estudios clínicos. La sintaxis de búsqueda utilizada se puede encontrar en el **Anexo 1**. La búsqueda no se restringió en tiempo ni idioma. El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**.

4.1.3. Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizada por dos revisores (CC)-(AB) examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de los estudios, para esto un revisor verificó que cada documento cumpliera los criterios de elegibilidad. Los hallazgos de la evidencia disponible fueron resumidos de forma narrativa y a partir de tablas de evidencia

5. Resultados

5.1. Búsqueda, tamización y selección

La búsqueda se realizó en Pubmed, LILACS, Epistemonikos, y otras fuentes, para un total de 107 referencias, de los cuales se revisaron por título y resumen en la plataforma RAYYAN, de manera cegada por dos revisores y de los cuales, luego de eliminar duplicados y excluir documentos por criterios definidos, se incluyeron finalmente 8 referencias para este resumen de evidencia. Una RSL que evalúa la calidad de vida, un consenso de expertos, una evaluación de tecnología y cinco ensayos clínicos, los resultados de la búsqueda, tamización y selección de la evidencia se puede ver en el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**.

5.2. Síntesis de la evidencia

Para el análisis final de la evidencia se incluyeron 5 ensayos clínicos, una evaluación de tecnología encontrada y una revisión sistemática que incluía tanto estudios clínicos, como estudios de calidad de vida y económicos, y un consenso de expertos.

Eficacia

El estudio de Ravi Savarirayan, et al,2024(6), mediante un ensayo de fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado, niños menores de 60 meses con un diagnóstico clínico de acondroplasia confirmado mediante pruebas genéticas, se reclutaron 75 participantes. 11 fueron asignados como centinelas, mientras que 32 fueron asignados aleatoriamente para recibir vosoritida y 32 placebo.

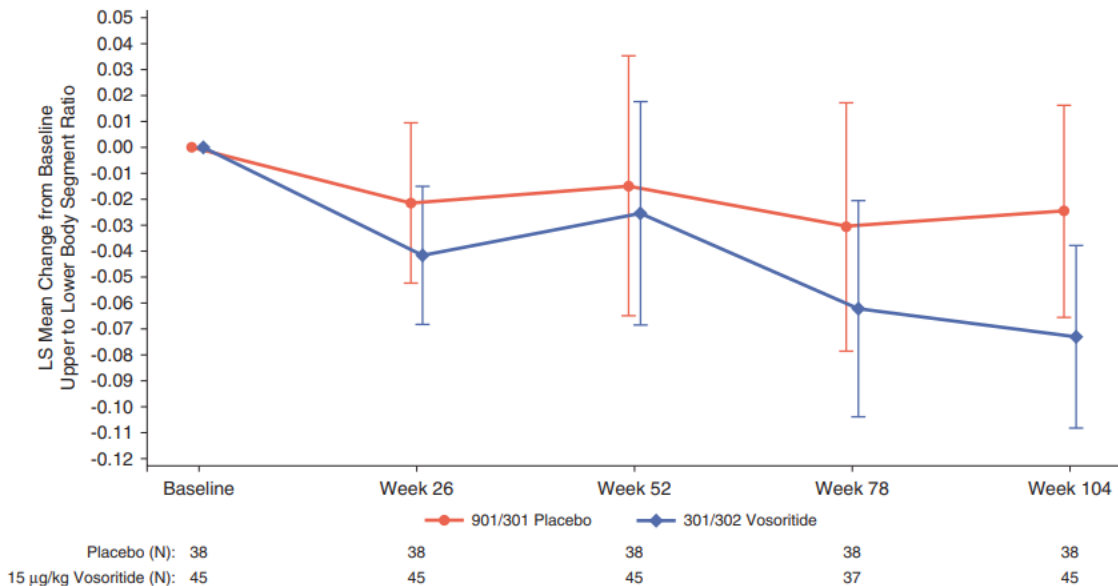
El primer resultado primario fue la seguridad y la tolerabilidad, evaluadas en todos los participantes que recibieron al menos una dosis del estudio. El segundo resultado primario fue el cambio en la puntuación Z de la altura a las 52 semanas desde el inicio. El resultado frente a la eficacia fue que la diferencia de medias de mínimos cuadrados desde el inicio en la puntuación Z de altura entre los grupos de vosoritida y placebo fue de 0,25 (IC del 95%: -0,02 a 0,53), a favor de vosoritida (6).

Chan M, et al, 2022(7), realizó un estudio de fase II, abierto, escalando la dosis y un estudio de fase III, doble ciego y controlado con placebo, donde se ingresaron pacientes con diagnóstico de acondroplasia de 5 a 18 años (N = 35 pacientes de 5 a 14 años que recibieron inyecciones subcutáneas diarias durante 24 meses) y posteriormente se continuó con el estudio de fase III, doble ciego, controlado con placebo (N = 60 pacientes de 5 a 18 años aleatorizados para recibir inyecciones subcutáneas diarias durante 52 semanas), se evaluó como desenlaces las relaciones exposición-respuesta para los cambios tanto en la velocidad de crecimiento anualizada como en el biomarcador CXM, y el segundo Actividad farmacológica sistémica, medida por cGMP urinario.(7)

En el estudio de fase III, tras la administración subcutánea a la dosis recomendada de 15 µg/kg, la vosoritida se absorbió rápidamente con una mediana de tiempo hasta la concentración plasmática máxima (C(max)) de 15 minutos. y desapareció con una vida media de 27,9 minutos después de 52 semanas de tratamiento. Se detectaron respuestas totales de anticuerpos anti-vosoritida (TAb) en el suero de 25 de 60 (42%) pacientes tratados en el estudio de fase III, sin que se observara ningún impacto aparente del desarrollo de TAb en la velocidad de crecimiento anualizada o la exposición a vosoritida. En todo el rango de exposición obtenido con 15 µg/kg en el estudio de fase III, no se observaron correlaciones significativas entre la exposición plasmática a vosoritida y los cambios en la velocidad de crecimiento anualizada o CXM (7).

Savarirayan R, et al (8) realizó un estudio doble ciego controlado con placebo como estudio de extensión de un estudio anterior, al completar el estudio controlado con placebo, se inscribieron en el estudio de extensión, 119 niños (n = 58 del grupo activo y n = 61 del grupo de placebo), donde todos los participantes recibieron vosoritida en una dosis de 15,0 µg/kg/día, el desenlace primario fue la velocidad de crecimiento anualizada, La mejora en la velocidad de crecimiento anualizada observada en los niños tratados con vosoritida en el estudio aleatorizado controlado con placebo se mantuvieron en el estudio de extensión abierto con una velocidad de crecimiento anualizada de 5,75 (1,84) cm/año en la semana 78 y 5,52 (1,77) cm/año en la semana 104. La velocidad de crecimiento anualizada también aumentó a 5,97 (1,83) cm/año en la semana 78 y 5,43 (2,03) cm/año en la semana 104 en niños que pasaron de placebo a vosoritida en el estudio de extensión abierto, similar al efecto del tratamiento inicial observado en el grupo de vosoritida al inicio del tratamiento en el estudio aleatorizado (8). **Ver figura 1.**

Figura 1. Extensión del estudio hasta la semana 104



Fuente: Tomado de Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med.* 2021;23(12):2443-2447. doi:10.1038/s41436-021-01287-7

Ravi Savarirayan et al, 2020 (9) en este ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de fase 3, controlado con placebo, realizado en pacientes ambulatorios, habían participado durante 6 meses en un estudio de crecimiento inicial y tenían entre 5 y menos de 18 años en el momento de la inscripción, 60 pacientes asignados para recibir vosoritida y 61 para recibir placebo. De los 124 pacientes evaluados para determinar su elegibilidad, 121 fueron asignados al azar y 119 pacientes completaron el ensayo de 52 semanas. El criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio en la velocidad media de crecimiento anualizada a las 52 semanas en los pacientes tratados en comparación con los controles (9).

La diferencia media ajustada en la velocidad de crecimiento anualizada entre los pacientes del grupo de vosoritida y del grupo de placebo fue de 1,57 cm/año a favor de vosoritida (IC del 95% [1,22–1,93]; $p < 0.0001$). Un total de 119 pacientes tuvieron al menos un evento adverso; grupo de vosoritida, 59 (98%) y grupo de placebo, 60 (98%), sin embargo, Vosoritida es un tratamiento eficaz para aumentar el crecimiento en niños con acondroplasia. No se ha evidenciado si aumentará la altura adulta final ni cuáles podrían ser los daños de la terapia a largo plazo (9).

Hoover J, et al, 2023(10), realizó un análisis de los datos disponibles a largo plazo en el estudio de extensión de fase III- en curso, se inscribieron 119 niños en el estudio de extensión, donde todos recibieron 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de vosoritida, de forma abierta. Cincuenta y ocho continuaron el tratamiento con vosoritida y 61 cambiaron de placebo a vosoritida, en los niños asignados al azar para recibir vosoritida, la velocidad de crecimiento anualizada (desviación estándar [DE]) mejoró de 4,26

(1,54) cm/año al inicio (n=58) a 5,66 (0,82) cm/año en la semana 104 (n=48) y se mantuvo en la semana 156 (n=52) en 5,57 (0,76) cm/año (10).

En los niños con seguimiento disponible hasta la semana 182 (n=34), la velocidad de crecimiento anualizada se mantuvo en 5,45 (0,79) cm/año y la proporción media (DE) de segmentos corporales superior a inferior mejoró con un cambio desde el inicio de -0,03 (0,11) en la Semana 52 a 0,13 (0,21) después de 3,5 años de tratamiento. En los niños que cambiaron de placebo a vosoritida después de 52 semanas, el AGV acumulado mejoró de 3,77 (1,29) cm/año al inicio (n=61) a 5,45 (1,35) cm/año en la semana 104 (n=58) y se mantuvo en 5,43 (1,22) cm/año en la semana 130 (n=42) (10).

Chan M et al (7), en un estudio de fase 2, y posterior extensión del mismo, se reclutaron 35 niños (de 5 a 14 años de edad) con acondroplasia 35 en cuatro cohortes secuenciales. De acuerdo a la dosis administrada, empezando por dosis de 2,5 µg por kilogramo a 30 µg por kilogramo, teniendo en cuenta como resultados primarios la diferencia en la estatura de acuerdo a la línea Z, la velocidad anualizada de crecimiento y efectos adversos, los resultados fueron que la velocidad anualizada de crecimiento: aumento de 1,10 a 2,34 cm por año hasta 42 Meses de manera sostenida y la puntuación Z fueron positivas (lo que indico una mejora) en todas las cohortes (7).

Chan M et al (7) tiene el primer estudio de fase II, abierto, de escalada de dosis y un estudio de fase III, doble ciego y controlado con placebo donde se evaluaron en 121 pacientes, los parámetros farmacocinéticos, luego se analizaron las posibles correlaciones entre la exposición a vosoritida y los cambios en la velocidad de crecimiento anualizado, el marcador de colágeno tipo X (CXM; un biomarcador de osificación endocondral), el monofosfato de guanosina cíclico (cGMP; un biomarcador de actividad farmacológica), la frecuencia cardíaca y las presiones arteriales sistólica y diastólica.

Se encontró que las relaciones exposición-respuesta para los cambios tanto en la velocidad de crecimiento anualizada como en el biomarcador CXM se saturaron a 15 µg/kg, mientras que la actividad farmacológica sistémica, medida por cGMP urinario, fue casi máxima o saturada en las exposiciones obtenidas con la dosis más alta estudiada (es decir, 30 µg/kg). Esto sugirió que la bioactividad adicional probablemente se daba en tejidos no relacionados con la formación de hueso endocondral. En el estudio de fase III, tras la administración subcutánea a la dosis recomendada de **15 µg/kg** a pacientes con acondroplasia de entre 5 y 18 años, la vosoritida se absorbió rápidamente con una mediana de tiempo hasta la concentración plasmática máxima (C(max)) de 15 minutos. y desapareció con una vida media de 27,9 minutos después de 52 semanas de tratamiento. La exposición a vosoritida (C(máx) y área bajo la curva concentración-tiempo [AUC]) fue constante en todas las visitas (7).

No se observó evidencia de acumulación con la dosis de una vez al día. Se detectaron respuestas totales de anticuerpos anti-vosoritida (TAB) en el suero de 25 de 60 (42%)

pacientes tratados en el estudio de fase III, sin que se observara ningún impacto aparente del desarrollo de TAb en la velocidad de crecimiento anualizada o la exposición a vosoritida. En todo el rango de exposición obtenido con 15 µg/kg en el estudio de fase III, no se observaron correlaciones significativas entre la exposición plasmática a vosoritida y los cambios en la velocidad de crecimiento anualizada o CXM, o cambios con respecto a la frecuencia cardíaca previa a la dosis y la presión arterial sistólica o diastólica (7).

Los resultados anteriores apoyan una dosis recomendada de vosoritida 15 µg/kg para administración subcutánea una vez al día en pacientes con acondroplasia de ≥ 5 años cuyas epífisis no están cerradas (7).

Seguridad

Un evento adverso serio es definido como cualquier EA que cumple con uno o más de los siguientes criterios: es fatal; riesgo inmediato de muerte; requiere o prolonga hospitalización del paciente; resulta en una discapacidad o incapacidad persistente o significativa; cualquier EA que, según el juicio médico, puede poner en peligro al sujeto o requerir intervención.

El efecto adverso más frecuente en los ensayos clínicos fue la presencia de reacciones locales leves y transitorias en la zona de inyección, vómitos y acontecimientos transitorios de presión arterial disminuida, la mayor parte asintomáticos, que se resolvieron sin intervención. No se presentaron eventos adversos relacionados con un crecimiento óseo desproporcionado o patología ósea.

El estudio de Ravi Savarirayan, et al,2024(6), como resultados en seguridad se produjeron eventos adversos en los 75 (100%) participantes (tasa anual de 204,5 eventos adversos por paciente en el grupo de vosoritida y 73,6 por paciente en el grupo de placebo), la mayoría de los cuales fueron reacciones transitorias en el lugar de la inyección y reacciones adversas en el lugar de la inyección. Sin reacciones mayores.

Ravi Savarirayan et al,2020(9) en este ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de fase 3, controlado con placebo, realizado en pacientes ambulatorios, habían participado durante 6 meses en un estudio de crecimiento inicial y tenían entre 5 y menos de 18 años en el momento de la inscripción, 60 pacientes asignados para recibir vosoritida y 61 para recibir placebo, como resultado de seguridad un total de 119 pacientes tuvieron al menos un evento adverso; grupo de vosoritida, 59 (98%) y grupo de placebo, 60 (98%). Ninguno de los eventos adversos graves se consideró relacionado con el tratamiento y no se produjeron muertes, los resultados de todos los ensayos clínicos encontrados se puede ver en la **tabla 2**.

Tabla2. Resumen de los Ensayos clínicos

Estudio	País	Tamaño de muestra	Tipo de estudio	Duración del estudio	Intervención	Comparador				
							Altura	AGV (Velocidad anualizada de crecimiento)	Morfología-hueso	Eventos adversos
(6)	16 hospitales de Australia, Japón, el Reino Unido y los EE. UU.2024	75	Este ensayo de fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado	3 años	Vosoritide, 15.0 µg/kg daily (n=32)	vosoritida y placebo=32 11 centinelas	0,25 (IC del 95%: -0,02 a 0,53). diferencia de mínimos cuadrados			zona de inyección
(7)	Australia; Germany; Japan; Spain; Turkey; UK; US,2020	121	Estudio de fase II, abierto, de escalada de dosis y un estudio de fase III, doble ciego y controlado con placebo	52 semanas	Vosoritide, 15.0 µg/kg daily (n=60)	Vosoritide placebo, daily (n=61)		1,55 cm/año 1,57 cm/año		Zona de inyección vómitos
(8)	US,2021	119	Estudio de extensión de fase	52semanas (hasta 2 años para estudio – 301 y – 302)	Vosoritide, 15.0 µg/kg daily (n=119)	NA	fue +0,44 (0,25, 0,63) en la semana 104	4,26 cm/año al inicio a 5,39 cm/año a las 52 semanas y 5,52 cm/año a las 104 semanas.	(IC 95%) fue -0,05 (-0,09, -0,01) en la semana 104	Zona de inyección
(8)	Usa,2019	35	No aleatorio escalada de dosis ensayo de fase 2	24 meses	Cohorte 1 (n=8): Vosoritida 2,5 µg/kg una vez al día durante la primera 6 meses luego se aumentó a 7,5 µg/kg luego 15,0 µg/kg según la seguridad y datos de eficacia Cohorte 2 (n=8): Vosoritida 7,5 µg/kg una vez al día durante la primera 6 meses; luego se aumentó a 15,0 µg/kg basado en datos de seguridad y eficacia Cohorte 3 (n=10): Vosoritida 15,0 µg/kg una vez al día Cohorte 4 (n=9): Vosoritida 30,0 µg/kg una vez al día	NA	0,98 ± 0,99 en la cohorte 1, 0,49 ± 0,49 en la cohorte 2 y 1,03 ± 0,57 en la cohorte 3; el aumento medio desde el inicio hasta los 30 meses fue de 1,06 ± 0,30 en la cohorte 4	inicio en todas las cohortes durante cada intervalo de 12 meses entre 1,10 y 2,34 cm por año durante un máximo de 42 meses.	sin cambios clínicamente relevantes en la relación de los segmentos corporales	Zona de inyección vómitos
(9)	USA,	30	Abierto fase 2 extensión	+36 meses (hasta 60 meses de estudio – 202 y – 205)	Los pacientes continuaron con la misma dosis estable de vosoritida como estaban al finalizar del Estudio 111-202	NA	puntuación z fueron positivas	1,10 a 2,34 cm por año	Sicambios clínicamente relevantes	Zona de inyección Vómitos
(10)		119	Éste es un análisis de los datos disponibles a largo plazo en el	Se extendió hasta la semana 104	Cincuenta y ocho continuaron el tratamiento con vosoritida y 61	NA		(1,54) cm/año al inicio (n=58) a 5,66 (0,82)	No hubo evidencia de un empeoramiento de	Zona de inyección vómitos

			estudio de extensión de fase III- en curso.		cambiaron de placebo a vosoritida			cm/año a la semana 104 (n=48) y se mantuvo en la semana 156 (n=52) en 5,57 (0,76)cm/año.	las proporciones corporales.	
--	--	--	---	--	-----------------------------------	--	--	--	------------------------------	--

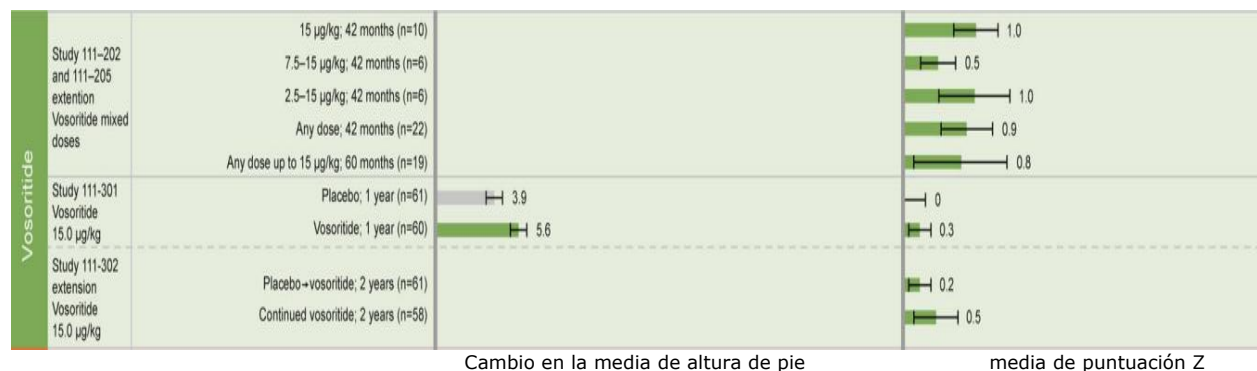
Elaboración propia

Los ensayos clínicos se evaluaron en su calidad metodológica mediante la herramienta de SIGN para ensayos clínicos aleatorizados, y su riesgo de sesgo fue evaluado mediante la herramienta ROB2, donde el resultado general de los 6 dominios fue bajo a pesar que en el estudio de chan ML (7) en el dominio 5, frente a la selección del resultado informado fue dado como alto riesgo de sesgo, no afecto el resultado final de los estudios y el riesgo general es bajo. **ver anexo 3**

Revisión sistemática

Murton M,2023(11) en una revisión sistemática que tuvo como objetivo identificar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)/servicios públicos, el uso de recursos sanitarios (HCRU), los costos, la eficacia, la seguridad y los datos de evaluación económica, de los pacientes con acondroplasia que recibieron diferentes tratamientos incluidos, la cirugía, la hormona de crecimiento, vasoritida, la revisión sistemática incluyo cuarenta estudios únicos (tres ECA, dos estudios de extensión, 17 ensayos no aleatorios y 18 estudios observacionales) informaron sobre la eficacia y/o seguridad de posibles opciones terapéuticas para la acondroplasia. La mayoría de los estudios informaron sobre GH (n = 14) o alargamiento de las extremidades (n=21), mientras que dos ensayos, cada uno con un estudio de extensión, investigaron **sobre vosoritida** niños con acondroplasia de ≥5 años, estos ensayos clínicos ya están incluidos en la revisión realizada. **Ver figura 2**

Figura 2. Ensayos clínicos incluidos en la RSL



Fuente: Tomado de Murton M, Drane E et al. Burden and Treatment of Achondroplasia: A Systematic Literature Review. Adv Ther 2023;40(4):3639–3680 <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02549-3>.

Adicionalmente se encontraron 18 estudios que informaron sobre la calidad de vida relacionada con la salud-CVRS- mediante las siguientes encuestas: la vida en jóvenes de baja estatura (QoLISSY), el Inventario de Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL), Encuesta de salud de formato breve (SF-36) (11). **Ver anexo 5**

Dentro de los resultados de esta revisión se encontró que vosoritida, la GH y el alargamiento de las extremidades tienen algún beneficio para la altura y la velocidad de crecimiento; sin embargo, los efectos a largo plazo de la GH no están claros y el alargamiento de las extremidades se asocia con un riesgo de complicaciones, y en general, los resultados resaltan que la acondroplasia confiere una carga sustancial en términos de CVRS del paciente, carga para los cuidadores y carga económica para los sistemas de salud y los individuos (11).

Se evaluó la calidad metodológica de la revisión sistemática mediante la herramienta de AMSTAR y el riesgo de sesgo se evaluó con RoBIS, en esta revisión se encontró un juicio de riesgo no claro, dado que existe heterogeneidad de los estudios incluidos y no resulta adecuado generar un metaanálisis. **ver anexo 4**

Evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología fue realizada en el año 2022, por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud-(CONETEC) en Argentina (12) con los siguientes resultados, tanto en evidencia clínica, evidencia económica y políticas de cobertura

- Evidencia clínica

Encontró ocho ensayos clínicos de los cuales en curso se encontraban cuatro en curso y cuatro ensayos clínicos finalizados (NCT01590446, NCT02055157), Savarirayan y cols. 2020 (NCT03197766) (9) y Savarirayan y cols. 2021 (NCT03424018) (8), estos estudios ya se describieron en la síntesis de evidencia que se realizó anteriormente, es decir que no son evidencia nueva. (12)

- Evidencia en calidad de vida relacionada con la salud

El estudio de Savarirayan y cols. 2020(9) evaluó la CVRS concluyó que no hubo diferencias clínicamente significativas en la CVRS entre los grupos de placebo y vosoritida, evaluadas mediante: Cuestionario de calidad de vida pediátrica (PedsQL, por sus siglas del inglés The pediatric quality of life inventory). Cuestionario de calidad de vida para jóvenes de baja estatura (QoLISSY, por sus siglas del inglés Quality of Life in Short Stature Youth) (12). **Ver anexo 5**

Frente a la independencia funcional analizada de los pacientes con acondroplasia que recibieron los tratamientos actuales incluida la cirugía, según lo evaluado por el cuestionario de Medida de Independencia Funcional Pediátrica (WeeFIM, por sus siglas del inglés Pediatric Functional Independence Measure), no se encontró una diferencia significativa (12). **Ver anexo 5**

- Evidencia económica

La empresa BioMarín, informó que la Agencia Francesa para la Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios (ANSM, del francés Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) otorgó en diciembre del 2021 una Autorización Temporal de Utilización de Cohorte (ATU Cohorte) para permitir el acceso al vosoritide bajo un proceso autorizado (acceso a medicamentos aún no aprobados en Francia, cuando se prevén para enfermedades raras sin opciones alternativas, y cuando la relación beneficio/riesgo se presume positiva) y estimó un costo por vial de euros (EUR) 712 y un costo anual por paciente de unos EUR 260.000.(12)

El Informe del Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud de Alemania (IQWiG, del alemán Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) estimó un costo anual de tratamiento de EUR 320.816.57 (12)

El Informe de ETS de Colaci y col del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, estimó el costo anual de tratamiento en unos USD 357.131 (unos ARS 46.248.464 a julio 2022). (12)

Los autores de la evaluación de tecnología realizaron adicionalmente un análisis de impacto presupuestario estimando dos escenarios en los cuales la población final objetivo siguió las autorizaciones de las principales agencias regulatorias (escenario A: 2 a 18 años; escenario B: 5 a 18 años), es decir dos escenarios contemplando el uso de vosoritida. Concluyendo que los resultados para ambos escenarios el impacto presupuestario promedio de los tres años fue superior al umbral de alto impacto establecido (12).

- Evidencia en políticas de cobertura

El informe del Instituto Nacional de Investigaciones en Salud (NIHR, National Institute for Health Research), concluyó que, si se autorizara, el vosoritide ofrecería una opción de terapia para Pacientes con acondroplasia que actualmente no tienen un tratamiento efectivo disponible (12).

El informe de ETS de Colaci y cols. concluyó que el vosoritide, que aun con evidencia de baja calidad, podría aumentar la velocidad de crecimiento, aunque se desconoce si se sostiene en el tiempo, y conlleva mejoras en la sobrevida y/o calidad de vida (12).

En el año 2020, el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE, por sus siglas del inglés National Institute for Health and Care Excellence) postergó la evaluación de vosoritide para el tratamiento de la acondroplasia en niños menores de 18 años. Luego de una actualización de la compañía respecto al vosoritide, el NICE acordó que no era apropiado realizar un informe en ese momento. Se reprogramó para el 2023 (12).

No se menciona en otras políticas de cobertura de los diferentes países latinoamericanos, europeos o americanos que mencionen el vosoritide, dentro de sus políticas de cobertura. Ver figura 3

Figura 3. Políticas de cobertura

País	Financiador o institución	Vosoritide en acondroplasia
Argentina ⁶⁹	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR)	No hace mención
Brasil ⁷⁰	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no Sistema Único de Saúde (CONITEC)	No hace mención
Bolivia ⁷¹	Ministerio de Salud y Deportes	No hace mención
Chile ⁷²	Garantías Explícitas en Salud (GES)	No hace mención
Colombia ⁷³	Ministerio de Salud	No hace mención
Costa Rica ⁷⁴	Ministerio de Salud	No hace mención
Ecuador ⁷⁵	Ministerio de Salud Pública	No hace mención
México ⁷⁶	Secretaría de Salud	No hace mención
Uruguay ⁷⁷	Fondo Nacional de Recursos (FNR)	No hace mención
Australia ⁷⁸	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	No hace mención
Canada ⁷⁹	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	No hace mención
EE.UU ^{80,81}	Centers for Medicare and Medicaid Service (CMS) ⁸⁰	No hace mención
	AETNA ⁸¹	No hace mención
España ⁸²	Ministerio de Sanidad	No hace mención
Francia ⁸³	Haute Autorité de Santé (HAS)	Autorización de acceso temprano (12 meses) en PAC mayor de 5 años con epífisis abierta
Reino Unido ⁶⁷	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Acordó que no es apropiado realizar la evaluación en este momento. Se programó para el 2023
Singapur ⁸³	Ministry of Health	No hace mención

Pacientes con Acondroplasia; PMO: Programa Médico Obligatorio; SUR: Sistema Único de Reintegro

Fuente: Tomado de Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud/Ministerio de Salud CONETEC/MSAL. INFORME DE RESPUESTA RÁPIDA N° 5 Vosoritide para acondroplasia con epífisis abierta.2022 Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec>.

Consenso de expertos

De acuerdo al consenso de expertos revisado(13), de acuerdo al autor del mismo, Savarirayan R, se incluyeron en el grupo desarrollador GDG, expertos clínicos con experiencia en displasia esquelética, en particular acondroplasia, y experiencia con vosoritida en la práctica clínica o ensayos, o participación en el cuidado de individuos tratados con vosoritida. El GDG estuvo compuesto por expertos de Australia, Brasil, Francia, Alemania, Italia, Japón, Noruega, Reino Unido y Estados Unidos. Los expertos incluyeron cinco genetistas clínicos, un cirujano ortopédico, un pediatra, tres endocrinólogos pediátricos, un endocrinólogo y genetista pediátrico, un especialista en medicina de familia, un fisioterapeuta y un asesor genético.

Para garantizar la representación de la perspectiva del paciente, dos representantes de pacientes de España y Estados Unidos completaron el GDG.

Utilizaron la metodología Delphi para el consenso, coincidiendo en las siguientes recomendaciones:

Frente al diagnóstico

- Se debe realizar detección temprana, como la prenatal, siempre que sea posible para permitir el inicio temprano del tratamiento (recomendación moderada, Delphi 88%)
- Siempre que sea posible, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible, dados los nuevos datos sobre el área craneofacial y del foramen magnum (recomendación moderada, Delphi 88%).
- Se debe realizar la confirmación genética del diagnóstico, de acuerdo con los recursos locales y los requisitos de la aseguradora o entidad de reembolso (recomendación fuerte, Delphi 100%).
- De acuerdo con la atención clínica estándar, el médico prescriptor debe conocer cualquier afectación subyacente que pueda afectar el crecimiento, la salud general y el bienestar (recomendación moderada, Delphi 81%).
- Se debe identificar y tratar cualquier complicación de la acondroplasia (recomendación fuerte, Delphi 100%).

Frente al seguimiento

- Los pacientes de 3 a 5 años deben recibir seguimiento rutinario cada 4 a 6 meses, según los recursos disponibles (recomendación moderada, 88%).
- En pacientes de 3 a 5 años, las evaluaciones deben incluir la altura al sentarse y al estar de pie, así como la funcionalidad (por ejemplo, mediante la Medida de Independencia Funcional para Niños) (recomendación moderada, Delphi 87%).
- Idealmente, se debe utilizar el mismo estadiómetro para estandarizar la medición (recomendación fuerte, Delphi 100%).
- Los pacientes mayores de 5 años deben recibir seguimiento rutinario cada 6 meses (recomendación moderada, Delphi 88%).
- En pacientes mayores de 5 años, las evaluaciones deben incluir la Herramienta de Detección de Movilidad y Síntomas Cotidianos (STEMS56) y la Escala de Actividades para Niños (ASK57) (recomendación moderada, Delphi 87%).
- En pacientes mayores de 5 años, si se identifican inquietudes clínicas relacionadas con aspectos psicosociales o de calidad de vida, se debe considerar la evaluación de la calidad de vida (por ejemplo, mediante el Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9)⁵⁸, el Inventario de Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL)⁵⁹ o la Escala de Experiencia Personal de Vida para la Acondroplasia (APLES)⁶⁰) (recomendación moderada, Delphi 88%).

- La medición del estadio de Tanner debe realizarse en todas las citas de seguimiento a partir de una edad adecuada.

Frente a la suspensión del tratamiento

- Cuando la velocidad de crecimiento anual se haya reducido a $<1,5$ cm por año, se debe realizar una radiografía para comprobar el estado de las placas de crecimiento; si están cerradas, se debe suspender el tratamiento con vosoritide (recomendación fuerte, Delphi 94%).
- Durante la pubertad, se debe realizar una radiografía cada 1-2 años para confirmar que las placas de crecimiento permanecen abiertas (recomendación moderada, Delphi 81%).
- Las evaluaciones de la edad ósea deben interpretarse con precaución en pacientes con acondroplasia (recomendación moderada, Delphi 81%).
- El tratamiento puede suspenderse cuando los pacientes alcancen una altura con la que se sientan cómodos, según sus objetivos terapéuticos (recomendación moderada, Delphi 81%).
- El tratamiento puede suspenderse en consulta con el paciente y la familia si no se alcanzan los objetivos terapéuticos deseados, después de mediciones repetidas o si se observa una disminución del rendimiento funcional o un aumento del dolor que no se pueda explicar mediante la investigación de otras afecciones subyacentes (recomendación moderada, Delphi 81%).
- El tratamiento con vosoritida puede suspenderse si el paciente no tolera las inyecciones (recomendación fuerte, Delphi 100%).

Debilidades del consenso

El requisito de que la mayoría del GDG tenga experiencia en el tratamiento dirigido de la acondroplasia en la práctica clínica o en ensayos clínicos con vosoritida implicó que su distribución geográfica no fuera totalmente representativa.

No se realizó una revisión sistemática de la literatura para fundamentar estas directrices de tratamiento debido a la disponibilidad de varias revisiones publicadas en los últimos cinco años sobre la acondroplasia.

la evidencia publicada disponible para respaldar las recomendaciones individuales es limitada. Se necesitarían datos a largo plazo en pacientes con acondroplasia tratados con vosoritida, obtenidos a través de estudios en curso, para fundamentar mejor las recomendaciones formulada

6. Conclusiones

De acuerdo a la evidencia clínica encontrada se puede realizar las siguientes conclusiones:

Los resultados de los ensayos clínicos respaldan una dosis recomendada de vosoritida 15 µg/kg para administración subcutánea una vez al día en pacientes con acondroplasia de ≥ 5 años cuyas epífisis no están cerradas.

Hay evidencia con bajo riesgo de sesgo que vosoritida aumenta la velocidad de crecimiento anualizada (1,57 cm/año más alto).

Hay evidencia con bajo riesgo de sesgo que vosoritida aumenta la puntuación Z a 52 semanas de seguimiento (cambio medio de mínimos cuadrados 0.28 más alto), aunque se desconoce si se sostiene en el tiempo.

No hay diferencias en la proporción de segmentos corporales superiores e inferiores entre el inicio y el final de seguimiento, para vosoritide frente a placebo en personas de 5 a 18 años de edad con acondroplasia y epífisis abierta.

No existe certeza en la evidencia encontrada sobre el efecto a largo plazo del uso de vosoritida y su efecto en altura adulta final ni los daños de la terapia a largo plazo

Existe baja evidencia de la seguridad y efectividad con el seguimiento a dos años, y el estudio con mayor seguimiento fue a 3.5 años.

No hubo diferencias clínicamente significativas en la calidad de vida relacionada con la salud, ni tampoco en la independencia funcional para vosoritide frente a placebo en personas de 5 a 18 años de edad con acondroplasia y epífisis abierta.

7. Consideraciones adicionales

De acuerdo a la evidencia recuperada en la evaluación de tecnología realizada por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud-(CONETEC) (12)

No se recuperó evidencia o estudios que evaluaran directamente el uso de vosoritida con la tasa de complicaciones graves como: estrechez de la unión cérico-medular; macrocefalia/hidrocefalia; estenosis del canal vertebral; obstrucción de la vía aérea superior; deformidades óseas; malformación de Arnold-Chiari; microftalmos.

De acuerdo a la revisión sistemática encontrada (11), el uso de vosoritida, se encuentra como una de las opciones terapéuticas, al igual que la hormona de crecimiento o el alargamiento de las extremidades, estas pueden tener algún beneficio para la altura y la velocidad de crecimiento; sin embargo, los efectos a largo plazo de la hormona de crecimiento no están claros y el alargamiento de las extremidades se asocia con un riesgo de complicaciones (11).

8. Recomendaciones

Se recomienda que los pacientes con Acondroplasia, sean valorados en una junta médica multidisciplinaria, de acuerdo al Manual metodológico para la conformación de juntas médicas en el manejo de enfermedades huérfanas (EPS sanitas.2024), con el fin de garantizar su manejo integral teniendo en cuenta la mejor evidencia disponible.

Se recomienda que todos los casos clínicos sean presentados y evaluados en el marco de una Junta Médica interdisciplinaria, conforme a los lineamientos establecidos en el Manual Metodológico vigente. Esta instancia deberá garantizar una evaluación integral, sistemática y centrada en la persona, sustentada en una historia clínica completa, rigurosa y actualizada, que incorpore de manera explícita las necesidades multidimensionales del paciente y su familia —biológicas, psicológicas, funcionales, sociales y contextuales.

Se recomienda la detección temprana, como la prenatal, siempre que sea posible para permitir el inicio temprano del tratamiento.

Se recomienda que la frecuencia y la naturaleza del seguimiento continuo debe adaptarse según la edad del paciente, los pacientes de 0 a 2 años deben recibir seguimiento cada 3 meses y deben incluir evaluación de longitud, peso, perímetro cefálico y evaluación neurológica y del desarrollo. Los pacientes de 3 a 5 años deben recibir seguimiento rutinario cada 4 a 6 meses, según los recursos disponibles e incluir la evaluación de la altura al sentarse y al estar de pie, así como la funcionalidad

No se recomienda el uso prolongado de vosoritida o por lo menos hasta que haya nueva evidencia reportada con tamaños de muestra mayores y más años de seguimiento.

9. Bibliografía

1. Hoover-Fong JE, Alade AY, Hashmi SS, et al. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort study of achondroplasia in the United States. *Genet Med*. 2021;23(8):1498-1505. doi:10.1038/s41436-021-01165-2
2. Savarirayan R, Baratela W, Butt T, et al. Literature review and expert opinion on the impact of achondroplasia on medical complications and health-related quality of life and expectations for long-term impact of vosoritide: a modified Delphi study. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1). doi:10.1186/S13023-022-02372-Z
3. Di Rocco F, Biosse Duplan M, Heuzé Y, et al. FGFR3 mutation causes abnormal membranous ossification in achondroplasia. *Hum Mol Genet*. 2014;23(11):2914-2925. doi:10.1093/hmg/ddu004

4. European Medicine Agency (EMA) Authorisation Voxzogo® (Vosoritide). [Internet]. Fecha consulta: 20/03/23. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voxzogo>.
5. Food and Drug Administration (FDA). FDA Approves First Drug to Improve Growth in Children with Most Common Form of Dwarfism. [Internet]. Fecha de consulta: 20/03/24. Disponible en <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-improve-growth-children-most-common-form-dwarfism>.
6. Savarirayan R, Wilcox R, et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3-59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*.2024, 8(1):40-50. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00265-1.
7. Ming Liang Chan, Yulan Q, et al. Pharmacokinetics and Exposure-Response of Vosoritide in Children with Achondroplasia. *Clinical Pharmacokinetics* .2022; 61(3):263-280 <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01059-1>.
8. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med*. 2021;23(12):2443-2447. doi:10.1038/s41436-021-01287-7.
9. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;396(10252):684-692. doi:10.1016/S0140-6736(20)31541-5
10. Hoover J, Ravi Savarirayan R, et al. Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia for up to 3.5 years: Update from phase 3 extension study. *Genet Med*.2023. 3(1):100223. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gimo.2023.100222>
11. Murton M, Drane E et al. Burden and Treatment of Achondroplasia: A Systematic Literature Review. *Adv Ther* 2023;40(4):3639-3680 <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02549-3>.
12. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud/Ministerio de Salud CONETEC/MSAL. INFORME DE RESPUESTA RÁPIDA N° 5 Vosoritide para acondroplasia con epífisis abierta.2022 Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec>.
13. Savarirayan R. International consensus guidelines on the implementation and monitoring of vosoritide therapy in individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2025 ;21(5):314-324

4. Anexos

Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda

Revisión en Pubmed

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	PubMed
Fecha de búsqueda	29/04/2024
Rango de fecha de búsqueda	Últimos cinco años
Restricciones de lenguaje	Inglés, español
Otros límites	Meta-Analysis, Systematic Review, clinical trial
Estrategia de búsqueda	
Referencias identificadas	62
Referencias seleccionadas en texto completo	0

Fuente: Elaboración propia

Revisión en LILACS

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	LILACS
Fecha de búsqueda	18/03/2024
Rango de fecha de búsqueda	Últimos cinco años
Restricciones de lenguaje	Inglés, español
Otros límites	Meta-Analysis, Systematic Review, clinical trial
Estrategia de búsqueda	vosoritida AND acondroplasia
Referencias identificadas	24

Fuente: Elaboración propia

Revisión en Epistemonikos

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	18/03/2024
Rango de fecha de búsqueda	Últimos cinco años
Restricciones de lenguaje	Inglés, español
Otros límites	Meta-Analysis, Systematic Review
Estrategia de búsqueda	Vosoritide
Referencias identificadas	12

Fuente: Elaboración propia

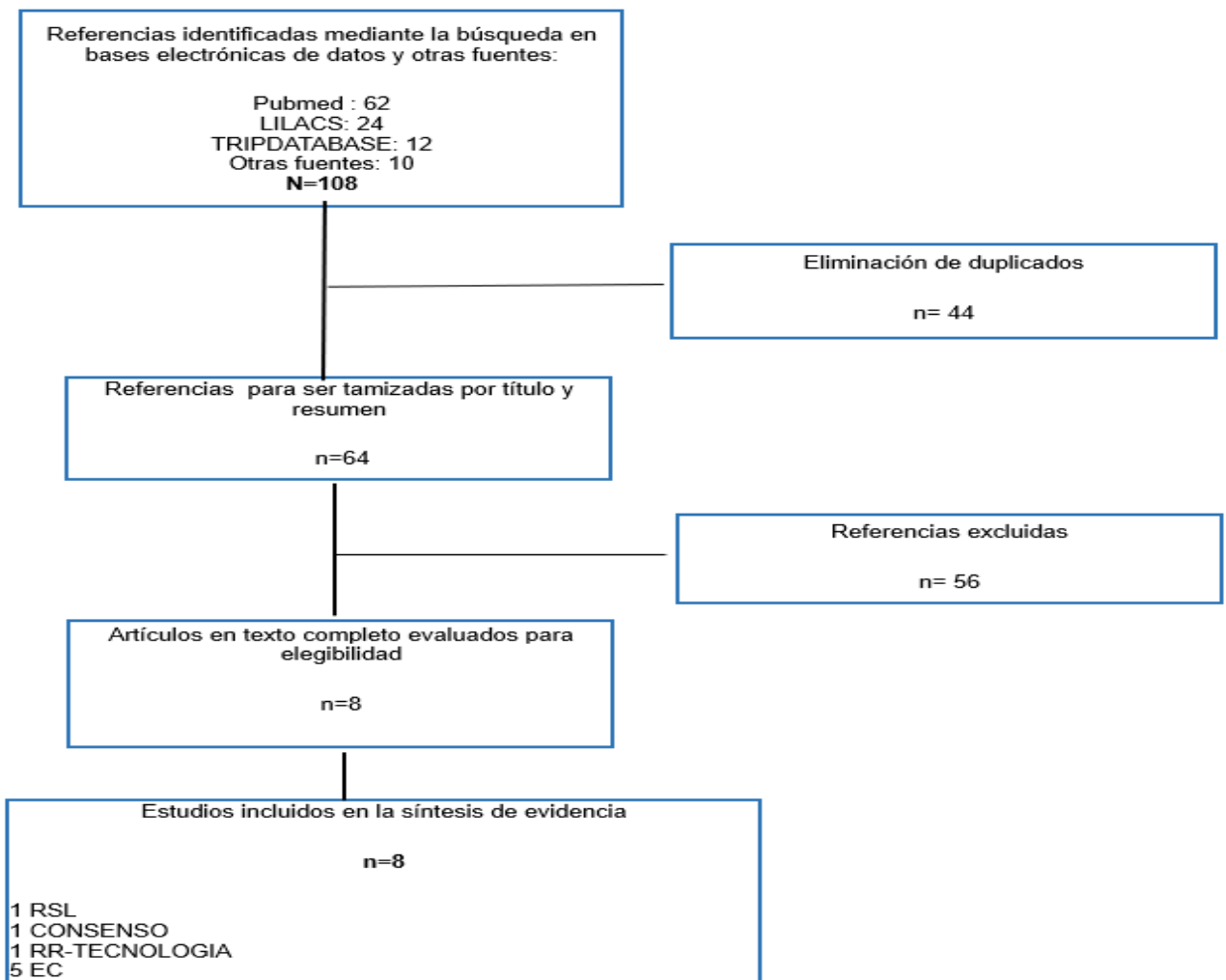
Revisión en Otras fuentes

Tipo de búsqueda	Manual
Base de datos	Google

Fecha de búsqueda	20/03/2024
búsqueda	Vosoritida
Referencias identificadas	09

Fuente: Elaboración propia

Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.



Fuente: Elaboración propia

Anexo 3. Resultados de riesgo de sesgo por Rob2

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1a	D1b	D2	D3	D4	D5	Overall
avi Savarirayan,2024	vosoritide	placebo	el cambio en la puntuación		+	+	+	+	+	+	
han ML; Qi Y	vosoritide	placebo	cambios en la velocidad		+	+	+	+	+	-	+
avarirayan R,2020	vosoritide	placebo	velocidad media de crecimiento		+	+	+	+	+	+	
avarirayan,2019	vosoritide	placebo	velocidad de crecimiento		+	+	+	+	+	+	

Fuente: Elaboración propia

Anexo 4. Resultados de riesgo de sesgo de la RSL con RoBIS

Fuente: Elaboración propia Fuente: Elaboración propia

Riesgo de sesgos en la revisión	
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:	
A. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?	Sí
B. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?	Sí
C. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?	No
Riesgo de sesgos en la revisión	No claro
Justificación para el riesgo:	hay variabilidad de los resultados por los diferentes tipos de estudios, que no permitiría un metanálisis, la mayoría de resultados son descriptivos

Fuente: Elaboración propia

Anexo 5. Cuestionarios y escalas usadas en los estudios

Los cuestionarios para evaluar calidad de vida relacionada con la salud fueron los siguientes:

- El Cuestionario de Evaluación de la Salud Infantil (CHAQ, por sus siglas del inglés Childhood Health Assessment Questionnaire) (12)
- la Calidad de Vida en Jóvenes de Baja Estatura (QoLISSY-Brief, por sus siglas del inglés Quality of Life in Short Stature Youth)(12)

y las escalas usadas:

- (PedsQL, por sus siglas del inglés The pediatric quality of life inventory).(12)

Característica de PedsQL ²¹	
Padre/cuidador reportado	Padres Apoderados-Informe Niños de 5 a 7 años
Versión	Padres Apoderados-Reporte Niños de 8 a 12 años Padres Apoderados- Reporte Adolescentes de 13 a 18 años
Versiones autoinformadas	Autoinforme del niño de 8 a 12 años Autoinforme de adolescentes de 13 a 18 años
Escala de puntuación ^a	<ul style="list-style-type: none"> • 0 (nunca un problema) • 1 (casi nunca un problema) • 2 (a veces un problema) • 3 (a menudo un problema) • 4 (casi siempre un problema)
Interpretación de las puntuaciones	Las puntuaciones se transforman linealmente en una puntuación estándar en una escala de 0 a 100: puntuación mínima = 0 (peor CdV), puntuación máxima = 100 (mejor CdV)
Escalas/Dominios	<ul style="list-style-type: none"> • Físico (8 ítems, puntaje mínimo = 0, puntaje máximo = 800) • Emocional (5 ítems, puntaje mínimo = 0, puntaje máximo = 500) • Social (5 ítems, puntaje mínimo = 0, puntaje máximo = 500) • Escolar (5 ítems, puntaje mínimo = 0, puntaje máximo = 500)

- Quality of Life in Short Stature Youth (QoLSSY) (12)

Características QoLISSY ⁴⁶		
Versión reportada por padres/cuidadores		QoLISSY versión para padres para baja estatura (4-18)
Versión autoinformada		QoLISSY versión infantil (paciente reportado ≥ 8 años) [¥]
Escala de puntuación	Elemento positivo/pregunta1 (en absoluto/nunca)	Ítem negativo/pregunta 5 (en absoluto/nunca)
	2 (muy/muy a menudo)	4 (muy/muy a menudo)
	3 (moderadamente/con bastante frecuencia)	3 (moderadamente/con bastante frecuencia)
	4 (ligeramente/raramente)	2 (ligeramente/raramente)
	5 (extremadamente/siempre)	1 (extremadamente/siempre)
Dominios	<ul style="list-style-type: none"> • Creencia (4 ítems) • Físico (6 ítems) • Social (8 ítems) • Emocional (8 ítems) • Afrontamiento (10 ítems) • Futuro (5 ítems) a • Efectos en los padres (10 ítems) 	
Interpretación de las puntuaciones	Las puntuaciones brutas individuales se suman para determinar la puntuación total del dominio sin procesar. Las puntuaciones totales del dominio se transforman en puntuaciones estándar en una escala de 0 a 100: puntuación mínima = 0 (peor CdV), puntuación máxima = 100 (mejor CdV)	

- Pediatric Functional Independence Measure (WeeFIM) (12)

Características WeeFIM ⁴⁷		
Puntuación escala		El rendimiento se asigna a uno de los siete niveles que representan la función de independencia completa y modificada (niveles 7 y 6) sin una persona que ayude a modificar y completar la dependencia (niveles 5 a 1) con una persona que ayuda.
Dominios	<ul style="list-style-type: none"> • Puntuación de autocuidado • Puntuación de movilidad • Puntuación de cognición a • Calificación total de WeeFIM 	
		<ul style="list-style-type: none"> • Puntuación mínima = 8 (peor), puntuación máxima = 56 (mejor) • Puntuación mínima = 5 (peor), puntuación máxima = 35 (mejor) • Puntuación mínima = 5 (peor), puntuación máxima = 35 (mejor) • Mín . = 18 (peor), máx. = 126 (mejor)