

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
PT 120-2023/V1/21032023**

## **Informe de Posicionamiento Terapéutico de Vosoritida (Voxzogo®) en acondroplasia**

**Fecha de publicación: 21/03/2023**

### **INTRODUCCIÓN**

La acondroplasia es la displasia esquelética más frecuente que se asocia con talla baja disarmónica. Se estima una incidencia de 1/10.000-1/30.000 recién nacidos vivos, sin diferencias por etnia o sexo, con una prevalencia global estimada de unas 360.000 personas afectas, por lo que se considera una enfermedad rara (1). En España esta incidencia se sitúa en 0,25/10.000 nacimientos (14 casos nuevos anuales) (2). La prevalencia mundial es 4,73/100.000, siendo en Europa 3,62/100.000 (3).

Está causada por mutaciones en heterocigosis en el gen receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 3 (FGFR3) (cr 4p16.3), gen represor del crecimiento sujeto a osificación endocondral. Al ser mutaciones condicionantes de ganancia de función, el crecimiento se regula de manera negativa. El 99% de los casos presenta la variante patogénica c.1138G>A y un 1% la variante c.1138G>C. Estas alteraciones siguen una herencia autosómica dominante con penetrancia del 100%. En el 80% de casos la variante se presenta “de novo”, es decir, con progenitores no afectados. La expresión prenatal en forma de acortamiento de huesos largos, frente abombada, perfil facial plano, etc., se detecta en el tercer trimestre, lo que conlleva un diagnóstico tardío (4).

Las principales repercusiones clínicas de la acondroplasia se relacionan con la represión del crecimiento en huesos con osificación endocondral: huesos largos y esqueleto axial. Al ser una displasia metafisaria, la repercusión sobre el crecimiento es notable, con talla baja disarmónica de predominio rizomélico (talla media adulta en varones 131±5,6 cm, en mujeres 124±5,9 cm), presentando un fenotipo característico con macrocefalia, frente abombada, hipoplasia medio facial y mano en tridente. Otras manifestaciones derivadas de la alteración en la osificación serían la estenosis del agujero magno con riesgo de hidrocefalia y muerte súbita en los primeros años de la vida (riesgo aproximado 7,5% en el primer año) debido a apneas de origen central, a las que se pueden sumar un componente obstructivo (apneas mixtas) debido a una hipertrofia adenoideo-amigdalares relativa en el contexto de su hipoplasia mediofacial. Todo ello condiciona riesgo de otitis, pérdida de audición y retraso del lenguaje en la infancia temprana. Además, presentan un riesgo anestésico elevado para las intervenciones quirúrgicas requeridas (drenajes transtimpánicos, amigdalectomía, neuroquirúrgicas). Por otro lado, a nivel axial, los pacientes

sufren de cifosis y escoliosis. La cifosis se torna en hiperlordosis lumbar con la deambulación, y la estenosis espinal, evolutivamente, puede implicar claudicación en extremidades inferiores y limitación en actividades básicas de vida diaria en etapa adulta. Las deformidades en forma de genu varo son frecuentes (40-70%), precisando diferentes correcciones quirúrgicas y riesgo de desalineación. Por otro lado, la tendencia al sobrepeso-obesidad abdominal que presentan estos pacientes agravan las complicaciones musculoesqueléticas (4,5).

La inteligencia es normal. La esperanza de vida se ve reducida (aproximadamente en unos 10 años) debido a la mortalidad cardiovascular y a las complicaciones neurológicas. Los niños y adultos con acondroplasia experimentan una menor calidad de vida a nivel físico, emocional y social. La independencia y la calidad de vida se pueden deteriorar a partir de la cuarta década de la vida. Hasta un 70% de los pacientes presentarán lumbalgia crónica/neuropatía compresiva espinal con diversos grados de discapacidad. Hasta casi un 50-60% de los pacientes con acondroplasia presentan problemas de autoestima-ansiedad debido a la desadaptación social y dependencia (6).

Clásicamente, las opciones terapéuticas en la acondroplasia han sido quirúrgicas, en forma de tratamiento sintomático de las morbilidades subyacentes: válvulas de derivación ventrículo-peritoneales (VDVP), cirugía de estenosis del agujero magno, osteotomías correctivas de genu varo, elongaciones de miembros inferiores y superiores, etc. Se trata de terapias paliativas, con idea de mejorar la funcionalidad en vida diaria (elongaciones de miembros, alineaciones), corregir riesgo vital (craneotomía descompresiva occipital, adeno-amigdalectomías), mejoría a nivel neurológico (VDVP) o infeccioso (tubos de derivación transtimpánicos), etc.; en ningún caso con idea curativa sobre las bases etiopatogénicas de la enfermedad.

La hormona del crecimiento se ha utilizado en varios estudios diferentes en sujetos con acondroplasia para mejorar su altura. Si bien existe cierta evidencia de que el crecimiento puede acelerarse a corto plazo (12 a 24 meses) con este fármaco, el beneficio del tratamiento a largo plazo es mínimo. Además, la hormona de crecimiento no está aprobada en la UE para tratar la acondroplasia (7).

Actualmente existen diferentes ensayos en curso estudiando el efecto sobre diversas dianas terapéuticas a nivel de FGFR3, bien bloqueando su activación, inhibiendo su señalización intracelular o aumentando su intercambio (8).

Los estudios más avanzados se centran sobre los análogos del péptido natriurético tipo C (vosoritida y TransCon CNP), que cuando se unen a su receptor específico –NPR-B– inhiben la vía MAPK, activada por la variante patogénica del gen FGFR3 en la acondroplasia, contrarrestando su efecto represivo y favoreciendo así el crecimiento. Otras moléculas como recifercept (FGFR3 soluble) o infigratinib (inhibidor selectivo de tirosin quinasa/FGFR3), actúan como inhibidores competitivos, o bien, directos, sobre el FGFR3 deletéreo (9). A excepción de vosoritida, todos los estudios se encuentran en fase 2 de investigación.

### **VOSORITIDA (VOXZOGO®) (10)**

Vosoritida (Voxzogo®) es un medicamento huérfano indicado en pacientes con acondroplasia confirmada genéticamente de 2 o más años de edad, con fisis abiertas y potencial de crecimiento.

La dosis habitual es 15 mcg/Kg de peso, administrado una vez al día por vía subcutánea. La farmacocinética de vosoritida fue similar por grupos etarios. Por motivos prácticos y por cambios en relación a la farmacocinética del fármaco en función del peso, se recomienda el empleo de las dosis establecidas en la tabla 1. Esto es debido a que el aclaramiento aparente y el volumen de distribución de vosoritida aumentaron con el incremento del peso corporal. Así se recomienda utilizar dosis superiores en pacientes entre 10-16 Kg de peso corporal, e inferiores (en > 44 Kg) para corregir a la “dosis estándar” de 15 mcg/Kg y favorecer un nivel de exposición similar en todos los intervalos de peso.

Se debe administrar en un plazo de 3 horas tras la reconstitución de la disolución. Los pacientes han de estar debidamente hidratados en el momento de recibir la medicación, recomendándose ingesta de tentempié o un vaso de líquido (agua, leche, zumo, etc.) aproximadamente 30 minutos previos a su administración. Esto es para reducir los signos y síntomas de una posible disminución de la presión arterial (mareo, fatiga o náuseas).

La monitorización del crecimiento se realizará por endocrinólogos pediatras con los parámetros habituales y revisiones auxológicas cada 3-6 meses, con ajustes de dosis al peso del paciente. El tratamiento se debe interrumpir si se confirma que el paciente ya no tiene potencial de crecimiento, como indica una velocidad de crecimiento de < 1,5 cm/año y el cierre de la fisis.

#### **Farmacología**

Vosoritida es un péptido natriurético de tipo C (CNP) humano recombinante modificado: incluye los 37 aminoácidos terminales C de la secuencia CNP53 humana más 2 aminoácidos (Pro Gly) para conferir resistencia a su degradación por la endopeptidasa neutra, y aumentar su semivida respecto del CNP endógeno.

En los pacientes con acondroplasia existe un crecimiento óseo endocondral regulado de forma negativa debido a una mutación de ganancia de función en el FGFR3. La unión de vosoritida, análogo de CNP, a su receptor NPR-B (receptor de péptido natriurético de tipo B) antagoniza la señalización del FGFR3 al inhibir ERK1/2 (quinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2) a nivel de RAF-1 (serina/treonina proteína quinasa) en la vía MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógenos). Por tanto, vosoritida, como los CNP, actúa como un regulador positivo del crecimiento óseo endocondral, promoviendo la proliferación y diferenciación de los condrocitos (8).

#### **Eficacia (11)**

La eficacia de vosoritida en el tratamiento de pacientes entre 5 y 18 años con acondroplasia confirmada genéticamente se ha demostrado en los estudios 111-301 (pivotal) y estudios 111-302 y 111-202/205 (soporte). En niños menores de 5 años se dispone del estudio pivotal 111-206 y del 111-208 de extensión –en curso–.

Con el fin de optimizar la caracterización de la enfermedad de la población no tratada al inicio del estudio y para realizar comparaciones adicionales del resultado a largo plazo, se realizó un estudio observacional (111-901) y se recogieron datos de otros estudios sobre la historia natural de la enfermedad. Todos los pacientes del programa clínico se incluyeron inicialmente en el estudio observacional de crecimiento basal (111-901) al menos durante 6 meses hasta que pudieran ser reclutados para uno de los tres estudios (y sus correspondientes ensayos de extensión).

#### *Estudio pivotal 111-301 (5-18 años) (12).*

El estudio fase III (111-301, NCT03197766, 2015-003836-11), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo evalúa el efecto de vosoritida sobre la velocidad de crecimiento anualizada (VCA) en niños entre 5 y 18 años deambulantes y capaces de ponerse de pie sin ayuda, con acondroplasia confirmada genéticamente. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir vosoritida subcutáneo 15 mcg/kg una vez al día o placebo. La aleatorización se estratificó por el sexo y el estadio puberal de Tanner (1 vs. > 1). Antes de la aleatorización, todos los pacientes se incluyeron en un estudio observacional prospectivo, multicéntrico (estudio 111-901) durante al menos 6 meses para valoración de los parámetros de crecimiento antes del tratamiento con vosoritida (utilizados como datos de referencia), tal como se ha comentado previamente.

Se excluyeron los pacientes con hipocondroplasia o talla baja por causa diferente a la acondroplasia, aquellos con fisis cerradas, con cirugías óseas programadas o en los 18 meses previos, apnea del sueño severa no tratada, condiciones médicas con impacto sobre el crecimiento (hipo o hipertiroidismo, diabetes mellitus insulino dependiente, enfermedad inflamatoria autoinmune, anemia crónica, insuficiencia renal, definida como creatinina sérica > 2 mg/dL), presión sistólica basal <70

mm Hg o hipotensión recurrente, arritmias, VCA < 1,5 cm/año o cierre epifisario. Asimismo, fueron motivos de exclusión: el déficit documentado de vitamina D; el uso de cualquier otro agente en investigación antes de completar el estudio o en los 6 meses anteriores a la visita de selección; la terapia crónica con antihipertensivos; o el tratamiento con hormona de crecimiento, con factor de crecimiento similar a la insulina 1 o con esteroides anabólicos, en los 6 meses previos o en cualquier momento con una duración superior a los 6 meses.

El objetivo principal del estudio fue investigar el cambio en la VCA a las 52 semanas, y como objetivos secundarios, cambios en la puntuación Z de altura y en la proporcionalidad segmento superior-inferior (SS/SI). Además, fueron objetivos secundarios la evaluación de la calidad de vida (medida por los cuestionarios Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) y Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)), la independencia funcional (según la Functional Independence Measure for Children (WeeFIM) informada por el médico, la seguridad, la tolerancia, la farmacocinética, el efecto en marcadores óseos (colágeno X) y la inmunogenicidad.

Tras las 52 semanas del estudio, los pacientes podían continuar en el estudio de extensión 111-302 (NCT03424018) aún en curso hasta talla final.

Se calculó un tamaño muestral de 55 pacientes en cada grupo para detectar una diferencia intergrupar de 1,75 cm/año en la VCA, desde el momento basal hasta la semana 52, con una potencia estadística del 90%. La puntuación Z de altura y la proporcionalidad SS/SI fueron criterios de valoración secundarios clave para los que se controló el error de tipo I, lo que permitió realizar pruebas de confirmación.

Se incluyeron 60 pacientes en el grupo de vosoritida (edad media 8,35±2,43 años) y 61 pacientes en el grupo placebo (edad media 9,06±2,47 años). Las características basales demográficas y de crecimiento de los pacientes estuvieron, en general, bien balanceadas entre los grupos de tratamiento. Habría que destacar que la proporción de pacientes entre 5 y 8 años fue del 51,7% en el grupo de vosoritida frente a 39% en el grupo placebo; y entre 8 y 11 años, 28% en el grupo vosoritida frente a 39% en el grupo placebo. El 79% de los pacientes incluidos en el estudio se encontraban en etapa prepuberal (estadio I Tanner). La VCA basal media fue 4,26 (SD: 1,53) en el grupo vosoritida frente a 4,06 (SD: 1,20) en el grupo placebo. Tras 52 semanas de tratamiento, 2 pacientes del grupo de vosoritida no completaron el estudio (uno de ellos por efectos adversos [ansiedad por las inyecciones] y otro a petición del sujeto [experimentaba dolor durante las inyecciones]). Ninguno en el grupo de placebo discontinuó el tratamiento.

Los resultados por intención de tratar (ITT) mostraron un incremento en la VCA de 1,57 cm/año (IC95%: 1,22 a 1,93; p<0,0001) y +0,28 SDS (*standard deviation score*) puntuación Z de altura (IC95%: 0,17 a 0,39; p<0,0001) a favor de vosoritida en la semana 52 (ver tabla 2). El

beneficio fue consistente en todos los subgrupos predefinidos analizados: sexo, grupo de edades ( $\geq 5$  y < 8 vs  $\geq 8$  y < 11 vs  $\geq 11$  y < 15 años), estadio de Tanner, puntuación Z de altura inicial y VCA basal. No hubo diferencias en la proporcionalidad segmento superior-inferior, densidad mineral ósea ni en la maduración de la edad ósea entre pacientes tratados frente a placebo. Tampoco se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en la evaluación de la calidad de vida ni en la valoración funcional.

#### Estudio de extensión 111-302 (5-18 años) (13).

El estudio de extensión abierto 111-302 (NCT03424018, EudraCT number: 2017-002404-28), continuación del fase III, evaluó la eficacia y seguridad de vosoritida a largo plazo en los 119 pacientes que completaron el estudio 111-301. Todos los pacientes recibieron vosoritida 15 mcg/kg/día hasta alcanzar la talla adulta o hasta un mínimo de 5 años. Este estudio estaba en desarrollo durante el proceso de aprobación por la agencia reguladora de medicamentos europea (EMA), por lo que, en el momento del análisis (noviembre 2020) continúan en el estudio 117 pacientes (n=56 grupo vosoritida/vosoritida que han recibido al menos 2 años de tratamiento; n=61 grupo placebo/vosoritida con al menos 1 año de tratamiento con vosoritida). Catorce sujetos completaron 130 semanas (2,5 años) en tratamiento con vosoritida, con dos sujetos alcanzando 156 semanas (3 años) y un sujeto alcanzando 182 semanas (3,5 años). En el grupo vosoritida/vosoritida se mantuvo la mejora en la VCA durante el segundo año de tratamiento (5,64 cm/año el segundo año frente a 5,67 cm/año el primero) y la puntuación Z de altura siguió mejorando (+0,45 SDS el 2º año frente a +0,24 SDS el 1º). En los pacientes no tratados previamente con vosoritida se observaron cambios en el crecimiento similares a los observados en el grupo de vosoritida en el estudio 111-301.

#### Estudio fase 2 111-202 y extensión 111-205 (5-14 años) (14).

En el estudio abierto fase 2, de búsqueda de dosis (111-202, NCT02055157, NCT02055157) se incluyeron 34 pacientes con edades comprendidas entre 5 y 14 años (media 7,6 ± 1,7 años). Se evaluó como objetivo principal el perfil de seguridad - eventos secundarios de vosoritida, y como objetivos secundarios, su efecto sobre la velocidad de crecimiento y proporcionalidad corporal. También fueron analizados el perfil farmacocinético y biomarcadores de actividad (GMPc, colágeno X). Cada paciente fue su propio control (datos comparados sobre estudio 111-901). Quedaron excluidos los pacientes con patología cardiovascular significativa o bajo tratamientos hipotensivos. Se estudiaron 4 cohortes secuenciales, con al menos 8 pacientes en cada una, con dosis: 2,5 mcg/Kg - 7,5 mcg/Kg - 15 mcg/Kg - 30 mcg/Kg). La duración fue de 6 meses, con una extensión de tratamiento opcional de 18 meses.

Los cambios en la VCA fueron dependientes de la dosis y alcanzaron una meseta con 15 mcg/kg. Se objetivó un incremento en la velocidad de crecimiento con una

diferencia +1,46 cm/año (IC95%: -0,15 a +3,07) para la cohorte 15 mcg/Kg, y +1,1 cm/año (IC95% -0,27 a 2,48) para la cohorte 30 mcg/Kg, siendo similares entre sí tanto en parámetros clínicos como en los biomarcadores de actividad, por lo que se consideró la dosis de 15 mcg/Kg como dosis eficaz para estudios posteriores. No existió adelanto óseo ni evidencia en mejoría de la desproporción en el crecimiento esquelético.

En su estudio de extensión abierto (111-205, NCT02724228) se evaluó la seguridad y eficacia a largo plazo del tratamiento con vosoritida en niños con acondroplasia que hubiesen completado el estudio 111-202 de escalada de dosis. Los pacientes que completaron 2 años de tratamiento se incluyeron en la fase de extensión (15 y 30 mcg/Kg/día) hasta alcanzar la talla final o un mínimo de 5 años. La ganancia de altura después de 5 años de tratamiento con 15 mcg/kg/día se comparó con controles históricos de la misma edad y sexo. Este análisis comparativo transversal de 5 años ajustado en función de las diferencias de altura al inicio del estudio demostró que hubo una diferencia media estadísticamente significativa en la altura a favor de vosoritida (9,08 [IC95% 5,77; 12,38] cm;  $p = 0,0002$ ) en comparación con los pacientes con acondroplasia no tratados.

#### Estudio fase 2 111-206 y extensión 111-208 (0-5 años) (14).

En este estudio fase 2 (111-206, NCT03583697) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo se están evaluando la seguridad y la eficacia medida como cambio en la puntuación Z de altura de vosoritida en niños entre 0 y 5 años con acondroplasia confirmada genéticamente, a las 52 semanas de tratamiento. Otras variables secundarias, cuyos resultados se conocerán cuando finalice el estudio, son el cambio desde el inicio en la VCA a lo largo de las 52 semanas del estudio, la funcionalidad de la cadera, el dolor en la cadera, el muslo o la rodilla, cambios en la forma de andar, la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), el estado de desarrollo y la independencia funcional.

No se realizaron cálculos formales del tamaño de la muestra. Se planeó la participación de aproximadamente 70 sujetos de 0 a <60 meses de edad al ingresar al estudio, y se consideró apropiado para evaluar la eficacia y seguridad de vosoritida en la población objetivo. En el momento del corte de datos, se habían incluido 44 pacientes.

Los pacientes se incluyeron en 3 cohortes de edad [cohorte 1:  $\geq 24$  a < 60 meses ( $n \geq 30$ ), cohorte 2:  $\geq 6$  a < 24 meses ( $n \geq 20$ ), cohorte 3: 0 a < 6 meses ( $n \geq 20$ )] empezando por el grupo de mayor edad. Los sujetos de las cohortes 1 y 2 deben tener al menos un período de evaluación del crecimiento previo al tratamiento de 6 meses en el estudio 111-901 inmediatamente antes de la selección, y tener una medición documentada de altura/longitud corporal un mínimo de 6 meses antes de la visita de selección para el 111-206. Los sujetos de la cohorte 3 deben tener un mínimo de 3 meses de observación antes del tratamiento. Los sujetos centinela recibieron vosoritida de forma abierta

y los sujetos subsiguientes se aleatorizaron centralmente con estratificación utilizando una tecnología de respuesta interactiva en una proporción de 1:1 a recibir placebo o vosoritida. En la fase de extensión (estudio 111-208, NCT03989947) los pacientes recibirán vosoritida hasta alcanzar la talla final.

Este estudio está en curso, por lo que en el momento del análisis (marzo 2021) solo 4 pacientes de la cohorte 1 habían finalizado las 52 semanas de tratamiento. En esta fecha de corte, los sujetos de la Cohorte 1 (N=4) recibieron vosoritida durante una mediana de 978 días (rango: 921 a 1012 días) y en la Cohorte 2 (N=4) durante una mediana de 733,5 días (rango: 706 a 741 días). Todos los sujetos centinela de la cohorte 1 tuvieron un seguimiento del tratamiento durante al menos 130 semanas en los dos estudios 111-206/208 y en la cohorte 2 hasta la semana 104. La última fecha de corte estaba prevista para marzo de 2022.

#### *Limitaciones, validez y utilidad práctica.*

La variable principal de eficacia: VCA es una variable intermedia aceptada en la aprobación de otros fármacos estimulantes del crecimiento. Respecto a las variables secundarias, la puntuación Z de altura se analiza para demostrar la solidez de la variable principal y, la proporcionalidad segmento superior-inferior o la altura de pie, para la valoración de resultados a largo plazo.

La duración del estudio pivotal 111-301 es relativamente corta para evaluar si la mejora del crecimiento se mantiene con un tratamiento más prolongado. Los estudios de soporte con datos a largo plazo fueron abiertos y con controles históricos, lo que dificulta distinguir el efecto de vosoritida del crecimiento natural.

Queda por dilucidar el efecto de vosoritida sobre el estirón puberal o talla adulta, así como su efecto sobre otras manifestaciones de la acondroplasia (desalineaciones, estenosis de agujero magno, calidad de vida, etc.).

En cuanto a la validez externa de estos estudios, los pacientes con patología cardiovascular o con fármacos hipotensores fueron excluidos de los ensayos, por lo que no existe evidencia de eficacia ni de seguridad en esta población. Asimismo, vosoritida no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal o hepática o aquellos con manifestaciones más graves de la enfermedad.

#### *Evaluación por otros organismos.*

La Haute Autorité de Santé (HAS) de Francia, ha autorizado durante 12 meses el acceso anticipado al fármaco para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de al menos 5 años de edad cuyas fisis no estén fusionadas. El Comité de Transparencia considera que vosoritida aporta un cambio sustancial en cuanto a la ganancia de talla anual. Esta autorización está sujeta al cumplimiento de un protocolo de uso terapéutico y de recogida de datos (15). Paralelamente, la HAS evaluó el fármaco en sujetos a partir de 2 años y publicó, en febrero de 2022, un primer informe positivo para la financiación de

vosoritida, donde reconoce a vosoritida como tratamiento en primera línea de pacientes de 2 años de edad y mayores con acondroplasia cuyas fisas no se han cerrado. La HAS también ha reportado un beneficio clínico significativo (SMR Importante) y un valor clínico añadido moderado (ASMR III) (16).

A fecha de elaboración de este IPT no se dispone de los informes de evaluación del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Scottish Medicine Consortium* (SMC) y *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health* (CADTH), ni de la decisión final del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG/GBA).

### Seguridad (11)

Los datos de seguridad a largo plazo se basan en los estudios fase 2 y 3 con un total de 167 pacientes tratados con vosoritida y una exposición media de 13,7 meses; en 96 pacientes (58,5%) la exposición fue superior a 1 año y en 15 (9,1%) superior a 5 años. El 82,3% de los pacientes experimentó al menos un evento adverso (EA) y 9 (5,5%) pacientes un EA grave. La mayoría de los EA notificados fueron leves o moderados. Un total de 3 pacientes (1,8%) suspendieron el tratamiento por un EA [un paciente tratado con 30 mcg/kg (síndrome de Wolff-Parkinson, grado 1) y dos pacientes tratados con 15 mcg/kg por ansiedad relacionada con el procedimiento (grado 1) y elevación de transaminasas (grado 2)].

En el estudio pivotal 111-301 se detectaron EA en un 98,3% de la cohorte tratada frente al 94,4% de la cohorte placebo. La mayoría fueron de tipo leve. Los más comunes fueron la reacción local en el sitio de inyección (73%) y el descenso de la tensión arterial (12%), siendo asintomática salvo en un paciente, en el que se resolvió mediante medidas físicas. Un total de 9 EA graves fueron documentados en 7 pacientes, 4 de ellos en el grupo placebo, con apendicitis grado 3, hipertrofia adenoidea grado 3, disnea grado 2, aumento de presión intracraneal grado 3 y compresión medular espinal grado 3; y tres pacientes bajo tratamiento con vosoritida con influenza grado 3, hipertrofia adenoidea grado 2 y apnea del sueño grado 3. Ninguno fue relacionado por los investigadores con el fármaco. No se observó ningún EA mortal.

Los EA notificados con una diferencia  $\geq 5\%$  en el grupo de vosoritida respecto a placebo y en  $\geq 5$  pacientes en el estudio 111-301 fueron: reacciones en la zona de inyección (73% vs 47,5%), inflamación (38% vs 9,8%), vómitos (27% vs 20%), artralgia (15% vs 6,6%), urticaria (13% vs 3%), hipotensión (11,7% vs 5%), diarrea (10% vs 3%), otalgia (10% vs 5%) e influenza (10% vs 5%). El 12% de los pacientes tratados con vosoritida notificaron acontecimientos transitorios de presión arterial disminuida que se resolvieron sin intervención. La mediana de tiempo hasta el inicio de estos acontecimientos después de la inyección fue de 31 (18 a 120) minutos y su resolución tuvo lugar en un plazo de 31 (5 a 90) minutos. Los acontecimientos notificados se identificaron principalmente

durante periodos de monitorización frecuente de las constantes vitales en las visitas clínicas después de 52 semanas de tratamiento.

Entre los EA frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) se encuentran presíncope, síncope, mareos, fatiga, náuseas, e incremento de fosfatasa alcalina. Los cuatro primeros se consideran EA con relevancia clínica. Sin embargo, no se pudo asociar una causalidad entre estos EA notificados con una reducción de la presión arterial, por lo que se consideran reacciones adversas a vosoritida.

En el estudio 111-202, se detectaron EA en la totalidad de la muestra (100%), en forma de reacciones locales en el sitio de inyección, la mayoría leves y transitorias. Un 46% de los pacientes (16/35) presentó hipotensión, solo en un caso con manifestación clínica, y se resolvió sin necesidad de tratamiento médico. En un 11% (4/35) se observó un EA de tipo grave - no relacionados con el fármaco- como apnea obstructiva grado 3, hipertrofia amigdalal grado 1, quiste tirogloso grado 3, y sirinx grado 3. No hubo eventos letales.

En ninguno de los pacientes tratados con vosoritida se observaron EA de hipersensibilidad de grado 3 o superior y ningún paciente experimentó eventos que cumplieran con los criterios de anafilaxia de NIAID/FAAN.

Respecto a la inmunogenicidad, se detectaron anticuerpos frente al fármaco en el 38% (59/156) de los pacientes tratados con vosoritida, mientras que se detectaron anticuerpos neutralizantes solo en el 2% (3/156) de los pacientes, sin repercusión clínica en la VCA ni en las reacciones locales.

Estudios en animales sanos observaron un mayor riesgo de malformaciones óseas y articulares que probablemente conducen a la osteonecrosis y a la disfunción del cartilago. Así, eventos como fracturas, el deslizamiento de la epífisis capital del fémur o la osteonecrosis se consideraron de especial interés. En los estudios clínicos se notificaron dos fracturas, ambas tras un traumatismo, que sanaron sin complicaciones y no se relacionaron con el tratamiento con vosoritida. No hubo casos de necrosis avascular, osteonecrosis o epifisiolisis femoral. Los datos disponibles del tratamiento con vosoritida no se asocian con una maduración ósea prematura, ni crecimiento esquelético desproporcionado o morfología ósea anormal a lo largo del tiempo.

### Valoración del beneficio clínico

Vosoritida se plantea como el primer tratamiento médico sobre las bases fisiopatológicas de la acondroplasia, mostrando beneficio en velocidad de crecimiento, sostenido durante al menos dos años, y con perfil de seguridad manejable. En cambio, no se ha podido demostrar beneficio en calidad de vida ni en valoración funcional ya que todavía se desconoce el beneficio clínico en la estatura final. No hay evidencia de beneficio en otras manifestaciones morfológicas u ortopédicas derivadas de la alteración en la osificación. Es posible que, si existe mejoría en talla final,

proporcionalidad y morbilidad, esto pueda conllevar mejoras en términos de calidad de vida, independencia funcional, consumo de recursos, etc. (17).

## DISCUSIÓN

Vosoritida ha sido el primer fármaco autorizado por la EMA para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 2 años de edad y mayores cuyas fisis no se han cerrado.

En el ensayo pivotal de fase III, llevado a cabo en pacientes deambulantes de 5 a 18 años de edad y con capacidad de permanecer erguidos sin ayuda, vosoritida fue superior a placebo en la VCA (1,57 cm/año (IC95%: 1,22 a 1,93)) a las 52 semanas de tratamiento, con resultados consistentes en los subgrupos pre-especificados. Esto sugiere que, en el mejor escenario posible, se podría restaurar alrededor del 75% del crecimiento normal en la edad correspondiente, aunque esta hipótesis aún no ha sido demostrada.

La principal variable de eficacia en el estudio 111-301 (la VCA) es un indicador clave del crecimiento esquelético bien documentado en el rango de edad pediátrica, altamente sensible a los factores que impactan negativa o positivamente en el crecimiento y fácil y objetivamente medible de una manera precisa y no invasiva. Este criterio de valoración está validado y ya ha sido aceptado para la aprobación de otros productos que estimulan el crecimiento.

Aunque actualmente los datos a largo plazo sobre la eficacia durante 4 a 5 años están restringidos a 31 pacientes del estudio 111-205, el aumento incremental de altura durante 5 años de tratamiento fue consistente con un múltiplo aproximado de 5 veces la ganancia en altura observada en el estudio pivotal durante un período de 1 año.

La variable secundaria clave, puntuación Z de altura, fue también estadísticamente significativa. Sin embargo, el ratio de proporcionalidad SS/SI no alcanzó significación estadística, al igual que ocurrió en el análisis de otros parámetros secundarios. Según los datos intermedios a dos años del estudio abierto de extensión, la eficacia de vosoritida se mantiene durante este espacio temporal, aunque habrá que esperar a los resultados finales para una mejor valoración de los resultados a largo plazo.

Los resultados de la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud del tratamiento con vosoritida en la población objetivo no son concluyentes, ya que no se detectaron diferencias entre los grupos de vosoritida y placebo en el ensayo fundamental después de 52 semanas de tratamiento. Sin embargo, es probable que las señales de cualquier cambio en las puntuaciones de calidad de vida solo se produzcan después de una duración del tratamiento significativamente mayor que la evaluable actualmente.

Se considera adecuada la realización de un estudio separado para incluir a niños menores de 5 años debido a las posibles diferencias farmacocinéticas y debido a distintos patrones de crecimiento en niños más pequeños. Por ello, el titular de la autorización de comercialización realizó el estudio 111-206 y el estudio de extensión 111-

208, diseñados de manera similar a los estudios en la cohorte de mayor edad (111-301 y 302). Por lo tanto, la eficacia y seguridad en menores de 5 años está pendiente de confirmarse en este ensayo en marcha, del que solo se dispone de datos finales a 52 semanas de 4 pacientes. Sin embargo, se cree que el tratamiento temprano puede maximizar el beneficio, por lo que la EMA también incluyó a los pacientes entre 2 y 5 años en la indicación autorizada. Los efectos observados en el crecimiento a 130 semanas en 4 sujetos centinela del estudio 111-206/208 también son prometedores y el perfil de seguridad parece similar al del grupo de mayor edad. Además, la fisiopatología de la acondroplasia y el mecanismo de acción y la farmacología de vosoritida pueden justificar la extrapolación de resultados a población de menor edad (datos pendientes de publicación)

Actualmente existe un ensayo en fase 2 en curso, para evaluar el efecto de vosoritida en pacientes <1 año con riesgo de compresión cervicomedular (estudio 111-209, NCT04554940), aún en fase de reclutamiento (18).

La mayoría de los resultados de seguridad provienen de la población de niños entre 5 y 8 años. Los datos en niños menores de 5 años al momento del inicio del tratamiento (así como en los mayores de 15 años) son muy limitados para permitir una conclusión válida con respecto a las diferencias potenciales a largo plazo, en particular el riesgo de malformación ósea y articular, objetivados en modelos animales. Los datos disponibles no indicaron que las mejoras en el crecimiento estén asociadas con una maduración ósea prematura detectable, un crecimiento esquelético desproporcionado o una morfología ósea anormal. Además, no hubo evidencia que sugiriera ningún efecto fuera del objetivo a nivel renal o del SNC.

Debido a que vosoritida es un péptido, la inmunización y los posibles EA de hipersensibilidad son de especial interés en respecto a la seguridad. Los limitados resultados de inmunogenicidad actualmente disponibles son limitados, y no indican un alto riesgo de complicaciones causadas por este motivo. No obstante, este riesgo existe y persiste la incertidumbre sobre el posible resultado a largo plazo.

En estudios realizados con la hormona del crecimiento se ha observado que puede acelerar el crecimiento a corto plazo (12 a 24 meses), pero el beneficio del tratamiento a largo plazo es mínimo. Asimismo, la hormona del crecimiento no se encuentra autorizada para el tratar la acondroplasia en la UE (7).

En la actualidad se están desarrollando otras potenciales alternativas a vosoritida para la misma indicación. Ya que los estudios se encuentran todavía en fase 2 de investigación, no es posible establecer comparaciones adecuadas de estos fármacos entre sí en términos de eficacia. Entre estos fármacos estaría TransCon CNP de vida media más larga, administración semanal subcutánea, actualmente en ensayo fase 2 (NCT04085523) en niños con acondroplasia entre 2-10 años (9,19). Otra molécula como recifercept (FGFR3 soluble) actualmente en fase 2 (NCT04638153) parece mejorar las deformidades

esqueléticas y la obesidad tras su administración temprana Infigratinib (inhibidor selectivo de tirosin quinasa/FGFR3), desarrollado inicialmente como tratamiento oncológico, bloquearía la señalización intracelular de FGFR3. Sería una alternativa de administración oral. Actualmente en fase 2 (estudio PROPEL 2) (9).

El tratamiento paliativo se emplea en la actualidad para facilitar la adaptación a la vida cotidiana de estos pacientes, las elongaciones quirúrgicas, presenta resultados variables (entre 14-40 cm en miembro inferior y 8-10 cm para miembro superior). La comparación de vosoritida con estos tratamientos quirúrgicos (20), quedaría supeditada a los beneficios en talla final y a los efectos morfológicos que puede ofrecer vosoritida con los estudios de extensión aún en curso. Tampoco se dispone de evidencias que apoyen el uso combinado de cirugía de elongación y vosoritida.

## CONCLUSIÓN

Hasta la fecha de elaboración de este IPT, vosoritida se plantea como la única opción terapéutica autorizada en población pediátrica con diana sobre las bases etiopatogénicas de la acondroplasia (enfermedad genética rara), con resultados de eficacia y seguridad a corto plazo (52 semanas).

En pacientes entre 5 y 18 años, vosoritida ha demostrado en un ensayo clínico fase 3, de 52 semanas de duración, comparado con placebo, mejorar la velocidad de crecimiento anualizada en 1,57 cm por año.

No se observa una mejora en calidad de vida, ni en valoración funcional con el tratamiento con vosoritida frente a placebo.

La eficacia en pacientes entre 2 y 5 años se basa en extrapolaciones y en datos preliminares de un ensayo en marcha del que solo se dispone de resultados a 52 semanas de 4 pacientes "centinela". Son necesarios los resultados del estudio 111-206 en curso para abordar la incertidumbre en este grupo de pacientes.

Vosoritida tiene un perfil de seguridad aceptable y el tratamiento generalmente se tolera bien según los datos de seguridad de desarrollo clínico disponibles. Los principales eventos adversos identificados durante el desarrollo clínico están relacionadas con reacciones en el lugar de la inyección, disminución de la presión arterial, vómitos, náuseas, fatiga y aumento de la fosfatasa alcalina.

Los estudios de extensión en marcha, tanto en pacientes mayores como menores de 5 años, ofrecerán datos sobre el beneficio en términos de talla final y la seguridad a largo plazo.

Queda por dilucidar el efecto del tratamiento con vosoritida sobre otras comorbilidades (estenosis cervicomedular, deformidades, apneas...), así como el efecto sobre el estirón puberal y la eficacia comparada con la cirugía de elongación de miembros.

Se considera que los datos publicados de eficacia y seguridad, fundamentalmente en la población entre 2 y 5 años, son muy limitados, tanto en número de pacientes estudiados como en duración del seguimiento. Sin embargo, dadas las escasas opciones de tratamiento disponibles para la acondroplasia, vosoritida se postula como la primera opción en pacientes con esta enfermedad rara por el beneficio clínico que aporta en la población estudiada y el perfil de seguridad razonable.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento Voxzogo® (vosoritida), para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 2 años de edad y mayores cuyas epífisis no se han cerrado.*

*El tratamiento se deberá interrumpir si se confirma que el paciente ya no tiene potencial de crecimiento, como indica una velocidad de crecimiento de < 1,5 cm/año y el cierre de las epífisis.*

## REFERENCIAS

1. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; 18(3):173-189.
2. Orphan Maintenance Assessment report designation. Voxzogo (modified recombinant human C-type natriuretic peptide) Treatment of achondroplasia. Consultado 13/5//2022. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/voxzogo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/voxzogo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf)
3. Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, van den Bosch J, Shediak R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Med Genet Part A.* 2020;182(10):2297-316.
4. Legare JM. Achondroplasia. 1998 Oct 12 [Updated 2022 Jan 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
5. Pauli RM. Achondroplasia: A comprehensive clinical review. Vol. 14, *Orphanet Journal of Rare Diseases.* Orphanet Journal of Rare Diseases; 2019.1-49 p.
6. Cormier-Daire V, AlSayed M, Ben-Omran T, de Sousa SB, Boero S, Fredwall SO, et al. The first European consensus on principles of management for

- achondroplasia. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2021;16(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01971-6>.
7. Harada D, Namba N, Hanioka Y, Ueyama K, Sakamoto N, Nakano Y, Izui M, Nagamatsu Y, Kashiwagi H, Yamamuro M, Ishiura Y, Ogitani A, Seino Y. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. *Eur J Pediatr*. 2017;176:873–9.
  8. Högl W, Ward LM. New developments in the management of achondroplasia. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2020;170(5–6):104–11.
  9. Wrobel W, Pach E, Ben-Skowronek I. Advantages and Disadvantages of Different Treatment Methods in Achondroplasia: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(11):5573.
  10. Ficha técnica de Voxzogo® (vosoritide). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voxzogo#product-information-section>
  11. EPAR Voxzogo. Voxzogo-H-C-005475-P46-007: EPAR – Assessment report. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voxzogo#assessment-history-section>
  12. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, 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):684–92.
  13. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, 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):2443–7.
  14. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Bostwick B, Charrow J, Cormier-Daire V, et al. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. *N Engl J Med*. 2019;381(1):25–35.
  15. HAS. Décision n°2021.0291/DP/SEM du 13 décembre 2021 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité VOXZOGO. Consultado 6/5/2022. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/dp\\_2021\\_0291\\_aap\\_voxzogo\\_20211213\\_2021-12-13\\_15-52-12\\_326.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/dp_2021_0291_aap_voxzogo_20211213_2021-12-13_15-52-12_326.pdf)
  16. HAS. Haute Autorité de santé. Commission de la Transparence avis 15 décembre 2021. Vosoritide VOXZOGO 0.4 mg, 0.56 mg et 1.2 mg, solution pour injection. Première évaluation Consultado 25/8/22. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19521\\_VOXZOGO\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19521.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19521_VOXZOGO_PIC_INS_AvisDef_CT19521.pdf)
  17. 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* 17, 224 (2022).
  18. Savarirayan R, Irving M, Maixner W, Thompson D, Offiah AC, Connolly DJA, et al. Rationale, design, and methods of a randomized, controlled, open-label clinical trial with open-label extension to investigate the safety of vosoritide in infants, and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicomedullary decompression. *Sci Prog*. 2021;104(1):1–19.
  19. Breinholt VM, Rasmussen CE, Mygind PH, Kjelgaard-Hansen M, Faltinger F, Bernhard A, et al. Transcon CNP, a sustained-release C-type natriuretic peptide prodrug, a potentially safe and efficacious new therapeutic modality for the treatment of comorbidities associated with fibroblast growth factor receptor 3-related skeletal dysplasias. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;370(3):459–71.
  20. Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, Hasegawa K, Ohata Y, Fujiwara M, et al. Clinical practice guidelines for achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(1):25–42



## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

**Isabel González Casado.** Jefe de Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz.

**Ana Coral Barreda Bonis.** Servicio Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz.

### **Nodos de la red REvalMed: Nodo de Enfermedades Raras No Oncológicas y Terapias Avanzadas. Subnodo de Enfermedades Raras No Oncológicas.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, la Asociación Española de Pediatría, la Federación Española de Enfermedades Raras, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

## ANEXO

**Tabla 1. Volúmenes de dosis única por peso corporal. Formas de presentación de Voxzogo® [Voxzogo® 0,4 mg polvo (concentración tras reconstitución 0,8 mg/ml), Voxzogo® 0,56 mg polvo (concentración tras reconstitución 0,8 mg/ml) y Voxzogo® 1,2 mg polvo (concentración tras reconstitución 2 mg/ml)].**

Peso corporal (Kg)	Vosoritida 0,4 mg polvo disolvente*: 0,5 ml Concentración: 0,8 mg/ml	Vosoritida 0,56 mg polvo disolvente*: 0,7 ml Concentración: 0,8 mg/ml	Vosoritida 1,2 mg polvo disolvente*: 0,6 ml Concentración: 2 mg/ml
<b>Volumen de inyección diario</b>			
10-11	0,30 ml		
12-16		0,35 ml	
17-21		0,40 ml	
22-32		0,50 ml	
33-43			0,25 ml
44-59			0,30 ml
60-89			0,35 ml
≥90			0,40 ml

\* Agua para preparaciones inyectables. Se recomienda no agitar el vial (sólo movimientos circulares). Una vez reconstituido muestra aspecto claro, transparente, de incoloro a amarillo (desechar si descolorido, turbio o partículas visibles)

**Tabla 2.** Resultados del ensayo clínico controlado con placebo (Estudio 301).

<b>Resultados del ensayo clínico controlado con placebo</b>							
	<b>Placebo (n=61)</b>			<b>Voxzogo® 15 ug/Kg/día (n=60)**</b>			<b>Voxzogo® frente a placebo</b>
	Inicio	Semana 52	Variación	Inicio	Semana 52	Variación	<b>Diferencia media LS* en las variaciones (IC 95%)</b>
<b>Velocidad de crecimiento anualizada (cm/año)</b>							
media±DE	4,06±1,2	3,94±1,07	-0,12±1,74	4,26±1,53	5,61±1,05	1,35±1,71	<b>1,57 (1,22-1,93) (p=&lt;0,0001)***</b>
<b>Puntuación Z de altura</b>							
media±DE	-5,14±1,07	-5,14±1,09	0,00±0,28	-5,13±1,11	-4,89±1,09	0,24±0,32	<b>0,28 (0,17-0,39) (p=&lt;0,0001)***</b>
(*) Cuadrados mínimos							
(**) Dos pacientes del grupo tratado con Voxzogo® abandonaron el estudio antes de la semana 52. Los valores de estos pacientes se incluyeron en el análisis							
(***) Valor de p bilateral							
Media LS estimada a partir del modelo ANCOVA (análisis de la covarianza) ajustado según las diferencias iniciales entre los dos grupos; análisis de covarianza							