

Concepto técnico de la Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica (ACMGen) respecto al uso de Vosoritida en pacientes menores de 2 años, de 2 a 5 años y en mayores de 5 años de edad diagnosticados con Acondroplasia.

El presente documento se elaboró para dar respuesta a la solicitud realizada por la ACMGen y Biomarin para emitir un concepto técnico respecto al uso del medicamento Vosoritida en pacientes menores de 2 años, de 2 a 5 años y en mayores de 5 años con Acondroplasia.

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica y de acuerdo con la evidencia disponible, su análisis y discusión se emite un concepto respecto al uso adecuado de la terapia con Vosoritida en pacientes con acondroplasia.

Entidad que solicita concepto médico

Este documento sobre el uso del medicamento Vosoritida se realiza por iniciativa de la ACMGen y solicitud de Biomarin bajo la propuesta número 202400027.

Autores

Dra. Mary Alexandra García Acero - Médica especialista en Genética y miembro de la ACMGen

Dra. María Camila León Sanabria - Médica de enlace académico de la ACMGen 2023-2024 y Residente de Primer Año del Instituto de Genética Humana de la PUJ

Dr. Ignacio Zarante – Presidente de la ACMGen

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante que pueda afectar el desarrollo de este concepto.

Fecha de realización de documento

Octubre 16, 2024



Contenido

1. Introducción
 - a. Acondroplasia
 - b. Vosoritida
2. Uso de Vosoritida y Resultados de ensayos clínicos en pacientes mayores de 5 años
3. Uso de Vosoritida y Resultados de ensayos clínicos en pacientes 2 a 5 años
4. Uso de Vosoritida en pacientes menores de 2 años
5. Discusión
6. Concepto final
7. Conclusiones
8. Bibliografía



1. Introducción

La acondroplasia es la displasia esquelética más frecuente con una prevalencia de 1 cada 25,000 – 30,000 personas, lo que corresponde a un total de 250,000 personas afectadas en el mundo. Esta patología tiene un mecanismo de herencia autosómico dominante. Estas variantes son completamente penetrantes y muestran solo una variabilidad modesta en la expresión. Debido a su patrón de herencia dominante, un individuo afectado con acondroplasia tiene un riesgo del 50% de que cada uno de sus hijos se vea igualmente afectado. Sin embargo, la mayoría de los casos de acondroplasia, quizás el 80%, surgen de variantes de novo. (1)

El receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3) es un receptor que regula el decrecimiento de cartílagos y huesos cuando se activa. En los pacientes con acondroplasia, el crecimiento óseo endocondral está regulado de forma negativa debido a una variante que genera ganancia de función en el FGFR3, por ende, hay una actividad permanente de este receptor y una reducción total de la actividad de condrocitos y por ende del crecimiento de los huesos. (1,2) Esto se caracteriza por una estatura baja desproporcionada y complicaciones médicas significativas. Tanto la velocidad de crecimiento anualizada (AGV, por sus siglas en inglés) como el puntaje z de la altura disminuyen con la edad en la infancia. Como resultado, la estatura adulta final para las personas con acondroplasia en poblaciones caucásicas se estima en 118-145 cm para los hombres y 112-136 cm para las mujeres, aunque hay una variación ligeramente menor en un estudio más reciente, que muestra 123-143 cm para los hombres y 115-134 cm para las mujeres. (3)

Las complicaciones de la acondroplasia pueden ocurrir a lo largo de la vida e incluyen estenosis del foramen magno, genu varum, cifosis, lordosis o escoliosis, otitis media, apnea del sueño, estenosis espinal y dolor. La estatura baja y la desproporción de las extremidades pueden afectar o requerir adaptaciones para realizar actividades de la vida diaria, lo que afecta la calidad de vida. Por lo tanto, mejorar la funcionalidad física es un objetivo clave de tratamiento para las personas con acondroplasia. (3)

Los enfoques de manejo han considerado intervenciones médicas o quirúrgicas para tratar las complicaciones, y rehabilitación o intervenciones para reducir el impacto de la talla baja y el alcance limitado, mientras se maximizan las capacidades funcionales. Las opciones terapéuticas de hace algunos años para aumentar la altura en la acondroplasia se habían limitado al alargamiento quirúrgico o al inicio y uso de la hormona de crecimiento. El alargamiento quirúrgico de las extremidades puede usarse para aumentar la longitud ósea y abordar la desproporción de las extremidades. Sin embargo, es un procedimiento invasivo y los pacientes pueden experimentar complicaciones. La hormona de crecimiento está aprobada en Japón para el tratamiento de la acondroplasia en niños de 3 años o más, pero su impacto en la altura es limitado contribuyendo a la desproporción de segmentos. Además, ninguno de los dos tratamientos aborda la fisiopatología subyacente de la acondroplasia. (3)

Diagnóstico y seguimiento temprano: Teniendo en cuenta las características clínicas y radiológicas de la acondroplasia es posible obtener un diagnóstico temprano, incluso en las etapas prenatales a través de hallazgos ecográficos. Un diagnóstico temprano contribuye a una intervención temprana y al manejo adecuado de las complicaciones asociadas a la patología. En ciertas circunstancias, particularmente en neonatos prematuros (4), el diagnóstico clínico puede ser especialmente desafiante. Algunas de las manifestaciones clínicas son: (1)

- Talla baja: aunque debe tenerse en cuenta que no es una característica constante en los lactantes, quienes pueden tener longitudes dentro del rango normal.
- Extremidades cortas y desproporción rizomélica: El acortamiento rizomélico (proximal) está presente de manera uniforme, aunque su severidad puede variar. A menudo, se observan pliegues cutáneos redundantes en la parte superior de los brazos y en los muslos.
- Macrocefalia: El tamaño de la cabeza suele ser grande al nacer y permanece así durante toda la vida. Habitualmente hay una prominencia frontal y parietal variable. La fontanela anterior a menudo es grande durante la infancia y puede persistir hasta los 5 o 6 años.
- Retrusión de la mitad de la cara: El subdesarrollo de los huesos cartilaginosos de la cara resulta en un aplanamiento de toda la zona media facial, un puente nasal plano, una espina nasal corta y anteversión de la nariz.
- Tórax pequeño: Además de ser generalmente más pequeño de lo promedio, las costillas son excesivamente flexibles. Esto genera un movimiento paradójico durante la inspiración, que a menudo se interpreta erróneamente como retracciones, reflejando un posible cuadro de dificultad respiratoria.
- Cifosis toracolumbar: Prácticamente todos los lactantes desarrollan una cifosis toracolumbar dinámica en la infancia, aunque no está presente al nacer.
- Hiperlordosis lumbar: La lordosis aparece cuando el niño comienza a caminar como mecanismo de compensación de la desproporción de segmentos.
- Extensión limitada del codo: A diferencia de la mayoría de las otras articulaciones, los codos son rígidos y, con la edad, puede progresar dicha rigidez.
- Dedos cortos y configuración en tridente de las manos.
- Caderas y rodillas hipermóviles.
- Curvatura de los segmentos mediales de las piernas, puede progresar a un ritmo y grado impredecibles hasta que el crecimiento se haya completado.
- Hipotonía.

Para la confirmación diagnóstica de la acondroplasia, es fundamental una evaluación radiográfica. Aunque la acondroplasia es una displasia metafisaria, los cambios generalizados son leves y no específicos. Las características radiográficas útiles para el diagnóstico incluyen: huesos tubulares cortos y robustos, alas ilíacas cuadradas, acetábulos planos, estrechamiento de la escotadura sacro ciática, radio lucidez proximal del fémur, y falanges proximales y medias cortas. Un estudio radiográfico completo o una radiografía anteroposterior de la pelvis y los fémures suele ser suficiente para identificar estas características. Se recomienda la confirmación mediante pruebas moleculares para el asesoramiento genético, dada heterogeneidad

alélica del gen *FGFR3* que produce fenotipos esqueléticos diferentes, siendo el análisis de mutación dirigida del gen *FGFR3* el método de elección para confirmar la alteración del codón específico, dado que casi todos los casos de acondroplasia resultan de una mutación en un mismo par de bases de este gen. (1)

Esta patología presenta desafíos tanto en el manejo clínico como en la calidad de vida.(1,5) La acondroplasia se asocia con complicaciones médicas importantes, entre ellas la estenosis y compresión de la médula espinal, deformidades de la columna vertebral y de las extremidades inferiores, problemas respiratorios y complicaciones en los oídos, nariz y garganta como infecciones agudas.

La mayoría de las personas con acondroplasia tendrán una expectativa de vida normal o casi normal. Sin embargo, existe un mayor riesgo de muerte prematura, no solo debido a muertes súbitas inesperadas en la infancia, sino también a complicaciones asociadas a estenosis del foramen magno y complicaciones cardiovasculares en la edad adulta media. En general, la esperanza de vida promedio es aproximadamente 10 años menor que la de la población general. Un estudio reciente confirma que las tasas de mortalidad más altas se encuentran en menores de 4 años. No obstante, este estudio multicéntrico de mortalidad muestra una disminución significativa en las muertes, incluidas las súbitas e inesperadas, en niños pequeños con acondroplasia, probablemente debido al reconocimiento de sus riesgos especiales y a una evaluación e intervención agresiva en la unión craneocervical. (1,6)

Si se desea que la evaluación clínica tenga un impacto en la prevención de muertes súbitas e inesperadas, debe realizarse muy temprano en la vida, preferiblemente antes de los 3 meses de edad. Se debería realizar un seguimiento estándar que incluya los siguientes componentes: historia y examen neurológico, imágenes de la unión craneocervical y polisomnografía. (1)

El asesoramiento para lactantes con acondroplasia debe centrarse en la prevención de muertes súbitas e inesperadas, que están asociadas con la constricción del foramen magno, el tamaño de la cabeza y el control deficiente de la misma. Las precauciones esenciales incluyen:

- Sujeción adecuada de la cabeza y el cuello durante las transiciones.
- Prohibición de columpios automáticos.
- Uso de dispositivos con respaldo sólido en la zona de la cabeza y el cuello
- Incorporación de rollos para el cuello en asientos de automóvil, ya que los lactantes pueden mantener el cuello en una posición forzada.

Impacto en la calidad de vida: La acondroplasia, como condición médica, tiene un gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes, comprometiendo la esfera física, funcional y también los efectos psicosociales. (1,7)

Consecuencias Físicas y Funcionales

- **Dolor Crónico:** Aproximadamente 2/3 de los adultos con acondroplasia reportan dolor crónico, una tasa significativamente mayor que la de la población general.

Este dolor se asocia con una función física comprometida, incluyendo una resistencia limitada para caminar y una pérdida de independencia en las actividades diarias, como bañarse y usar el baño.

- Estado Funcional General: Aunque el estado de salud funcional en adultos con acondroplasia está comprometido, la disminución es leve. Este deterioro tiende a hacerse más evidente en las décadas cuarta y quinta de la vida, y está relacionado principalmente con problemas en la columna lumbosacra.

Consecuencias Psicosociales

El impacto psicosocial de la baja estatura ha sido reconocido durante mucho tiempo. Los estudios han mostrado que la baja estatura, independientemente de su causa, puede llevar a problemas sociales y a una disminución de la autoestima. En el contexto de la acondroplasia:

- Desigualdades en Educación y Empleo: Se ha documentado que las personas con acondroplasia experimentan ingresos más bajos, menos educación y menos éxito en el empleo. Todas las áreas no relacionadas con la salud de la calidad de vida, como la social, económica, psicosocial y familiar, se ven negativamente afectadas.(1,7,8)
- Adaptación Psicosocial: A pesar de las dificultades, algunos estudios indican que los niños con acondroplasia desarrollan estrategias de afrontamiento efectivas y mantienen una autoimagen positiva. Esto sugiere que, aunque la acondroplasia puede limitar la vida de las personas afectadas, muchas muestran resiliencia.

La acondroplasia impacta negativamente la calidad de vida en múltiples dimensiones, aunque existen diferencias en la percepción de estos efectos según la edad. La investigación sugiere que la autoimagen y la autoestima pueden mejorar con el tiempo en algunos individuos, lo que requiere más estudios para entender completamente estos cambios a lo largo de la vida.

Instrumentos de Evaluación

Se ha desarrollado una herramienta específica para evaluar la calidad de vida en personas con acondroplasia, conocida como la Escala de Experiencia Personal en Acondroplasia (APLES).(9) Esta escala evalúa la calidad de vida relacionada con la salud, el bienestar y el funcionamiento, considerando la perspectiva de los pacientes (niños mayores y adultos jóvenes) con acondroplasia y sus padres.

Impacto en el contexto latinoamericano: En la revisión sistemática y metaanálisis sobre el impacto de acondroplasia en pacientes latinoamericanos de Fano V et. al, la revisión de estudios transversales y de series de casos sobre los resultados de carga de enfermedades muestra que los trastornos del sistema nervioso fueron los más reportados (28.66%), seguidos por problemas de la columna como estenosis y dolor asociado (25.00%), y trastornos de oído, nariz, garganta y habla (21.42%). La mayoría de los estudios (86.36%) se centraron en resultados clínicamente importantes para los pacientes. (10)

En América Latina, 10 estudios evaluaron factores adicionales, como mutaciones en el gen *FGFR3*, la velocidad de crecimiento y proporciones corporales. Entre los informes de casos, la mayoría (68.0%) describió comorbilidades como apnea, dolor lumbar y obesidad, y solo un estudio evaluó la carga ambiental (por ejemplo, la dificultad para subir a un autobús debido a la altura de los escalones). (10)

Mortalidad: La proporción agrupada de mortalidad, incluyendo muerte súbita y muertes por complicaciones respiratorias, fue del 15% [IC 95%: 0.1% a 47%] a partir de tres estudios (11–13), con un total de 99 pacientes. Hubo una heterogeneidad estadística significativa ($I^2=82.9\%$, $p=0.0029$).

Trastornos Cardiorrespiratorios y Metabólicos: La proporción agrupada de estos trastornos fue del 17% [IC 95%: 4% a 37%] de cuatro estudios con un total de 230 pacientes. (12,14–16) Se observaron problemas como apnea, desaturaciones durante el sueño y neumonía. No se identificaron resultados directamente relacionados con problemas cardíacos. La heterogeneidad fue significativa ($I^2=90.3\%$, $p<0.0001$).

Trastornos del Sistema Nervioso: La proporción agrupada fue del 18% [IC 95%: 7% a 33%] de seis estudios con 262 pacientes. (11,12,15–18) Los trastornos incluyeron hidrocefalia, crisis convulsivas, epilepsia, parestesias, paresias, hipotonía y cirugía descompresiva del foramen magno. La heterogeneidad fue significativa ($I^2=84.6\%$, $p<0.0001$). En un análisis de sensibilidad se excluyeron los estudios de series de casos, mostrando resultados consistentes con la proporción ajustada del 27% [IC 95%: 9% a 50%].

Trastornos de Oído, Nariz, Garganta y Lenguaje: La proporción fue del 32% [IC 95%: 18% a 48%] de cinco estudios con 183 pacientes (12,15,16,19,20), observándose pérdida auditiva, otitis media recurrente, retraso en el desarrollo del habla, hipertrofia adenoidea, ronquidos y necesidad de tratamiento quirúrgico. La heterogeneidad fue significativa ($I^2=73.4\%$, $p=0.0046$).

Compromiso de la Columna: La proporción de problemas de columna, incluyendo estenosis y compresión, fue del 24% [IC 95%: 7% a 47%] de cinco estudios con 235 pacientes (12,16,17,19,21). Incluyeron osteopenia, compresión craneocervical, y procedimientos quirúrgicos como laminectomías y artrodesis. La heterogeneidad fue significativa ($I^2=91.3\%$, $p<0.0001$). Un análisis de sensibilidad mostró consistencia con una proporción ajustada del 17% [IC 95%: 1% a 45%].

Trastornos Psicosociales: La proporción agrupada fue del 19% [IC 95%: 2% a 48%] de tres estudios con 66 pacientes (15,22,23), incluyendo depresión, percepción de la imagen corporal y somatización leve. La heterogeneidad fue significativa ($I^2=80.8\%$, $p=0.0054$).

Los pacientes con acondroplasia en Latinoamérica presentan una alta prevalencia de complicaciones clínicas, aunque no se puede descartar la posibilidad de factores de confusión residuales debido a la falta de reportes adecuados en esta población y a la

alta heterogeneidad en los análisis. En la revisión de Fano et al. (10) se destaca la necesidad de realizar estudios clínicos bien diseñados sobre la acondroplasia y de alertar a las autoridades de salud pública. Los futuros estudios observacionales deberían incluir medidas estandarizadas de resultados, como mortalidad, comorbilidades físicas, resultados humanísticos y la carga socioeconómica y ambiental.

El estudio LISA (Lifetime Impact Study for Achondroplasia) es el mayor análisis retrospectivo, observacional y transversal realizado hasta la fecha, centrado en evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) de los pacientes con acondroplasia en América Latina. Este estudio buscó analizar y cuantificar el impacto de la acondroplasia a lo largo de la vida de los pacientes. Se desarrolló en cuatro centros de investigación de tres países: dos en Brasil, uno en Colombia y uno en Argentina. La muestra incluyó un rango amplio de edades, con una mediana de 16,0 años, y mantuvo homogeneidad en los diferentes países y en los análisis de los datos, salvo en el subgrupo PHAS (Pediatric History Analysis Set), que solo incluyó pacientes pediátricos. El diagnóstico de acondroplasia en la muestra se realizó de manera temprana, con una mediana de edad de diagnóstico de 0,7 meses. (24)

Los síntomas y complicaciones asociadas a la acondroplasia, así como las comorbilidades, tienen un fuerte impacto en la funcionalidad física y el bienestar psicosocial de los pacientes, lo que resulta en una calidad de vida inferior en comparación con personas de estatura promedio. Sin importar la edad o el país, los niños y adolescentes de la cohorte LISA presentaron parámetros de calidad de vida subóptimos, reflejados en puntuaciones más bajas en varios dominios de los cuestionarios QoLISSY y PedsQL. (24)

Las puntuaciones generales del QoLISSY, generalmente entre 60 y 70, indican una HRQoL inferior al promedio de la población de estatura normal, cuyo puntaje ronda los 82 puntos. Las áreas más afectadas, según las puntuaciones individuales del QoLISSY, fueron los dominios físico y social, lo que evidencia los numerosos desafíos que enfrentan los pacientes, tales como una menor accesibilidad, menor independencia, baja autoestima y dificultades de socialización. Además, las puntuaciones reportadas por los padres tendieron a ser más bajas que las reportadas por los propios pacientes, lo que podría reflejar una mayor percepción de las limitaciones por parte de los cuidadores. (24)

El estudio Lifetime Impact of Achondroplasia in Europe (LIAISE), realizado recientemente en seis países europeos (Dinamarca, Austria, Alemania, Suecia, España e Italia), mostró resultados similares a los del estudio LISA en Latinoamérica, con puntuaciones reducidas en la mayoría de los dominios de los cuestionarios de calidad de vida QoLISSY y PedsQL. Sin embargo, tanto en el estudio LISA como en LIAISE, se observaron puntuaciones altas en el ámbito del funcionamiento emocional según el instrumento QoLISSY, lo que sugiere una buena calidad de vida en aspectos mentales y emocionales. Esto coincide con lo observado en pacientes con otras condiciones médicas crónicas, quienes muestran una mejor capacidad para aceptarse a sí mismos y manejar los factores de estrés diarios en comparación con los niños sanos. Esto se debe,

en parte, al apoyo y la atención que reciben de las organizaciones dedicadas a la asistencia de personas con acondroplasia. (24)

Los otros cuestionarios utilizados también revelaron deficiencias en los grupos de edad de la infancia y adolescencia, a través de la medición de funcionalidad (WeeFIM) y dolor (APPT- Adolescent Pediatric Pain Tool). Las puntuaciones del WeeFIM fueron similares en todos los dominios y aumentaron con la edad, lo que indica una mayor independencia en los pacientes mayores. Estudios previos que evalúan la independencia en niños con acondroplasia sugieren que la disminución de la longitud de las extremidades afecta la funcionalidad de sus habilidades motoras y retrasa la adquisición de hitos del desarrollo. La funcionalidad motora reducida también se correlaciona con el dolor. De hecho, los resultados del cuestionario APPT revelaron que más del 50% de los adolescentes participantes experimentaron al menos un sitio de dolor, principalmente en las rodillas y los hombros. El estudio LIAISE reportó tres veces más participantes con dolor en tres o más sitios y mayores puntuaciones de dolor total. (24)

El dolor también se ha relacionado con un deterioro en la función física en adultos. En el estudio LISA, el 10% de los adultos informaron dolor en tres o más sitios, siendo los más frecuentes la parte baja de la espalda, los hombros, las rodillas y los muslos. La mayoría de los adultos clasificaron su dolor como moderado o severo. Otros estudios han correlacionado un aumento del dolor musculoesquelético en la edad adulta con la disminución de la calidad de vida informada por los grupos de mayor edad en comparación con individuos de estatura promedio, así como con niños, adolescentes y adultos jóvenes con acondroplasia. (24)

En el estudio LISA, a pesar del dolor, el estado de salud general de los adultos fue comparable al de la población de referencia, como lo demuestran los puntajes similares en el índice EQ-5D-5L. Sin embargo, el puntaje promedio autocalificado en la escala VAS del EQ-5D-5L fue más bajo que el de la población sin acondroplasia, y los pacientes de Brasil reportaron puntajes más bajos que los de otros países de América Latina participantes del estudio LISA. Esto podría estar relacionado con mayores tasas de ansiedad y depresión, tal como se observó en la subescala correspondiente. De hecho, los pacientes con algún diagnóstico psiquiátrico, que representaban la mayoría de una cohorte de adultos con acondroplasia en Estados Unidos, también mostraron un peor estado de salud física y mental. Los puntajes reportados en el inventario NHP fueron elevados, lo que indica una percepción subjetiva negativa del estado de salud entre los adultos, siendo peor en aquellos que habían sido sometidos a cirugía de alargamiento de extremidades. (24)

Estudios previos que evaluaron los efectos de la cirugía de alargamiento de extremidades inferiores en la funcionalidad física y la calidad de vida en pacientes con acondroplasia han mostrado resultados inconclusos. En la cohorte del estudio LISA, se reportaron pocos casos de alargamiento de extremidades, lo cual es consistente con otros estudios recientes en América Latina. La mayoría de los participantes que se

sometieron a este procedimiento provenían de Colombia, probablemente debido a que el centro colombiano estaba coordinado por un cirujano ortopédico. (24)

Los participantes que se sometieron al alargamiento de extremidades reportaron con mayor frecuencia dolor en la rodilla, la parte baja de la espalda, el pie/dedos del pie/tobillo y el abdomen. Sin embargo, parece que su funcionalidad e independencia tendieron a mejorar después de la cirugía. Aun así, no está claro si esta mejoría se debe directamente a los efectos del alargamiento de extremidades, o si está relacionada con el hecho de que estos pacientes recibieron una mejor supervisión médica general, lo cual podría haber llevado a un mejor manejo clínico enfocado en la acondroplasia. (2,25)

Vosoritida

Definición y mecanismo de acción:

Vosoritida es un análogo modificado del péptido natriurético tipo C (PNC), la proteína péptido precursor C natriurético (PPNC) reduce los efectos de FGFR 3 hiperactivos. Este análogo de 39 aminoácidos incluye los 37 aminoácidos terminales C de la secuencia CNP53 humana, más 2 aminoácidos (Pro Gly) para transmitir resistencia a la degradación de endopeptidasa neutra (NEP), lo que da como resultado una semivida prolongada en comparación con el PNC endógeno, por lo cual permite una acción prolongada. En consecuencia, vosoritida, al igual que los PNC, actúa como un regulador positivo del crecimiento óseo endocondral, ya que promueve la proliferación y diferenciación de los condrocitos. (2)

Aprobación e indicaciones clínicas:

Vosoritida es la primera terapia farmacológica de precisión específica para la enfermedad que aumenta la velocidad de crecimiento en pacientes con acondroplasia. (3) La primera aprobación se realizó por la Food and Drug Administration (FDA) en 2021 y tenía como indicación aumentar el crecimiento lineal en pacientes pediátricos con acondroplasia que tenían 5 años o más con epífisis abiertas. No obstante, la FDA actualizó la indicación, eliminando el límite de edad mínima, bajo un proceso de aprobación acelerada fundamentado en la mejora de la velocidad de crecimiento anualizada. (25)

Por otro lado, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó inicialmente su uso para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 2 años o más con epífisis no cerradas. Actualmente, la aprobación se ha extendido a pacientes desde los 4 meses de edad. (2) En Australia, Vosoritida es el primer tratamiento médico de precisión específico para la enfermedad aprobado para la acondroplasia, fue inicialmente aprobado para pacientes de 2 años o más, su etiqueta se extendió recientemente para abarcar el uso desde el nacimiento. (8) En Brasil en el 2021, se aprueba el medicamento para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes a partir de 2 años cuyas epífisis no estén cerradas. (26) En el 2022, Japón aprobó el registro y uso de Vosoritida en personas con acondroplasia de todas las edades sin cierre de crecimiento óseo. (5) En Colombia, este medicamento se encuentra en estudio para registro sanitario en la forma

farmacéutica de polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable en la concentración de 0.8 mg/mL y de 2 mg/mL.

Vosoritida ha demostrado eficacia en el aumento del crecimiento en pacientes con acondroplasia. Los ensayos clínicos de fase 3 de Vosoritida mostraron un aumento en la velocidad de crecimiento anualizada de 1,57 cm/año en niños con acondroplasia de 5 años o más, lo cual se mantuvo durante 3 años. Los estudios de seguimiento a largo plazo de los participantes de la fase 2, hasta 7 años, han demostrado mejoras sostenidas en la altura y el crecimiento desproporcionado sin evidencia de una maduración esquelética acelerada. El perfil de seguridad de Vosoritida se consideró aceptable en ensayos clínicos y en entornos postcomercialización. Los efectos sostenidos del tratamiento con Vosoritida se observaron en niños de 2 a 5 años y en aquellos mayores de 5 años. (8)



2. Uso de Vosoritida y resultados de ensayos clínicos en mayores de 5 años

Estudio 111-301

- Características: Estudio fase III, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo que evaluó la eficacia y la seguridad de Vosoritida 15 µg/kg/día (n=60) frente a placebo (n=61) en niños con acondroplasia.
- Los pacientes elegibles tenían entre 5 y menores de 18 años, habían participado durante al menos 6 meses en un ensayo de crecimiento observacional (Estudio 111-901) para calcular su AGV inicial.
- El criterio principal para valorar la eficacia del medicamento fue el cambio en la AGV medio en la semana 52 comparado al valor inicial.
- 2 pacientes interrumpieron el tratamiento, 1 se retiró después de 2 días debido a intolerancia al dolor de las inyecciones y 1 se retiró después de 6 días por medio a las agujas.

Eficacia:

- Velocidad de crecimiento anualizada: Se incluyeron 121 pacientes en los análisis de eficacia y seguridad. En la semana 52 el cambio medio desde el valor inicial en el grupo de Vosoritida fue de 1.71 cm/año (IC 95% 1.40-2.01) comparado con 0.13 cm/año (IC 95% -0.18-0.45) en el grupo placebo.
- La diferencia media ajustada en AGV entre pacientes de Vosoritida y placebo fue de 1.57 cm/año a favor de Vosoritida (IC 95% 1.22-1.93; $p < 0.00001$).
- La diferencia de medias de mínimos cuadrados entre Vosoritida y placebo en la semana 52 fue de +0.28 a favor de Vosoritida (IC 95% 0.17-0.39; $p < 0.00001$).
- Con respecto a la proporción del segmento superior e inferior inicial entre Vosoritida y placebo en la semana 52 fue de -0.01 (IC 95% -0.05-0.02; $p = 0.51$). El cambio con respecto al valor inicial en las proporciones de las extremidades corporales que incluye las extremidades inferiores, las superiores y la envergadura tampoco mostró diferencias.
- Edad ósea: se evaluó con el método de Greulich y Pyle utilizando radiografías de la mano y carpo izquierdo. En ambos brazos del estudio la edad ósea progresó normalmente. Además, durante 52 semanas en ambos brazos del estudio, las radiografías no mostraron cambios significativos en el contenido mineral óseo o la densidad mineral ósea.
- Calidad de vida: después de 52 semanas no se observaron diferencias clínicamente significativas en el cambio desde el inicio entre los 2 grupos en la HR QoL evaluada por el inventario de calidad de vida pediátrica (PedsQL) y la herramienta de calidad de vida de los jóvenes de talla baja (QoLISSY), o independencia funcional, según la evaluación de la medida de independencia funcional para niños (WeeFIM).

Seguridad

- La mayoría de los efectos adversos fueron leves y las reacciones en el lugar de la inyección fueron el evento más frecuente, de los cuales todos fueron no graves y

transitorios. No se notificaron reacciones de hipersensibilidad o anafilaxia grado 3 o superior.

- No se observaron cambios cardiovasculares clínicamente significativos.
- Se notificaron 9 eventos adversos graves en 7 pacientes, ninguno de los cuales fue considerado por el investigador como relación con el fármaco de estudio. De estos, 3 pacientes que recibieron Vosoritida experimentaron influenza de grado 3, fractura radial y síndrome de apnea del sueño e hipertrofia adenoidea grado 2. Ningún evento adverso se relacionó con un crecimiento esquelético desproporcionado y no hubo muertes.

Estudio 111-302

- Características: Es un estudio de fase III, que evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo de Vosoritida en pacientes con placas de crecimiento abiertas. Un total de 119 pacientes se inscribieron después de completar el estudio 11-301 y reciben tratamiento abierto con Vosoritida 15 ug/kg/día.

Eficacia:

- En comparación una cohorte no tratada de la misma edad, los pacientes tratados con Vosoritida tenían una AGV más altos con aumentos medios (DE) de 1.73 (0.52) y 1.46 (0.51) cm/año para niños (sexo masculino y femenino). El aumento en la puntuación Z de la altura para los pacientes tratados se mantuvo a lo largo del tiempo en comparación con los no tratados.
- Además, se observaron disminuciones en la proporción de segmentos corporales superior/inferior, no se observó evidencia de aceleración de la edad ósea.
- En el año 3, se observó una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) y aquellos pacientes que tuvieron un aumento de la puntuación Z de la altura mayor o igual a 1 DE experimentaron cambios más pronunciados.

Análisis de subgrupos:

- Se realizó un análisis de subgrupos de pacientes mayores o igual a 10 años en el momento del inicio de tratamiento (N=49). 31 (61%) pacientes seguían en tratamiento con una exposición media (DE) a Vosoritida de 3.57 (0.80) y 3.87 (0.52) años para el sexo femenino y el sexo masculino respectivamente. En todos los grupos los pacientes tratados tenían una media de AGV específica por edad y sexo más alta en comparación con los controles no tratados.
- A lo largo de edades enteras (10-17 años) los pacientes tratados tuvieron una diferencia media de AGV de 1.47 (0.63) cm/año femenino y 1.71 (0.63) cm/año masculino en comparación con los controles no tratados.
- Al inicio del tratamiento el 55% de los pacientes se encontraban en estadio Tanner > 1. Independientemente del estado Tanner, el tratamiento con Vosoritida condujo a los beneficios de crecimiento observados en comparación con los pacientes no tratados.
- Todos los pacientes de esta cohorte mayores de 10 años informaron al menos 1 efecto adverso, la mayoría de los cuales fueron leves y en general comparables a

los pacientes tratados más jóvenes. No se informaron efectos adversos sobre la edad ósea independiente del sexo. Se produjo una interrupción del tratamiento debido a una EA grave de cifoescoliosis evaluada como relacionada con Vosoritida.

Seguridad:

- Las reacciones en el lugar de la inyección era el efecto adverso más común, siendo la mayoría de grado 1 autolimitadas y sin secuelas a largo plazo. Se han notificado 28 efectos adversos graves de los cuales 3 (en 2 pacientes) se consideraron relacionados con Vosoritida. Un paciente tenía genu valgum y cifoescoliosis que llevo a la interrupción del medicamento, y el otro tenía fractura de fémur. Ningún otro paciente ha interrumpido el tratamiento con Vosoritida debido a eventos adversos y no se han notificado casos de necrosis avascular u osteonecrosis o deslazamiento de la epífisis femoral capital.
- Tasas de fracturas comparables a las tasas de fondo en la acondroplasia. Los pacientes continúan el tratamiento durante la cicatrización sin complicaciones. No hubo muertes en el estudio.

Estudio 111-202

- Características: Estudio fase II, los pacientes que completaron 6 meses de tratamiento tuvieron la opción de continuar durante 18 meses en el brazo de extensión para un periodo total de tratamiento de hasta 24 meses. El objetivo principal fue evaluar el perfil de seguridad del medicamento en pacientes con acondroplasia de 5 a 14 años, y determinar la dosis a adelantar para su utilización en los estudios de Fase III.
- Se inscribieron 35 pacientes con una edad media 7.4 (DE 1.7; rango: 5-11) años y etapa 1 de Tanner. Los pacientes fueron inscritos en 4 cohortes de dosis 2.5 ug/kg (n=8), 7.5 ng/kg (n=8), 15 ug/kg (n=10) y 30 ng/kg (n=9) al día. Con bases en los datos emergentes de seguridad y eficacia después de 6 meses, la dosis se aumentó para 7.5 ug/kg y después 15 ng/kg en la cohorte 1 y para 15 ng/kg en la cohorte 2, los pacientes de la 3 y 4 continuaron recibiendo sus dosis iniciales.
- Después de 6 meses de tratamiento con Vosoritida, los pacientes incluidos en la cohorte de dosis de 15 ug/kg tuvieron un aumento medio de 2.01 cm/año (p=0.0111), lo que representa una mejora del 50% en la AGV,
- En los pacientes tratados con Vosoritida a 15 ng/kg durante todo el estudio se observó un aumento significativo en la AGV medio (DE) desde el valor inicial a los 12 meses (1.87 [2.018] cm/año; p=0.0168).

Estudio 111-205

- Características: Estudio fase II del 111-202, 30 pacientes se inscribieron en esta fase y fueron tratados y continuaron el tratamiento hasta cerca la estatura adulta final o durante 5 años, lo que ocurra más tarde.

Eficacia:

- A lo largo de 7 años, el AGV en los pacientes tratados con Vosoritida fue más alto que en los pacientes no tratados con la misma edad, también se acercó a la tasa observada en personas de estatura promedio. Los pacientes tratados continuaron teniendo un aumento de las puntuaciones Z de la estatura y una disminución de las relaciones superior/inferior de los segmentos corporales con el tiempo. No se ha observado evidencia de aceleración de la edad ósea.

Seguridad:

- A lo largo de 7 años, Vosoritida continúa siendo bien tolerado sin surgimiento de nuevas señales de seguridad, evidencia de maduración esquelética o eventos adversos graves que hayan sido considerados relacionados con el fármaco.



3. Uso de Vosoritida en Pacientes de 2 a 5 años

Estudio 111-206 (27)

- Características: Estudio Fase II, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico y de 52 semanas de duración para evaluar el uso del medicamento en pacientes de 0-60 meses de edad.
- Este estudio se llevó a cabo en 16 hospitales de Australia, Japón, el Reino Unido y los EE. UU.
- Se inscribieron niños menores de 60 meses con un diagnóstico clínico de acondroplasia confirmado por pruebas genéticas y que hubieran completado un estudio de crecimiento basal o un periodo de observación en uno de tres cohortes secuenciales basadas en la edad en el momento del cribado: 24-59 meses (cohorte 1); 6-23 meses (cohorte 2); y 0-5 meses (cohorte 3). Cada cohorte incluyó participantes centinela que recibieron vosoritida para determinar la dosis diaria adecuada del medicamento, y el resto se asignó aleatoriamente (1:1) dentro de cada estrato de edad (excepto en Japón, donde los participantes se asignaron aleatoriamente dentro de cada cohorte) para recibir inyecciones subcutáneas diarias de vosoritida (30,0 µg/kg para lactantes de 0-23 meses; 15,0 µg/kg para niños de 24-59 meses) o placebo durante 52 semanas.
- Los pacientes se inscribieron en 3 cohortes según la edad al momento de selección, cada cohorte incluyó 4 o 3 pacientes centinela que recibieron Vosoritida para evaluar la seguridad a corto plazo y la farmacocinética antes de abrir el resto de la cohorte para la aleatorización. Los datos farmacocinéticos indicaron que la dosis adecuada para los pacientes menores de 2 años para lograr la exposición deseada es de 30 µg/kg/día.
- Se analizaron 75 pacientes inscritos, incluidos los centinelas de los cuales 43 recibieron Vosoritida y 32 placebo. Y se realizaron análisis solo con pacientes aleatorizados Vosoritida n=32 y placebo n=32.
- Dos participantes interrumpieron el tratamiento y el estudio: uno en el grupo de Vosoritida (muerte) y uno en el grupo de placebo (retiro).
- Criterios de valoración primarios: seguridad y tolerabilidad de Vosoritida y cambio desde el inicio en la puntuación-Z de longitud/altura.
- Criterios de valoración secundarios: cambios desde el inicio en la AGV y la relación de los segmentos corporales superior/inferior.

Seguridad

- Vosoritida fue bien tolerado sin que eventos adversos (EA) limitaran el tratamiento, con un perfil de seguridad consistente con el observado en niños mayores de 5 años. Los EA más comunes fueron las reacciones en el lugar de la inyección.
- Los EA graves fueron más frecuentes en el grupo de placebo (19%) en comparación con el grupo de Vosoritida (7%) y ninguno estuvo relacionado con el tratamiento.

Eficacia

- Durante las 52 semanas entre todos los pacientes inscritos hubo una mejora de +0.3 puntuación de desviación estándar (IC 95%: 0.07-0.54) en la puntuación-Z de estatura con Vosoritida versus placebo.
- Hubo un aumento en la AGV de +0.92 cm/año (IC 95%: 0.24-1.59) con Vosoritida en comparación con el placebo. La relación entre los segmentos corporales no cambió significativamente en -0.06 (IC 95%: -0.15;0.03).
- En todas las cohortes, se observó un cambio positivo en la puntuación-Z de la estatura en los niños tratados con Vosoritida.
- En la población aleatorizada hubo un aumento en la puntuación-Z de altura con desviación estándar de 0.25 (IC 95%: -0.02,0.53) con Vosoritida en comparación con placebo. Hubo un aumento en el AGV de +0.78 cm/año (IC 95%: 0.02,1.54) y un cambio en la relación de los segmentos corporales superior/inferior de -0.07 (IC 95%: 0.17,0.04) en los pacientes con Vosoritida. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la calidad de vida relacionada con la salud entre los grupos.
- En la semana 52 se observaron mejoras en el índice de apnea/hipopnea en 10 pacientes tratados y 9 pacientes tratados con placebo.

Conclusiones

- Vosoritida fue bien tolerado con un perfil de seguridad consistente con los datos en niños mayores de 5 años.
- Los niños con acondroplasia de 3 a 59 meses que recibieron Vosoritida durante 52 semanas tuvieron un perfil de eventos adversos leve y una ganancia en el cambio de la puntuación Z de la altura desde el inicio.
- No hay cambios significativos en la proporción de los segmentos corporales superior e inferior.

Evidencia del mundo real en pacientes menores de 2 años

Francia (28)

- Análisis de 57 pacientes tratados con Vosoritida durante un máximo de 14.5 meses en un programa de acceso temprano en Francia. Los pacientes tenían diagnóstico genético de acondroplasia y recibieron dosis de Vosoritida 15 ng/kg/día. De los 57, 22 recibieron Vosoritida durante 12 meses.
- Eficacia: puntuaciones Z de altura, AGV y aumento absoluto de talla para los 22 niños que completaron 12 meses de tratamiento.
- Seguridad: de los 57 pacientes se informaron 21 efectos adversos. Todos fueron leves y la mayoría fueron reacciones en el lugar de la inyección y vómitos. No se notificaron eventos graves relacionados con Vosoritida.

4. Uso de Vosoritida en Pacientes menores de 2 años

Estudio 111-209 (29)

- Características: Estudio Fase II abierto y aleatorizado que evalúa la seguridad de Vosoritida diario en bebés de 0-1 año con acondroplasia que tienen evidencia de compresión del foramen magno en riesgo de requerir cirugía de descompresión cervico-medular.
- Los pacientes de 0 a ≤ 12 meses que tengan acondroplasia confirmada mediante pruebas genéticas y que cumplan con los criterios de elegibilidad del estudio podrán inscribirse directamente en el estudio. La selección de pacientes para ingresar al estudio se realizará en unidades especializadas en displasia esquelética que rutinariamente realizan imagen de resonancia magnética nuclear (MRI) cerebral en lactantes con acondroplasia según el estándar de cuidado. La confirmación de la elegibilidad del paciente para el estudio se llevará a cabo mediante una lectura central independiente y cegada de la MRI cerebral, confirmando que el paciente tiene un puntaje AFMS2 definido como, "estrechamiento del foramen magno con pérdida del espacio del líquido cefalorraquídeo que rodea la médula" o AFMS3 (Achondroplasia Foramen Magnum Score) definido como, "estrechamiento del foramen magno con aplastamiento de la médula cervical sin cambio de señal en T2", incluyendo así a los pacientes que no necesitan una descompresión inmediata del foramen magno pero que, sin embargo, siguen estando en riesgo de necesitarla.
- Aproximadamente 20 pacientes se inscribirán en el ensayo, estratificados según la edad (0 a ≤ 6 meses, > 6 meses a ≤ 12 meses) y aleatorizados 1:1 mediante una aleatorización centralizada por IXRS Interactive Response Technology (IRT) Platform para recibir Vosoritida en etiqueta abierta, una vez al día por vía subcutánea combinado con el tratamiento estándar (vosoritida + tratamiento estándar) o solo el tratamiento estándar. Después de 24 meses de tratamiento aleatorizado, todos los pacientes pueden ser elegibles para completar 36 meses adicionales en el estudio recibiendo tratamiento de vosoritida en etiqueta abierta + tratamiento estándar. Los pacientes se inscribirán en hasta cuatro centros clínicos en todo el mundo.
- El objetivo principal es evaluar la seguridad del vosoritida subcutáneo diario combinado con el tratamiento estándar frente al tratamiento estándar solo cuando se administra a lactantes y niños pequeños con acondroplasia y signos y síntomas de compresión cervicomedular. El objetivo secundario del estudio es evaluar la eficacia del Vosoritida en niños que están en riesgo de requerir cirugía de descompresión cervicomedular. Los pacientes aleatorizados para recibir Vosoritida recibirán la dosis determinada como adecuada para su edad actual, según se identificó en el ensayo clínico de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evalúa la seguridad y eficacia del Vosoritida en lactantes y niños pequeños con ACH, de 0 a < 60 meses (111-206; NCT03583697). El estudio 111-206 determinó que la dosis adecuada para lograr una exposición adecuada depende de la edad, siendo necesario 30 $\mu\text{g/kg/día}$ para los pacientes menores de 24 meses y 15 $\mu\text{g/kg/día}$ para aquellos mayores de 24 meses. Por lo tanto, alcanzar los 24 meses de edad es el criterio

para reducir la dosis. La reducción de la dosis se realizará en la visita inmediatamente anterior a que el paciente cumpla 24 meses de edad.

- El desarrollo anormal y el crecimiento del foramen magno en lactantes y niños pequeños con acondroplasia, que conduce a la compresión del tronco encefálico y otras estructuras vitales que pasan por la unión craneocervical, es el factor más importante que conduce a un aumento de la mortalidad y la morbilidad en estos niños durante los primeros 5 años de vida. De manera similar, el crecimiento deficiente del canal espinal resulta en estenosis del canal espinal y compresión de la médula, lo que lleva a una morbilidad significativa en la edad adulta. Por lo tanto, uno de los objetivos clave de cualquier terapia de precisión destinada a mejorar la osificación endocondral-deteriorada que está en la raíz de esta condición es mejorar y restaurar la tasa de crecimiento del foramen magno y del canal espinal.
- Las recientes aprobaciones de Vosoritida, combinada con su perfil de seguridad y sus efectos prometedores en el crecimiento de los huesos largos en niños con acondroplasia de 5 a 18 años, nos permite plantear la hipótesis de que el tratamiento de lactantes y niños pequeños con esta terapia podría ser seguro y tener un efecto positivo en el crecimiento del foramen magno y el canal espinal, disminuyendo así las complicaciones médicas consecuentes.



5. Discusión

La acondroplasia es una enfermedad genética rara con un impacto significativo en la vida de los pacientes debido a la displasia ósea que afecta el crecimiento y desarrollo del esqueleto. (8) La mayoría de los individuos con acondroplasia son diagnosticados en la primera infancia, aunque el reconocimiento prenatal se ha vuelto más frecuente y preciso. Es fundamental que el diagnóstico no se retrase, ya que ciertas complicaciones solo pueden prevenirse mediante una evaluación e intervención temprana en la infancia.

Beneficios clínicos de Vosoritida: Vosoritida ha sido desarrollado como un tratamiento específico para la acondroplasia, y su impacto se ha evaluado a través de ensayos clínicos fase 3 en diferentes grupos etarios. Como se mencionó previamente, la evidencia disponible indica que Vosoritida actúa como un análogo del péptido natriurético tipo C (CNP), que modula la señalización del receptor de péptido natriurético tipo B (BNP), inhibiendo la señalización descendente del FGFR3 y promoviendo así la proliferación y diferenciación de condrocitos. Esto resulta en una mayor formación ósea endocondral, lo que puede mejorar el crecimiento lineal en los pacientes con acondroplasia. Tiene una vida media más larga que el CNP endógeno, lo que permite su administración subcutánea diaria. (2,30)

La alta prevalencia de complicaciones esqueléticas, respiratorias y neurológicas inherentes a la patología recalca la necesidad de intervenciones terapéuticas oportunas como la Vosoritida, que tiene el potencial de mejorar la calidad de vida de los pacientes con acondroplasia. Este tratamiento puede reducir la incidencia de cirugías y complicaciones, así como apoyar el crecimiento y desarrollo óseo, disminuyendo la carga de estas enfermedades.

Como se documentó previamente, Los ensayos clínicos de fase 3 de Vosoritida demostraron un aumento en la velocidad de crecimiento anualizada de 1,57 cm/año en niños con acondroplasia de 5 años y mayores, lo cual se mantuvo durante 3 años. Lo que refleja un impacto positivo en el desarrollo óseo proporcionado y la estatura final esperada. Además, el seguimiento a largo plazo de los participantes en los ensayos clínicos ha mostrado una sostenibilidad de estos beneficios sin evidencia de maduración ósea acelerada. Adicionalmente, el perfil de seguridad de Vosoritida fue considerado aceptable en ensayos clínicos y en contextos post-comercialización. (8,24,31)

Los efectos del tratamiento con Vosoritida se observaron en niños de 2 a 5 años y en aquellos mayores de 5 años. Sin embargo, datos preliminares de ensayos en lactantes de 4,4 a 59,8 meses demostraron mejoras en la talla y en el crecimiento desproporcionado con Vosoritida, aunque el número de participantes en el grupo de lactantes fue menor. (29,32) Esto puede asociarse a las dificultades en el diagnóstico temprano y oportuno y a complicaciones asociadas que limitan el uso temprano por ej. Estrechez del foramen magno. Los efectos de Vosoritida en el foramen magno en lactantes menores de 2 años están actualmente bajo investigación - estudio 111-209.

Vosoritida podría reducir el riesgo de estenosis del foramen magno si el tratamiento se inicia en la infancia.(29)

En Australia, el registro de Vosoritida por la Administración de Productos Terapéuticos (TGA) y la posterior inclusión en el Esquema de Beneficios Farmacéuticos (PBS) representan avances históricos en el manejo de la acondroplasia. Inicialmente aprobado para pacientes de 2 años y mayores, su etiqueta fue recientemente extendida para abarcar el uso en lactantes desde el nacimiento. (30)

Consenso de uso de Vosoritida en niños con Acondroplasia en Australia: Las recomendaciones del consenso del uso de medicamento en Australia incluyen la necesidad de un manejo multidisciplinario para los pacientes en tratamiento con Vosoritida. Se recomienda que los pacientes sean evaluados por un equipo especializado en acondroplasia, que incluya endocrinólogos, genetistas y otros profesionales de la salud aliados, para garantizar una atención integral. (8)

Criterios para el uso del medicamento:

Según el Consenso de Uso de Vosoritida en Australia, al iniciar el tratamiento con Vosoritida, la agencia reguladora exige que el paciente tenga un diagnóstico molecular de acondroplasia. Es decir, debe tener una prueba molecular que confirme la detección de mutaciones en el gen *FGFR3* asociadas con la patología.

Además, los pacientes no deben tener evidencia de cierre de la placa de crecimiento, lo cual debe demostrarse mediante al menos uno de los siguientes criterios:

- Radiografías bilaterales de rodilla (tibia proximal, fémur distal), tomadas dentro de los 6 meses previos a la solicitud si la pubertad ha comenzado.
- Radiografías bilaterales de rodilla (tibia proximal, fémur distal), tomadas dentro de los 2 años de iniciar el tratamiento si la pubertad no ha comenzado.
- Una velocidad de crecimiento anual superior a 1,5 cm/año evaluado durante un período de al menos 6 meses.

Dado que los datos de crecimiento deben obtenerse durante un período de 6 meses, los criterios de radiografía se recomiendan en lactantes menores de 6 meses. Se espera que los criterios de velocidad de crecimiento sean los más utilizados para iniciar y continuar el tratamiento en niños con Vosoritida. La velocidad de crecimiento típica en niños con acondroplasia es de aproximadamente 4 cm/año. Si el crecimiento de un niño se desacelera a menos de 1,5 cm/año antes de la pubertad tardía, se requieren investigaciones urgentes para determinar las causas del fallo de crecimiento.

Para continuar el tratamiento de un paciente con Vosoritida, el prescriptor debe confirmar que el paciente ha recibido previamente Vosoritida para la acondroplasia y que no tiene evidencia de cierre de la placa de crecimiento, utilizando ya sea los criterios de velocidad de crecimiento o las radiografías, como se describió anteriormente. Además, debe evaluar la necesidad de ajustar la dosis según la edad, el peso y la respuesta del paciente, con la documentación correspondiente en el expediente clínico para los padres del niño y su médico de familia. En niños con un peso

inferior a 10 kg, estos cambios deben evaluarse en consulta con expertos en acondroplasia.

Por otro lado, el tratamiento con Vosoritida debe interrumpirse si los pacientes muestran evidencia de cierre de la placa de crecimiento en una radiografía o tienen una velocidad de crecimiento anual de menos de 1,5 cm/año en la pubertad tardía en dos mediciones consecutivas durante un período de al menos 6 meses.

Recomendaciones antes de iniciar el tratamiento:

Si el paciente presenta complicaciones severas de la acondroplasia (estenosis o compresión en la unión craneocervical/medula espinal, deformidades espinales, problemas respiratorios durante el sueño), se debe realizar un manejo médico o quirúrgico adecuado antes de iniciar el tratamiento con Vosoritida. Los lactantes deben someterse a un estudio del sueño y a una resonancia magnética de la unión craneocervical antes de comenzar el tratamiento. Se debe evaluar a los pacientes para detectar cualquier condición médica que pueda afectar el crecimiento (por ejemplo, hipotiroidismo), y el tratamiento debe estar optimizado. Los pacientes que tienen condiciones cardíacas, otras condiciones que predispongan a la hipotensión o que están tomando medicamentos asociados con la presión arterial baja pueden estar en mayor riesgo de hipotensión sintomática debido al medicamento y pueden requerir una vigilancia más estrecha durante la administración inicial del medicamento.(8)

Los pacientes y sus familias deben recibir educación sobre los posibles beneficios y efectos secundarios de Vosoritida, los resultados esperados según la edad, la necesidad de administración diaria del medicamento, el almacenamiento adecuado y la refrigeración, así como la importancia de las evaluaciones regulares, las visitas de seguimiento, la asistencia a la sesión de capacitación y la necesidad de monitoreo a largo plazo. Adicionalmente, se debe proporcionar a los padres, cuidadores y pacientes, cuando sea apropiado, capacitación sobre la administración del medicamento y técnicas de inyección, que incluya la reconstitución precisa del medicamento, la rotación regular de los sitios de inyección, la correcta colocación de la aguja, el monitoreo de cualquier evento adverso o reacciones en el sitio de inyección y su manejo. (8)

Recomendaciones al iniciar el tratamiento:

Se recomienda idealmente el manejo y seguimiento de los pacientes en un centro de referencia especializado en acondroplasia. Los pacientes y sus familias deben ser supervisados durante la administración de la primera dosis, y todos los pacientes deben ser monitoreados posteriormente para evaluar cualquier reacción o efecto adverso. La primera dosis de Vosoritida debe ser administrada bajo supervisión médica para asegurar que las técnicas utilizadas por los pacientes y sus familias sean correctas y que el niño tolere la inyección.

Los pacientes deben ser observados durante un mínimo de 2 horas, dado que la vida media del medicamento es de 28 minutos. El pulso y la presión arterial deben ser verificados antes de la dosis, a los 15 y 30 minutos post-inyección, y luego cada 30

minutos hasta que termine el período de observación. Si el niño presenta hipotensión sintomática, se requiere una revisión médica. Se recomienda una revisión clínica antes del alta para confirmar la administración continua por parte del cuidador en el hogar. Las familias deben recibir los detalles de contacto de su equipo clínico, contactos de emergencia fuera del horario laboral y la línea de apoyo local para inyecciones.

Se recomienda una primera consulta de seguimiento 2–4 semanas después de la primera dosis de Vosoritida para verificar efectos adversos, técnica de inyección, tolerancia, cumplimiento del paciente, desafíos con la administración del medicamento y responder a cualquier pregunta adicional (R). (8)

Recomendaciones para el seguimiento del tratamiento:

Los pacientes tratados deben ser evaluados regularmente para monitorear el crecimiento, las complicaciones de la acondroplasia y la eficacia y seguridad del tratamiento con Vosoritida. Las visitas de monitoreo continuas deben comenzar 6 meses después de la primera dosis de Vosoritida y luego deben incluir visitas cada 6 meses y anuales. Las visitas deben incluir evaluaciones esenciales y recomendadas para monitorear los eventos adversos relacionados con el crecimiento del tratamiento. También se deben evaluar las complicaciones musculoesqueléticas, neurológicas u otras asociadas con la acondroplasia.

De acuerdo con las guías clínicas (33) los pacientes con acondroplasia requieren acceso a médicos subespecialistas y profesionales de la salud interdisciplinarios como parte de su atención de rutina. Aunque se recomienda un servicio especializado en acondroplasia para el monitoreo continuo de los pacientes tratados con Vosoritida, es probable que algunos niños y familias necesiten un modelo de "atención compartida" entre el servicio especializado en acondroplasia y un servicio comunitario de pediatría o subespecialista pediátrico, debido a los desafíos logísticos para acceder a servicios de salud terciarios.

Si se observan eventos adversos graves que puedan estar relacionados con el medicamento, o si el paciente no responde al tratamiento con Vosoritida a pesar de tener placas de crecimiento abiertas, esto debe discutirse con la clínica especializada para una gestión adecuada. En caso de eventos adversos graves que se sospeche están relacionados con Vosoritida, el paciente debe recibir manejo clínico y se debe reportar. Identificar el empeoramiento de deformidades espinales y epífisis femoral superior deslizada es importante, ya que pueden estar asociadas con un crecimiento acelerado. Los pacientes que no responden a Vosoritida a pesar de tener placas de crecimiento abiertas deben ser evaluados para condiciones como escoliosis significativa y deformidades en varo de rodillas que pueden resultar en una altura de pie reducida. Condiciones raras no relacionadas, como la deficiencia de hormona de crecimiento, también pueden necesitar ser excluidas.

Recomendaciones para la suspensión del medicamento:

El tratamiento debe suspenderse si el paciente tiene, o está en riesgo de tener, hipotensión, por ejemplo, cuando la ingesta de líquidos se reduce durante una

enfermedad intercurrente grave y durante el período perioperatorio (suspender hasta salir de recuperación) (25), o interrumpir el tratamiento cuando el AGV es inferior a 1,5 cm por año, cuando el paciente ha alcanzado el 99% de su altura adulta, o según la edad ósea, evaluada mediante el método de Greulich y Pyle.

Consideraciones Especiales para el Uso de Vosoritida en pacientes de 0 a 24 Meses: La evidencia actual y la comprensión de la fisiopatología de la acondroplasia sugieren que el tratamiento con Vosoritida puede ser beneficioso incluso en niños menores de 2 años. (34)

- En bebés menores de 28 días, además de la primera dosis, la segunda dosis de Vosoritida también debe administrarse bajo supervisión médica en una clínica especializada, y el período de observación post-dosis debe ser de 4 horas para ambas dosis.
- En bebés e infantes menores de 24 meses de edad, todas las visitas de monitoreo (cada 6 meses y anuales) deben realizarse en una clínica especializada.
- Para los bebés e infantes de 2 años y menores, se recomienda una clínica especializada para iniciar el tratamiento con Vosoritida y para el monitoreo continuo, para garantizar recursos adecuados para realizar las evaluaciones requeridas. Para estos niños, una revisión formal en la clínica especializada debe ocurrir 3 meses después de comenzar con Vosoritida.
- Para los niños pequeños que no pueden mantenerse de pie de forma independiente, se necesitan mediciones de longitud en decúbito supino. Para las instalaciones que gestionan a niños menores de 24 meses, se recomienda un pediatra en consulta con un especialista médico con experiencia en el manejo de la acondroplasia.
- No hay datos encontrados en la literatura sobre el uso de Vosoritida en pacientes que pesan menos de 3 kg, se recomienda que el uso de Vosoritida en estos pacientes se analice y se tome la decisión de uso según los criterios clínicos.



6. Concepto final

Con el objetivo de promover el uso racional de la Vosoritida en el tratamiento de la acondroplasia, la ACMGen presenta en este documento un análisis detallado que abarca el contexto fisiopatológico de la enfermedad, el mecanismo de acción del medicamento, su impacto en la calidad de vida de los pacientes y los principales desafíos clínicos asociados. Este análisis incluye tanto una perspectiva global como una específica para el contexto latinoamericano y colombiano.

Los estudios disponibles a la fecha sugieren que el tratamiento con Vosoritida es seguro y eficaz con evidencia respecto a: aumento en la velocidad de crecimiento anual, efecto positivo en la estenosis del foramen magno y el canal espinal, disminuyendo así las complicaciones médicas consecuentes. Así mismo, se observó una mejoría en la calidad de vida y un aumento de la puntuación Z de la altura. Estos resultados observados difieren de los datos obtenidos en estudios del curso natural de la enfermedad donde se observan complicaciones a edades tempranas y un deterioro de la calidad de vida.

En los estudios disponibles en acondroplasia con el uso del medicamento se incluyen en este concepto los pacientes menores de 2 años, entre 2 a 5 años y mayores de 5 años. Debido a la evidencia actual, además de contar con aprobación de la FDA y la EMA y su respectiva ampliación, se cuenta con aprobación de uso temprano en agencias regulatorias de Australia y Japón resaltando la importancia y posibles beneficios de un inicio de terapia temprano y oportuno teniendo en cuenta la fisiopatología. (2,25)

Adaptación al contexto colombiano:

Teniendo en cuenta estudios de farmacocinética y las recomendaciones de la FDA y la EMA (2,25), la ACMGen da las siguientes recomendaciones:

- Vosoritida está indicado para aumentar el crecimiento lineal en pacientes pediátricos con acondroplasia que tienen epífisis abiertas, basado en la mejora de la velocidad de crecimiento anualizada.
- Dosis recomendada: La dosis recomendada se basa en el peso corporal real del paciente y utilizando las tablas aprobadas por los entes regulatorios.
- Vía de administración: Vosoritida se administra mediante inyección subcutánea una vez al día, se recomienda administrar aproximadamente a la misma hora cada día, si es posible. El volumen para administrar (volumen de inyección) se determina según el peso corporal del paciente y la concentración del medicamento reconstituido (0,8 mg/mL o 2 mg/mL). Debe reconstituirse antes de su uso.
- Para reducir el riesgo de hipotensión y sus signos y síntomas asociados, se debe instruir al cuidador y al paciente sobre eventos adversos. Adicionalmente, se recomienda: tener una ingesta adecuada de alimentos antes de la administración y beber aproximadamente 240 a 300 mL de líquidos en la hora previa a la administración del medicamento.
- Dosis omitida: Si se omite una dosis del medicamento, esta puede administrarse dentro de las 12 horas posteriores a la hora programada. Pasadas las 12 horas,

se debe omitir la dosis olvidada y administrar la siguiente dosis diaria de acuerdo con el horario habitual de dosificación.

- Monitoreo del crecimiento: Se debe monitorear y evaluar regularmente el peso corporal, el crecimiento y el desarrollo físico del paciente cada 3 a 6 meses. Ajustar la dosis de acuerdo con el peso corporal actual del paciente.
- Duración del tratamiento: Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento al confirmar que ya no hay potencial de crecimiento, indicado por el cierre de las epífisis. Sin embargo, se requiere de estudios adicionales con seguimiento más prolongados que evalúen los beneficios del inicio temprano de la terapia en lactantes. Por lo tanto, la necesidad de continuar la terapia debería ser evaluada regularmente y considerada para cada paciente dependiendo de la presentación clínica y respuesta a la terapia.

El consenso internacional sobre el diagnóstico y tratamiento multidisciplinario de la acondroplasia, publicado por Savarirayan R. et al. en 2022, enfatiza la importancia de un equipo multidisciplinario para el manejo integral de esta condición. Un tratamiento adecuado de las complicaciones médicas, funcionales y psicosociales que pueden presentarse a lo largo de la vida de los pacientes con acondroplasia es esencial para mejorar su calidad de vida y la de sus familias. Adoptar un enfoque proactivo y coordinado en la atención clínica y psicosocial de estos pacientes es crucial debido a la naturaleza multisistémica de la enfermedad. Asimismo, se recomienda un seguimiento riguroso de las comorbilidades asociadas y de las necesidades cambiantes a lo largo de las diferentes etapas de la vida. (30)

En Colombia, los pacientes con acondroplasia enfrentan desafíos significativos en el acceso a una, diagnóstico temprano, atención médica adecuada y oportuna. La atención multidisciplinaria se ve limitada por el desconocimiento de la enfermedad y la variabilidad en los criterios de seguimiento y manejo, lo que complica el recorrido de los pacientes por el sistema de salud. Esto resulta en una fragmentación de la atención, obligando a los pacientes a visitar múltiples instituciones y consultar a distintos especialistas, quienes a menudo emiten recomendaciones contradictorias. Esta falta de coherencia en el manejo dificulta que los pacientes reciban una orientación clara sobre su tratamiento. Las dificultades son aún más acentuadas en el caso de enfermedades raras de origen genético, debido a la baja prevalencia de estas condiciones, lo que provoca que el personal médico carezca del conocimiento necesario para su manejo adecuado, retrasando así el acceso a un tratamiento integral y afectando negativamente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

La introducción de Vosoritida en el tratamiento de la acondroplasia en Colombia representa una oportunidad para abordar algunos de estos desafíos, especialmente cuando se integra dentro de un enfoque multidisciplinario. Vosoritida, al ser una terapia específica que promueve el crecimiento lineal y potencialmente reduce la necesidad de intervenciones quirúrgicas, puede facilitar un manejo coordinado y centrado en el paciente. Además, su uso temprano en pacientes pediátricos (2,25) permite intervenir antes de que se desarrollen complicaciones graves, como la estenosis del foramen

magno, mejorando así los resultados a largo plazo con un uso autolimitado de la molécula acorde al estado de las placas de crecimiento.

Para garantizar un uso efectivo de vosoritida en el país, es fundamental capacitar a los profesionales de la salud en su manejo, así como establecer centros de referencia especializados que brinden un seguimiento integral y continuo a los pacientes tratados. Esto permitiría disminuir la fragmentación de la atención, facilitando el acceso a un tratamiento coherente y especializado, y asegurando que los pacientes reciban una atención de calidad adaptada a sus necesidades específicas. Asimismo, la recopilación de datos locales sobre la seguridad y eficacia de vosoritida contribuirá a un mejor entendimiento de su impacto en la población colombiana, permitiendo ajustar las recomendaciones de uso a las características particulares del sistema de salud nacional.

7. Conclusiones

Establecer e implementar la infraestructura, el equipo multidisciplinario, y la capacitación especializada es fundamental para preparar a los clínicos en la prescripción de vosoritida en Colombia. La adopción de protocolos de evaluación antes del inicio del tratamiento y un seguimiento riguroso garantizan un monitoreo adecuado de los pacientes, permitiendo identificar señales de seguridad y evaluar la respuesta al tratamiento de forma continua. Esto asegura que las expectativas del uso de vosoritida se manejen de manera adecuada y realista.

El inicio temprano de vosoritida, respaldado por la evidencia disponible, ofrece ventajas significativas en el manejo de la acondroplasia, mejorando el crecimiento y desarrollo óseo de los pacientes pediátricos. Esta intervención temprana puede reducir la necesidad de procedimientos invasivos y mejorar la calidad de vida de los pacientes. A medida que más profesionales de la salud adopten su uso en la práctica clínica, se hace cada vez más necesario desarrollar directrices internacionales de consenso que estandaricen el tratamiento y aseguren su correcta implementación.

Compartir las experiencias de los primeros proveedores que han tratado a niños con acondroplasia con vosoritida será esencial para la creación de estándares y guías terapéuticas. Esto permitirá un mejor entendimiento del impacto del medicamento en la práctica clínica y facilitará la optimización de su uso en el contexto local, adaptando la terapia a las necesidades específicas de los pacientes colombianos.



8. Bibliografía

1. Pauli RM. Achondroplasia: A comprehensive clinical review. Vol. 14, Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central Ltd.; 2019.
2. EMA. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. [cited 2024 Oct 16]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210826152503/anx_152503_es.pdf
3. Semler O, Cormier-Daire V, Lausch E, Bober MB, Carroll R, Sousa SB, et al. Vosoritide Therapy in Children with Achondroplasia: Early Experience and Practical Considerations for Clinical Practice. *Adv Ther*. 2024 Jan 1;41(1):198–214.
4. Fagen K, Blask A, Rubio E, Bulas D. Achondroplasia in the Premature Infant: An Elusive Diagnosis in the Neonatal Intensive Care Unit. *American Journal of Perinatology Reports*. 2017 Jan;07(01):e8–12.
5. Leiva-Gea A, Martos Lirio MF, Barreda Bonis AC, Marín del Barrio S, Heath KE, Marín Reina P, et al. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2022 Dec;97(6):423.e1–423.e11.
6. Tofts L, Ireland P, Tate T, Raj S, Carroll T, Munns CF, et al. Consensus Guidelines for the Use of Vosoritide in Children with Achondroplasia in Australia. *Children*. 2024 Jul 1;11(7).
7. Hoover-Fong J, Cheung MS, Fano V, Hagenas L, Hecht JT, Ireland P, et al. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. Vol. 146, *Bone*. Elsevier Inc.; 2021.
8. Tofts L, Ireland P, Tate T, Raj S, Carroll T, Munns CF, et al. Consensus Guidelines for the Use of Vosoritide in Children with Achondroplasia in Australia. *Children* [Internet]. 2024 Jun 28;11(7):789. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/11/7/789>
9. Janika Blömeke. APLES – The Achondroplasia Personal Life Experience Scale. [Hamburg-Eppendorf]: University of Applied Science; 2015.
10. Fano V, Kim CA, Rosselli P, Dib R El, Shediak R, Magalhães T, et al. Impact of achondroplasia on Latin American patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Vol. 17, *Orphanet Journal of Rare Diseases*. BioMed Central Ltd; 2022.
11. Otto Sánchez, Ayredo Brito-Arreaza, Maria Concepción Alvarez-Arratia, Nancy Ranúrez. Prevalencia de Displasias Esqueléticas en Recién Nacidos en el Hospital Ruíz y Páez de Ciudad Bolívar. Venezuela. Período 1978-1990. *Invest Cln*. 1991 Jul 29;32(2).
12. Fano DV, Lejarraga H. Hallazgos frecuentes en la atención clínica de 96 niños con acondroplasia Artículo original. *Arch Argent Pediatr*. 2020;6(98):368–75.
13. Cristiana Caballero Cervantes, Maria Del Carmen García Cruz, Armando de Uña Flores, Maria Eloisa González Sandoval, Ignacio Mora Magaña. La eficacia de los ejercicios de flexión de columna y la electroterapia combinados en la corrección de la hiperlordosis lumbar en niños con acondroplasia. [México DF]; 2006.

14. Medeiros PFV, Dantas CMF, Ferreira IEL, Araújo HCA. Relação entre acondroplasia e obesidade: série de casos em um centro de referência em genética médica. RSC Online. 2017;117-25.
15. Ceroni JRM, Soares DC de Q, Testai L de C, Kawahira RSH, Yamamoto GL, Sugayama SMM, et al. Natural history of 39 patients with achondroplasia. Clinics. 2018;73.
16. Isael Godoy Escobar. Acondroplasia: Revisión de 30 años en el Instituto Nacional de Pediatría. [México DF]: UNAM; 2004.
17. Tello C, Bersusky E, Francheri Wilson A, Noel M, Klappenbach H. El raquis en la acondroplasia. Vol. 64, Rev. Asoc. Arg. Ortop. y Traumatol. 1998.
18. Junior ALC. Alterações do esqueleto axial e complicações neurológicas na acondroplasia. Universidade Federal de Minas Gerais.; 2014.
19. Arita ES, Pippa MGB, Marcucci M, Cardoso R, Cortes ARG, Watanabe PCA, et al. Assessment of osteoporotic alterations in achondroplastic patients: A case series. Clin Rheumatol. 2013 Mar;32(3):399-402.
20. Medeiros PFV, Anjos ALB, Marquis VB. Complicações otorrinolaringológicas em pacientes com acondroplasia. 2019.
21. Alves FA. Acondroplasia e suas implicações neurocirúrgicas em uma série de casos pediátricos. [Rio de Janeiro]: Fundação Oswaldo Cruz Instituto Nacional de Saúde da Mulher; 2018.
22. Rodriguez-Gomez J, Aldarondo A, Vidot F, Quiñones A, Rivera M, Cintrón E. Acondroplasia: Un Estudio Pionero Sobre Las Características Psicosociales Y Médicas De Una Muestra En Puerto Rico. PRMA Boletim. 2015;107(3).
23. Petitto M, Baumotte FA. Métodos de avaliação nutricional em indivíduos acondroplásicos. Centro Universitário de Brasília; 2014.
24. Llerena J, Rosselli P, Aragão A, Valenzuela C, Bertola D, Mendez Y, et al. Lifetime Impact Study for Achondroplasia (LISA): Findings from an observational and multinational study focused on health-related quality of life in individuals with achondroplasia in Latin America. Genetics in Medicine Open. 2023 Nov;100843.
25. FDA. Highlights of prescribing information [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 16]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/214938s002lbl.pdf
26. Ministério da Saúde. Voxzogo (vosoritida): novo registro. 2021.
27. Ravi Savarirayan, William R Wilcox, Paul Harmatz, John Phillips, Lynda E Polgreen, Louise Tofts, et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3–59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Child Adolesc Health. 2024;8(1):40–50.
28. Valérie Cormier-Daire, Thomas Edouard, Bertrand Isidor, Shelda Cohen, Swati Mukherjee, Jeanne Pimenta, et al. Real-world safety and effectiveness of vosoritide: Results from an early access program in France. Netherlands; 2023.
29. 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 surgery. Sci Prog. 2021;104(1).

30. 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. Vol. 18, Nature Reviews Endocrinology. Nature Research; 2022. p. 173–89.
31. Paley D. Extensive limb lengthening for achondroplasia and hypochondroplasia. Children. 2021 Jul 1;8(7).
32. 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. Genetics in Medicine. 2021 Dec 1;23(12):2443–7.
33. Semler O, Cormier-Daire V, Lausch E, Bober MB, Carroll R, Sousa SB, et al. Vosoritide Therapy in Children with Achondroplasia: Early Experience and Practical Considerations for Clinical Practice. Adv Ther. 2024 Jan 1;41(1):198–214.
34. Polgreen LE, Savarirayan R, Wilcox WW, Harmatz P, Phillips J, Tofts L, et al. A randomized controlled trial of vosoritide in infants and toddlers with achondroplasia. Pediatric Endocrinology. 2023 Mar.

