

EFICACIA Y SEGURIDAD DE VOSORITIDA EN PACIENTES CON ACONDROPLASIA versión 1/Consulta Pública

SECCIONES DE ESTE DOCUMENTO

I. INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS -

Contenido

1- Introducción	2
2- Objetivo y pregunta de investigación	3
3- Metodología	4
4- Tecnología	5
5- Resultados	7
5.1- Búsqueda bibliográfica	7
5.2- Efectos para la salud: eficacia y seguridad	8
5.3- Otros informes de ETS	13
5.4- Guías de práctica clínica y políticas de cobertura	14
5.5- Impacto sobre el Gasto Estatal	16
5.5.1- Cálculo de la población blanco	16
5.5.2- Estimación del costo del tratamiento con vosoritida	16
5.5.3- Impacto en el Gasto Público del Subsector Estatal	18
5.5.4- Consideraciones de Costo de Oportunidad	18
5.5.5- Otras Evaluaciones Económicas	18
5.6- Impacto en la Equidad	19
5.7- Impacto en la salud pública	22
6- Conclusión	22
7- ANEXO I Perfil de Evidencia de vosoritida en ACH	24
8- Bibliografía	25

1- Introducción

La acondroplasia (ACH, OMIM 100800) es una enfermedad ósea de origen genética, es la forma más común de talla baja desproporcionada hereditaria.^{1, 2} Se debe a una mutación en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3) y se hereda en forma autosómica dominante. El diagnóstico se basa en las características clínicas y radiológicas y se confirma con estudios de biología molecular.^{1,3,4}

Se caracteriza por presentar talla baja desproporcionada con extremidades cortas, manos cortas y anchas con forma de "tridente", macrocefalia con frente prominente e hipoplasia medio-facial, tórax pequeño e hiperlordosis lumbar. Las características radiológicas más importantes son huesos largos, cortos y gruesos, falanges cortas y anchas, alas ilíacas cuadradas, estrechamiento de la escotadura sacrociática, distancia interpedicular estrecha en la columna lumbar distal y cuerpos vertebrales cortos, base del cráneo y foramen magnum^{1*} pequeños.^{3,4} Al nacer, los pacientes con ACH se encuentran 2,21 y 1,42 DE (desviación estándar) por debajo del percentil 50 de las referencias nacionales sin esta patología (niños y niñas, respectivamente). Durante el primer año de vida, la talla disminuye progresivamente, siendo de -4,49 y -4,23 DE a los 12 meses. Al término del desarrollo puberal, la talla es de -5,02 DE a los 15 años para los niños y de -5,45 DE a los 13 años para las niñas. En la edad adulta alcanzan un puntaje de la talla media expresada en puntaje Z (PZ) de -6,42 y -6,72 por debajo de la talla adulta sin ACH, llegando a talla adulta final promedio en los hombres de aproximadamente 130 cm, con un rango de 120 a 145 cm y en las mujeres de 125 cm, con un rango de 115 a 137 cm.^{3,4}

La ACH afecta la calidad de vida física, emocional y social de niños y adultos, experimentando trastornos neurológicos y psiquiátricos por desadaptación social y dependencia.⁵⁻⁸ Además, los adultos con ACH pueden presentar problemas económicos por menor nivel educativo y falta de oportunidades laborales.⁹ Así también, refieren experimentar episodios de falta de respeto y humillación debido a las asociaciones que se hacen con el estereotipo construido sobre ellos.¹⁰

Se considera una enfermedad poco frecuente.^{11,12} Se presenta con una prevalencia de 3,72 a 4,60 cada 100.000 nacimientos en todo el mundo.¹³ En América Latina, la prevalencia al nacer varía de 2,6 a 4,5 por cada 100.000 nacimientos.^{10,14-17}

El abordaje de la condición es interdisciplinario e individualizado de por vida.^{4,18,19} Los tratamientos de la ACH se han enfocado en mejorar la funcionalidad y mitigar riesgos vitales,

^{1*}Abertura en hueso occipital, en la base del cráneo que permite la conexión del cerebro con la médula espinal.

como la cirugía de elongación de extremidades, corrección del genu varo^{2*} y la descompresión quirúrgica del foramen magnum. Existen terapias que han demostrado eficacia en modelos murinos y se encuentran en fases de desarrollo clínico entre ellas infgratinib²⁰ de administración oral y Transcon-CNP²¹ de administración subcutánea semanal. Vosoritida es un tratamiento orientado al crecimiento óseo que busca conseguir, entre otros objetivos, mejora en la calidad de vida relacionada con la salud en personas con acondroplasia.^{4,13,22}

2- Objetivo y pregunta de investigación

Objetivos:

- Evaluar la eficacia y seguridad de vosoritida en pacientes con diagnóstico de acondroplasia con epífisis abiertas mayores de 4 meses de edad.
- Estimar los efectos en la salud, el gasto estatal en salud, equidad, salud pública e implicancias organizacionales de la provincia de Mendoza.

Pregunta de investigación:

- a. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de vosoritida en pacientes con diagnóstico de certeza de Acondroplasia mayores de 4 meses de edad con epífisis abiertas?
- b. ¿Cuál es el uso de recursos, el impacto en la salud y en la equidad de la incorporación de vosoritida en la Provincia de Mendoza?

Se formuló una pregunta de investigación en formato PICO y se realizó la búsqueda bibliográfica controlada (Tabla N°1).

^{2*}Anomalia posicional caracterizada por una curvatura hacia afuera de las piernas, en la que las rodillas permanecen muy separadas cuando una persona está de pie con los pies y los tobillos juntos.

Tabla 1: Pregunta de investigación en formato PICO y criterios de elección de los estudios

POBLACIÓN	Pacientes con diagnóstico confirmado de acondroplasia, mayores de 4 meses de edad y con epífisis abiertas
INTERVENCIÓN	Vosoritida
COMPARADOR	Estándar de cuidado
RESULTADOS	Eficacia: Talla final expresada en puntaje Z (cierre de epífisis); velocidad de crecimiento anualizada en cm/año; puntaje Z de talla anualizada; proporción corporal segmento superior/inferior; calidad de vida; reducción de las complicaciones asociadas a la enfermedad (estrechez de la unión cervico-medular a nivel del foramen magno, estenosis del canal vertebral). Seguridad: eventos adversos asociados al tratamiento (mortalidad; ingresos hospitalarios, anafilaxia, convulsiones, fracturas, incidencia de eventos adversos graves).
ESTUDIOS	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, guías de práctica clínica, informes de ETS, evaluaciones económicas, estudios clínicos en curso, políticas de cobertura.

ETS: Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias; PICO: población, intervención, comparador y resultados (por outcome del inglés).

Puntaje Z de talla: valor estadístico que indica cuántas desviaciones estándar (DE) una medición se encuentra por encima o por debajo de la media de una población de referencia de la misma edad y sexo.

Se evaluaron desenlaces según metodología GRADE en críticos, importantes e importancia limitada, según se describe:

Críticos: Calidad de vida, reducción de las complicaciones asociadas a la enfermedad, eventos adversos graves asociados al tratamiento.

Importantes: talla final expresada en puntaje Z (cierre de epífisis), puntaje Z de talla anualizada, proporción corporal del segmento superior/inferior.

Importancia limitada: velocidad de crecimiento anualizada (VCA) en cm/año.

3- Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA), Revisiones sistemáticas (RS), Metaanálisis, guías clínicas, informes de ETS, Evaluaciones

económicas y políticas de cobertura en bases de datos como: Pubmed, Cochrane, Epistemonikos, BRISA y International HTA Database (INAHTA). Se consultaron fuentes de agencias internacionales National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Drugs Agency- CDA , Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica- CONETEC-Argentina, Instituto de Eficiencia Clínica y Sanitaria- (IECSArgentina), Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías Brasil - (CONITEC). Fuentes regulatorias como la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Food and Drug Administration-(FDA), European Medicines Agency- (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios- (AEMPS), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil -(ANVISA), Therapeutic Goods Administration de Australia (TGA), Pharmaceuticals and Medical Devices Agency de Japón- (PMDA). También registros de ensayos clínicos en curso (clinical trials) y políticas de coberturas.

La búsqueda se realizó a través de los términos “vosoritide, vosoritida y voxzogo#. En Pubmed se utilizó una estrategia de búsqueda con los siguientes términos: (("vosoritide"[Supplementary Concept] OR "vosoritide"[All Fields] OR "vozzogo"[All Fields]) AND ("achondroplasia"[MeSH Terms] OR "achondroplasia"[All Fields])).

Se seleccionaron los estudios que cumplieran con los criterios de inclusión, para el análisis de la certeza de la evidencia se utilizó el programa GRADEpro GDT. Para la estimación del gasto estatal se utilizó Microsoft excel.

Para el desenlace puntaje Z de talla anualizada, en base a la literatura y consultas con expertos, se estableció como umbral de beneficio clínico un aumento de al menos 0,5 por año.²³

Se estableció como umbral de efecto en el gasto estatal de \$ARG 269.464.513, valor permisivo o cota superior, por tratarse de una enfermedad poco frecuente. A este valor se llega utilizando la propuesta metodológica de cálculo del BID, adaptado a las fuentes de datos disponibles en Mendoza.²⁴

4- Tecnología

Vosoritida pertenece al grupo farmacoterapéutico para el tratamiento de enfermedades óseas, agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización (Clasificación ATC: M05BX07).

Es un péptido natriurético tipo C (CNP) modificado. En los pacientes con acondroplasia, el crecimiento óseo endocondral está regulado de forma negativa debido a una mutación de ganancia de función en el receptor 3 de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3). La unión de vosoritida al receptor de péptidos natriuréticos de tipo B (NPR-B) antagoniza la

señalización de cascada abajo del FGFR3 al inhibir las quinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2 (ERK1/2) en la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) en el nivel de la serina/treonina proteína quinasa RAF-1 (fibrosarcoma de crecimiento rápido). Actúa como regulador positivo del crecimiento óseo endocondral, ya que promueve la proliferación y diferenciación de los condrocitos.

La EMA aprobó el 26 de agosto de 2021 el uso de vosoritida para el tratamiento de ACH en niños mayores de 2 años sin el cierre de epífisis.²⁵ El 14 de septiembre de 2023, el *Comité de Medicamentos de Uso Humano* (CHMP) de la EMA aprobó una ampliación de la indicación existente para incluir el tratamiento de la acondroplasia en pacientes a partir de los 4 meses de edad.²⁶

La FDA aprobó vosoritida el 19 de noviembre de 2021 para aumentar el crecimiento lineal en pacientes pediátricos con acondroplasia de cinco años o más con epífisis abiertas.²⁷ Luego, en 2024 amplía la indicación de vosoritida en pacientes pediátricos con acondroplasia con epífisis abiertas, sin establecer límites etarios. Esta aprobación fue acelerada y su continuación está sujeta a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios.^{28,29}

ANVISA de Brasil aprobó en noviembre de 2021 vosoritida para pacientes a partir de 2 años o más con epífisis no cerradas y luego en septiembre de 2023 amplió la indicación a partir de los 6 meses de edad.³⁰

La TGA de Australia aprobó en agosto de 2022, vosoritida para pacientes a partir de 2 años o más con epífisis no cerradas.³¹

En Japón, la PMDA aprobó su uso el 20 de junio de 2022 a partir del nacimiento.³²

En Argentina el 25 de junio de 2024 ANMAT autorizó (DI-2024-5624-APN-ANMAT#MS) la inscripción de vosoritida y registro de la especialidad medicinal Voxzogo® (N° certificado 60177- BioMarin) para el tratamiento de la acondroplasia a partir de los 4 meses de edad y mayores cuyas epífisis no se han cerrado.^{33,34}

Actualmente no se encuentra disponible para su comercialización, (Vademecum Nacional de Medicamentos)³⁵. Tampoco es posible conocer su precio de comercialización en base de datos de precios de medicamentos.

Vosoritida es comercializado bajo el nombre comercial de Voxzogo®.³⁴ Se presenta como polvo liofilizado en tres concentraciones y disolvente para su reconstitución (0,5 ml, 0,7 ml y 0,6 ml). Las presentaciones de 0,4 mg y 0,56 mg luego de la reconstitución corresponden a una concentración de 0,8 mg/ml; y la de 1,2 mg se reconstituye a 2 mg/ml. Cada caja contiene 10 viales de polvo liofilizado, 10 jeringas prellenadas con disolvente, 10 agujas y jeringas de

un solo uso. La dosis varía según el peso del paciente, aunque se recomienda entre 15-30 µg/kg. Su conservación es entre 2° C y 8° C.

Se administra de forma subcutánea, una dosis diaria y se debe interrumpir si se confirma que el paciente ya no tiene potencial de crecimiento (VCA de < 1,5 cm/año) y el cierre de las epífisis.³³ El plazo de la administración es hasta 3 horas de su reconstitución, luego del cual debe ser descartado. Las reacciones adversas muy frecuentes (1 o más de cada 10 personas) son: reacción en el sitio de inyección, hipotensión, vómitos y altos niveles de fosfatasa alcalina y dentro de las reacciones adversas frecuentes (hasta 1 de cada 10 personas): náuseas, sensación de mareo y pérdida de conocimiento, cansancio.¹³ No se ha evaluado seguridad y eficacia de vorositida en pacientes con insuficiencia renal o hepática.³³ Se debe conseguir una adherencia al tratamiento de al menos un 90% de las dosis prescritas, realizando un seguimiento con evaluaciones periódicas. Se recomienda un seguimiento continuo y monitorización en todo el proceso de tratamiento, especialmente ante adherencia deficiente, a fin de consensuar con familia y cuidadores las decisiones en el inicio, continuación o interrupción del tratamiento.

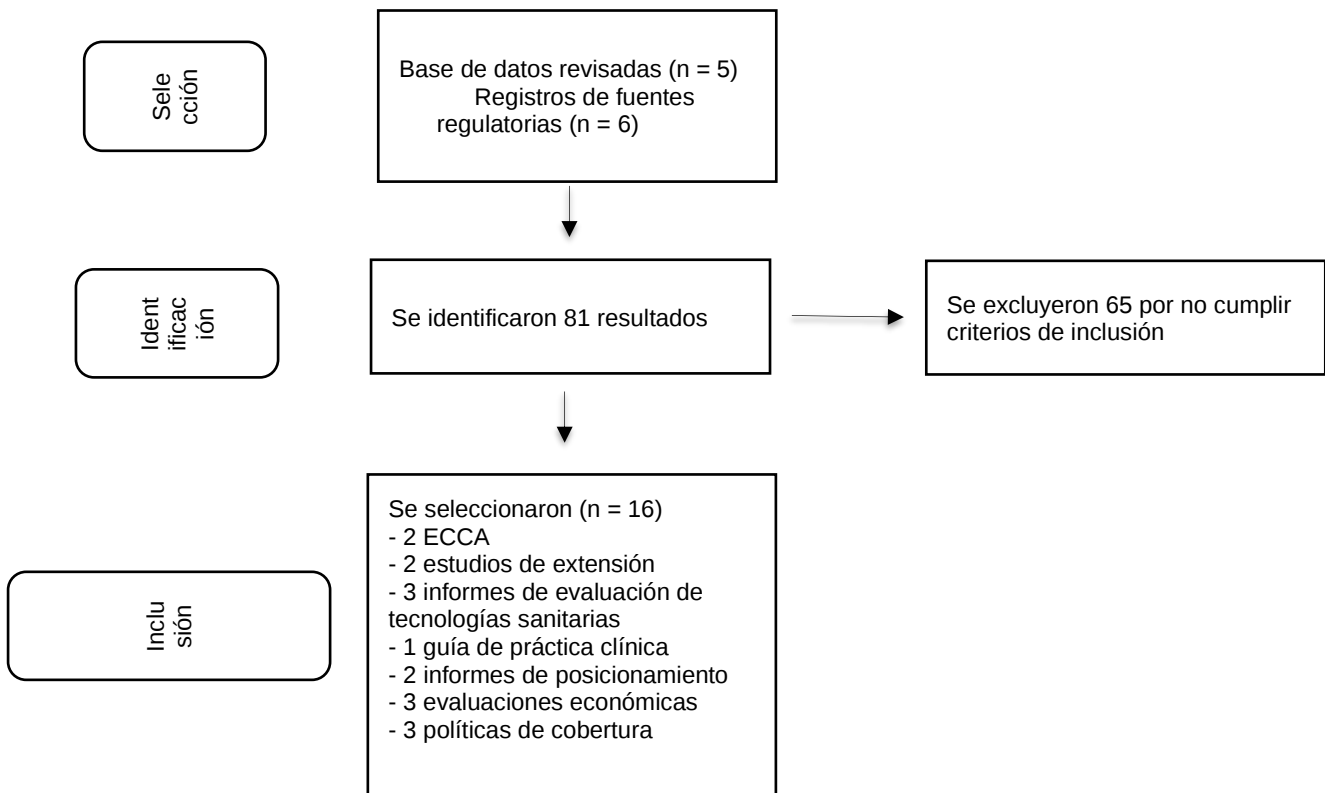
5- Resultados

5.1- Búsqueda bibliográfica

La búsqueda arrojó 81 resultados, de los cuales 65 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión. Se incluyeron en total 2 (dos) ECCA y 2 (dos) estudios de extensión; 1 (una) guía de práctica clínica, 3 (tres) evaluaciones de tecnologías sanitarias, 2 (dos) informes de posicionamiento terapéutico, 3 (tres) evaluaciones económicas y 3 (tres) políticas de cobertura.

Se realizó una valoración crítica de la evidencia considerando los desenlaces de interés, la calidad de los estudios y la magnitud de los efectos sobre los mismos. Así también, se consultó la opinión de expertos del Ministerio de Salud y Deportes de la provincia de Mendoza. Se estimaron costos del tratamiento, y el impacto sobre la salud pública y sobre la equidad. En la figura 1 se resume la selección, identificación e inclusión de estudios seleccionados.

Figura 1: Flujograma de estudios identificados.



5.2- Efectos para la salud: eficacia y seguridad

Se seleccionaron dos ECCA de Savarirayan y col^{36,37} y dos estudios de extensión: uno sobre aspectos de calidad de vida relacionada con la salud; otro estudio sobre efecto sostenido del crecimiento, actualmente en curso del mismo autor.^{38,39}

No se encontraron estudios de investigación que comparen vosoritida cabeza a cabeza con otro fármaco.

No se encontró evidencia sobre la disminución en las complicaciones relacionadas con la ACH. Existe en desarrollo un ensayo clínico controlado aleatorizado abierto de 2 años de vosoritida en bebés con ACH de 0 a ≤ 12 meses y riesgo elevado de necesitar una cirugía de descompresión cervicomedular. Serán aleatorizados relación 1:1 20 sujetos para recibir vosoritida subcutáneo una vez al día o cuidado estándar, evaluando seguridad y crecimiento del foramen magnum y del canal espinal para alivio de la estenosis.⁴⁰

Para el resultado **calidad de vida relacionada con la salud** (CVRS), un ensayo clínico no encontró diferencias clínicamente significativas entre los grupos de vosoritida y placebo después de 52 semanas de tratamiento en la CVRS medida según los cuestionarios: PedsQL, QoLiSSY (del inglés Quality of Life in Short Stature Youth) y WeeFIM.³⁶ Un estudio de

extensión posterior sobre CVRS medida por QoLISSY encontró un aumento en el puntaje total del cuestionario autoinformado luego de 3 años de seguimiento respecto al valor inicial (n= 58/119), media $5,43 \pm 17,74$ DE; los mayores cambios a lo largo del tiempo se observaron en las dimensiones físicas y sociales. El cambio del puntaje autoinformado físico y social fue de $6,32 \pm 20,15$ DE y $6,76 \pm 22,64$ DE respectivamente. La mayoría de estos cambios se observaron en los participantes con un aumento de ≥ 1 DE en el puntaje Z de la talla.³⁸ Otro estudio no encontró diferencia significativa en CVRS a las 52 semanas evaluada mediante los cuestionarios: ITQoL, WeeFIM II y BSID-III.³⁷

Para los desenlaces de **seguridad**, un estudio encontró efectos adversos leves y transitorios en su mayoría, siendo los más frecuentes las reacciones en el sitio de inyección. No se observaron eventos adversos graves relacionados con vosoritida, ni cambios cardiovasculares clínicamente significativos, ni reacciones de hipersensibilidad.³⁶ El estudio de extensión sobre crecimiento en niños ACH concluye que vosoritida fue bien tolerada en tratamientos de hasta 6 años, consistente con estudios previos y no se identificaron nuevos riesgos a largo plazo, ni se observaron secuelas a largo plazo relacionadas con las inyecciones diarias. Durante 464,05 años-persona de exposición se produjeron eventos adversos graves en 22 participantes, y en general, se atribuyeron a la condición de base, no al tratamiento.³⁹ En un ensayo clínico, los 75 participantes experimentaron al menos un evento adverso, el grupo de vosoritida tuvo una tasa anual más alta de eventos adversos (204,5 por paciente) en comparación con el grupo placebo (73,6 por paciente); presentaron eventos adversos graves 3 pacientes tratados con vosoritida (7%) y 6 pacientes en el grupo placebo (19%), ninguno relacionado con el tratamiento.³⁷

En cuanto al **puntaje Z de talla** un ensayo clínico reportó una diferencia de medias de mínimos cuadrados entre vosoritida y placebo en la semana 52 de +0,28 a favor de vosoritida (IC 95 %: 0,17-0,39).³⁶ El estudio de extensión posterior reportó una diferencia media de puntaje Z de talla de $0,89 \pm 0,44$ DE a los 3 años y de $1,28 \pm 0,47$ a 4,5 años de seguimiento respecto a la población con ACH del estudio CLARITY.³⁹ En el ensayo clínico la diferencia de medias de mínimos cuadrados fue 0,25 (IC del 95%: -0,02 a 0,53) en el puntaje Z de talla entre los grupos de vosoritida y placebo.³⁷

En el desenlace **proporción de los segmentos corporales superior e inferior**, en un ensayo clínico la diferencia de media de mínimos cuadrados con respecto al valor inicial entre vosoritida y placebo en la semana 52 no resultó significativa -0,01 (IC 95 %: -0,05-0,02) $p=0.51$.³⁶ El estudio de extensión abierto posterior sobre crecimiento describe una diferencia significativa de medias de mínimos cuadrados a los 3 años de -0,09 (IC del 95 %: -0,15 a -0,02) a favor de vosoritida comparado con los participantes con ACH sin tratamiento.³⁹ Otro estudio reporta una diferencia de medias de mínimos cuadrados de -0,07 (IC 95%: -0,17 a 0,04) entre

los grupos de vosoritida y placebo en la semana 52 en la proporción de los segmentos corporales superior e inferior.³⁷

Para el desenlace **velocidad de crecimiento anualizada (VCA)**, en el ensayo encontraron una diferencia de medias a favor de vosoritida de 1,57 cm/año (IC 95% 1,22–1,93).³⁶ En su estudio de extensión, los pacientes de la rama placebo se trataron con vosoritida (N= 119) y completaron 3 años de seguimiento; la velocidad de crecimiento de los tratados se comparó con estudios previos de niños con ACH. En promedio, la diferencia de medias en las VCA a lo largo de cada edad completa (6-16 años) entre niños con ACH tratados y no tratados fue de 1,84 ±0,38 DE cm/año en niños y de 1,44 ±0,63 DE cm/año en niñas a favor de vosoritida.³⁸ Otro ensayo clínico en pacientes tratados con vosoritida de los 3 a los 59 meses de edad reportó un aumento de 0,78 cm/año (IC 95% 0,02-1,54).³⁷

En la tabla N°2, se resumen los estudios seleccionados

Tabla 2: Resumen de estudios seleccionados.

Estudios	Criterios de inclusión y población	Intervención y comparador	Desenlaces	Observaciones
Savarirayan y col. 2020. ³⁶ DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31541-5	ECCA Fase 3 N: 121 Niños entre 5 y 18 años con epífisis abierta y diagnóstico molecular de acondroplasia.	Vosoritida (n:60) 15 ug/kg/día vs placebo (n:61) 52 semanas de seguimiento.	- Diferencia de medias de VCA: 1,57 cm/año, (IC 95% 1,22–1,93). -Cambio de puntaje Z de talla: +0,28 (95% CI 0,17–0,39). -Cambio respecto del valor inicial en la proporción de los SCS y SCI: -0,01(IC 95 %: -0,05-0,02) p:0,51. -CVRS: Sin diferencia significativa PedsQL, QoLISSY y WeeFIM. -Incidencia de EA graves: 3/60 (5 %), Placebo 4/61 (7%). Ninguno relacionado con el fármaco.	Estudio completado
Savarirayan y col. 2024. ³⁹ DOI: 10.1016/j.mech.2024.11.019	Estudio de extensión observacional. N:119.	Vosoritida (n:119). Media de seguimiento: 4 años	-Diferencia de medias de VCA (DE): Promedio para c/edad (6 a 16 años): 1,84 (0,38) cm/año en niños y de 1,44 (0,63) cm/año en niñas. -Cambio puntaje Z: media (DE) 0,89 (0,44) a los 3 años n: 111 y de 1,28 (0,47) a los 4,5 años n: 35. -Cambio en la proporción de los SCS y SCI: -0,09 (IC 95 %: -0,15, -0,02) en 3 años de seguimiento. -Incidencia (%) de EA graves: 22/119 (18.5 %) No relacionados con el tratamiento durante 464,05 años-persona de exposición.	Estudio activo no reclutando. Estudio de extensión de crecimiento. Se compararon los resultados con una población control externa de niños con ACH
Savarirayan y col. 2023. ³⁷ DOI: 10.1016/S2352-4642(23)00265-1	ECCA, N:75 Niños entre 3 y 59 meses con diagnóstico molecular de acondroplasia.	Vosoritida (n:32) 0-23 m (30 ug/kg/día) 24-59 m (15 ug/kg/día) vs placebo (n:32). Seguimiento de 52 semanas.	-Diferencia de medias de VCA: 0.78 cm/año (IC 95% 0,02-1,54). -Cambio en el puntaje Z de talla: 0,25 (IC 95%: -0,02 a 0,53). -Cambio respecto del valor inicial en la proporción de los SCS y SCI: -0,07 (IC 95%: -0,17 a 0,04) -CVRS: No se encontró diferencia significativa evaluada con ITQoL, WeeFIM II, BSID-III. -Incidencia (%) de EA graves: Vosoritida: 3/43 (7%), placebo: 6/32 (19%). No relacionados con el fármaco.	Estudio completado.
Savarirayan y col. 2024. ³⁸ DOI: 10.1016/j.gim.2024.101274	Estudio de extensión observacional. N:119.	Vosoritida (n:119). Media de seguimiento: 4 años	CVRS (QoLISSY) autoinformado 3 años. (n: 58/119) Cambio respecto al valor inicial, media (DE): -Puntaje total: 5,43 ±17,74 DE -Dominio físico: 6,32 ±20,15 DE -Dominio Social: 6,76 ±22,64 DE -Dominio emocional: 1,05 ±24,18 DE	Estudio activo no reclutando. Estudio de extensión de CVRS.

			-Dominio de afrontamiento: 1,51 ±24,66 DE -Dominio creencias: 0,95 ±28,64 DE	
--	--	--	--	--

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; DE: desviación estándar; SCI: segmento corporal inferior; SCS: segmento corporal superior; VCA: velocidad de crecimiento anualizada.

En la tabla N°3 se presenta el resumen de los hallazgos de los desenlaces prioritarios, como así también las estimaciones de efecto, la confianza de la evidencia y las implicancias de cada hallazgo, según la metodología GRADE. Para los resultados de calidad de vida relacionada con la salud y cambios en la proporción de los segmentos superior e inferior se seleccionaron los estudios observacionales de extensión.^{38, 39} Para los resultados: incidencia de eventos adversos graves, mejoría en puntaje Z de talla anualizada, velocidad de crecimiento se utilizó el estudio pivotal.³⁶ La calidad de la evidencia se consideró **muy baja** para los desenlaces **calidad de vida y proporción de los segmentos corporales superior e inferior; baja** para el **puntaje Z de talla** (de acuerdo al umbral establecido de 0,5 como aumento de crecimiento favorable); se consideró **moderada** para los desenlaces de **seguridad y de VCA**. En el ANEXO 1 se muestra el Perfil de evidencia.

Tabla 3: Resumen de hallazgos: Vosoritida versus Estándar de cuidado en ACH

Resumen de hallazgos de Vosoritida Versus Placebo/Estándar de cuidado en Acondroplasia

Resultados y seguimiento	Pacientes (estudios), N	Efecto relativo (95% IC)	Efectos absolutos (95% CI)			Certeza	Qué pasa
			Placebo/Estándar de cuidado	Vosoritida	Diferencia		
Calidad de vida (autoinformado) QoSILLY seguimiento: 3 años ³⁸ .	119 (1 estudio observacional)	Cambio a los 3 años respecto a valor inicial descripto por media (n: 58/119) Puntaje total: 5,43 ±17,74 DE. Dominio físico: 6,32 ±20,15 DE Dominio social: 6,76 ±22,64 DE Dominio emocional: 1,05 ±24,18 DE, dominio de afrontamiento: 1,51 ±24,66 DE Dominio creencias: 0,95 ±28,64 DE.				⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	Vosoritida podría mejorar la calidad de vida pero la certeza en la evidencia es muy baja.
Incidencia de eventos adversos graves seguimiento: 52 semanas ³⁶ .	121 (1 ECA (experimental I controlado aleatorizado))	RR = 0,76 (0,18 a 3,26)	66 por 1000	50 por 1000 (12 a 214)	16 menos por 1000 (de 54 menos a 148 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	Vosoritida probablemente no presentaría efectos adversos graves relacionados con el tratamiento
Puntaje Z de talla anualizada seguimiento: 52 semanas ³⁶ .	121 (1 ECA (experimental I controlado aleatorizado))	-	0	-	0,28 (0,17 a 0,39)	⊕⊕○○ Baja ^{b,d}	Vosoritida podría aumentar la puntuación Z de talla levemente
Proporción corporal del segmento superior/inferior seguimiento: 3 años ³⁹ .	119 (1 estudio observacional)	Población tratada (n:48/119): -0,15 (IC del 95 %: -0,19, -0,11) Población no tratada (n:29/119): -0,06 (IC del 95 %: -0,11, -0,01) Cambio respecto del valor inicial en la proporción de los SCS y SCI: -0,09 (IC 95 %: -0,15, -0,02) en 3 años de seguimiento.				⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	Vosoritida podría mejorar la proporción corporal del segmento superior/inferior pero la certeza en la evidencia es muy baja
Velocidad de crecimiento anualizada, cm/año seguimiento: 52 semanas ³⁶ .	121 (1 ECA (experimental I controlado aleatorizado))	-	0	-	1,57 (1,22 a 1,93)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	Vosoritida probablemente incremente la Velocidad Anualizada de Crecimiento (medido como diferencia de medias)

IC: Intervalo de confianza ; DM: Diferencia de media; RR: Riesgo relativo

- Estudio observacional sin grupo control, sin enmascaramiento.
- Seguimiento por período parcial al respecto de la pregunta PICO.
- Desviación estándar de la media muy amplia.
- Se consideró un umbral de puntaje Z de talla anualizada de 0,5 como respuesta favorable al tratamiento.

5.3- Otros informes de ETS

La CONETEC en octubre de 2022 en la evaluación de vosoritida para ACH con epífisis abierta concluye que el medicamento aumenta la VCA y el puntaje Z a 52 semanas de seguimiento, pero se desconoce si se sostiene en el tiempo frente a placebo. No hay diferencias en la proporción de segmentos corporales superiores e inferiores y que el impacto en términos de costo-oportunidad requeriría sumar 32.780 gastos en salud.⁴¹

El IECS ha realizado una actualización de vosoritida en ACH en julio de 2024 y concluye que el medicamento versus cuidados estándar tiene evidencia moderada de eficacia y seguridad, beneficio neto considerable con un costo-efectividad e impacto presupuestario no favorable,

y que con la información disponible no permite realizar una recomendación definitiva aunque hay elementos que no favorecerían su incorporación.⁴²

El NICE, de Reino Unido tiene en curso una evaluación sobre la eficacia clínica y de costo de vosoritida dentro de su autorización de comercialización para el tratamiento de la ACH en personas de 4 meses o más.⁴³

La CONITEC de Brasil, en octubre de 2022 realiza un informe de Horizonte tecnológico en el cual concluye que, si bien los estudios hasta ese momento han permitido el registro en distintos países, no se conocen los efectos a largo plazo, calidad de vida e incidencia de complicaciones.⁴⁴

La AEMPS española en su informe de posicionamiento en junio de 2024, concluye que vosoritida es la única opción terapéutica autorizada en población pediátrica basada en etiopatogenia de la ACH, con resultados de eficacia y seguridad a corto plazo (52 semanas). Tiene un perfil de seguridad aceptable y el tratamiento generalmente se tolera bien según los datos de seguridad de desarrollo clínico disponibles.⁴⁵

5.4- Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

Un consenso internacional sobre implementación y seguimiento del tratamiento con vosoritida en personas con ACH definió recomendaciones, entre otras, realizar la confirmación genética de ACH, discutir y acordar con el paciente, según su edad y su familia el inicio y continuación del tratamiento, asesorar sobre sus posibles beneficios y efectos adversos, la vía inyectable y la frecuencia de colocación, de manera tal que la toma de decisiones sea compartida. Además, informar que se desconocen los efectos a largo plazo y que el perfil de seguridad y eficacia sólo se ha establecido si se administra $\geq 90\%$ de las dosis prescritas. No hubo consenso sobre el plazo de respuesta al tratamiento (suele medirse entre 1 y 2 años). Se recomienda suspender el tratamiento cuando la VCA se haya reducido a $< 1,5$ cm por año, cuando las placas de crecimiento están cerradas, si hay intolerancia a las inyecciones y si no se alcanzan los objetivos terapéuticos deseados o se observa disminución del rendimiento funcional o aumento del dolor que no se explica.¹³

Entre las políticas de cobertura, el Plan de Beneficios Farmacéuticos de Australia (PBS, por su sigla en inglés Pharmaceutical Benefits Scheme) establece para vosoritida, tanto en el tratamiento inicial como continuo que el paciente debe presentar como criterios clínicos un diagnóstico genético confirmado de ACH, evidencia de placas de crecimiento abiertas demostrada radiológicamente y una VCA de más de 1,5 cm/año evaluada durante un período de al menos 6 meses. También establece requisitos de prescripción terapéutica.⁴⁶

La Alta Autoridad Sanitaria (HAS, por su sigla del francés Haute Autorité de Santé) en diciembre de 2021 emitió una autorización de acceso anticipado a vosoritida para: tratamiento de la ACH en pacientes de al menos 5 años de edad y cuyas epífisis no estén fusionadas.⁴⁷ El 12 de febrero de 2025, el Comité de Transparencia de HAS modificó las condiciones de inscripción con: dictamen favorable sobre el reembolso en el tratamiento de la ACH en pacientes de 4 meses a menos de 2 años y cuyas epífisis no estén fusionadas; mantenimiento del reembolso en el tratamiento de la ACH en pacientes de 2 a menos de 5 años y cuyas epífisis no estén fusionadas.⁴⁸

En la tabla 4 se detallan las políticas de coberturas, ETS e informes de posicionamiento y su alcance.

Tabla 4: Resumen de políticas de cobertura, evaluaciones de Tecnologías Sanitarias e informes de posicionamiento sobre vosoritida.

País/ Institución	Año	Tecnología/Indicación	Alcance
Argentina/CONETEC	2022	Vosoritida/ ACH con epífisis abierta.	Nacional. Conclusión sin directriz de cobertura
Brasil/CONITEC	2022	Vosoritida/ ACH.	Informe de posicionamiento. Requiere más evidencia
Argentina/IECS	2024	Vosoritida/ ACH en mayores de 2 años con placas de crecimiento abiertas	La información disponible no permite una recomendación favorable.
España/AEMPS	2024	Vosoritida/ ACH en pacientes de 4 meses de edad y mayores cuyas epífisis no se han cerrado	Informe de posicionamiento.
Reino Unido/NICE	2025	Vosoritida/ Tratamiento de la ACH en personas de 4 meses o más.	Evaluación en curso
Australia/Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos (PBS)	2025	Vosoritida/ Pacientes con diagnóstico genético confirmado de ACH, y no debe tener evidencia de cierre de la placa de crecimiento demostrada.	Nacional. Normativa. Incorporación al programa de beneficios farmacéuticos
Francia/Alta Autoridad Sanitaria (HAS)	2025	Vosoritida/ Tratamiento de la ACH en pacientes de 4 meses o más y cuyas epífisis no estén fusionadas.	Nacional. Normativa Reembolso de tratamiento

5.5- Impacto sobre el Gasto Estatal

5.5.1- Cálculo de la población blanco

Para estimar el impacto presupuestario de vosoritida, se calculó la población blanco para el subsector estatal de la provincia de Mendoza candidata a recibir el tratamiento bajo los supuestos de la pregunta PICO formulada. Tabla N°5

Tabla 5: Estimación de la población blanco de pacientes con acondroplasia con epífisis abiertas menores de 18 años de edad candidata a recibir tratamiento con vosoritida en el sistema público estatal en la provincia de Mendoza

Variable	Valor	Fuente
Población General de Mendoza	2.043.409	Censo INDEC (2022)
Población menor de 18 años (29,2%)	596.666	
Prevalencia (3,72-4,6 cada 100.000)*	0,004%	Consenso Internacional (2025) ¹³
Estimación pacientes con acondroplasia	25	
Población blanco con cobertura estatal (44,1%)	11	ECV-DEIE (2023)

*Se tomó el promedio entre la cota inferior y superior como valor representativo (4,16%).

Esto arrojó una población objeto de 11 pacientes. Se adopta como supuesto que toda la población blanco posee epífisis abiertas y no tiene otras enfermedades que afecten el desarrollo de crecimiento ni insuficiencia renal o hepática.⁴⁹ A fin de corroborar estos datos con los provenientes de la demanda asistida, se consultó a un médico Especialista en Crecimiento y Desarrollo en el sistema estatal de salud, donde se identificaron que podrían existir 10 pacientes pertenecientes al subsector estatal candidatos a recibir vosoritida.

No se consideró la incidencia de la enfermedad dada que su estimación es muy baja.

5.5.2- Estimación del costo del tratamiento con vosoritida

La presentación de Voxzogo® es de 10 viales por caja. El medicamento debe administrarse dentro de un plazo máximo de 3 horas luego de su reconstitución. Cada paciente consume 30 viales (3 cajas de Voxzogo®) por mes. El precio estimado por caja es de \$ ARG 9.509.895 (dato

recolectado por consultas a financiadores). Dado que este medicamento aún no está disponible para su comercialización en el país, no hay precio de referencia publicado.

Este valor fue comparado con el precio de venta publicado en Drugs.com, plataforma que proporciona información detallada sobre medicamentos. El valor de Voxzogo® allí publicado es de USD 11.228; el equivalente a \$ ARG 12.912.200^{3*}. Esta información constituye un parámetro de referencia que posibilita la comparación del valor de mercado del medicamento respecto al recolectado.⁵⁰ Dado que los costos de las distintas concentraciones no difieren, los costos son los mismos independientemente del peso corporal y, por tanto, también independientemente de la edad del paciente.

Para realizar el análisis del costo del tratamiento que implicaría la incorporación de vosoritida en la población blanco se considera sólo un año de la intervención, asumiendo que todos los pacientes lo reciben y todos adhieren al mismo durante el período analizado. No se ha ampliado el horizonte temporal para la estimación económica, debido a que no hay estudios a largo plazo que permitan estimar el porcentaje de adhesión al tratamiento. (Tabla N°6)

Tabla 6: Estimación del costo del tratamiento con vosoritida para la población blanco expresado en pesos argentinos.

Vosoritida por caja de 10 viales mg/ día			
Costo	Costo unitario por caja*	Costo mensual por 3 cajas**	Costo total anual
Población			
Por persona	\$ 9.509.895	\$ 28.529.685	\$ 342.356.220
Población blanco (N= 11)	\$ 104.608.845	\$ 313.826.535	\$ 3.765.918.420

*Fuente: financiador privado.

**Estimación del consumo mensual en base a la dosis de 1 vial por persona por día (3 cajas por mes). Cada caja contiene 10 viales cuya dosis, una vez reconstituida no consumida debe ser descartada.

El costo mensual del tratamiento por paciente fue estimado en \$ ARG 28.529.685 y el anual en \$ ARG 342.356.220, en sus tres presentaciones. Considerando la población blanco, el costo anual estimado fue de \$ ARG 3.765.918.420.

^{3*} Se consideró el tipo de cambio dólar oficial al 12-05-2025.

5.5.3- Impacto en el Gasto Público del Subsector Estatal

Según los datos considerados, el subsector estatal debería afrontar un gasto incremental anual de \$ ARG 3.765.918.420 por adoptar la tecnología, bajo los criterios anteriormente mencionados. Este valor resulta según el umbral presupuestario permisivo estimado para Mendoza de \$ ARG 269.464.513 para el subsector estatal, de **alto impacto en el gasto público**.

Si se considera un solo paciente con ACH, el gasto del tratamiento anual supera el umbral presupuestario permisivo estimado.

5.5.4- Consideraciones de Costo de Oportunidad

El tratamiento anual para la población blanco con vosoritida representa casi el 7% del presupuesto total ejecutado para el año 2024 correspondiente al Hospital Pediátrico “Dr. H. J. Notti”, y en relación al gasto total de este mismo hospital sólo en medicamentos representa un 60%.

El costo del tratamiento de un año de vosoritida para la población blanco de nuestra provincia representaría un 23,31% del presupuesto anual del Ministerio de Salud y Deportes destinado a intervenciones contempladas en la ley de Promoción de estilos de vida saludables para la Provincia de Mendoza (art 4° de la Ley 9.525) como: información nutricional al momento de uso de alimentos, entornos escolares saludables, estrategias de acceso a práctica deportiva y actividad física para toda la población infantil de la Provincia de Mendoza.

5.5.5- Otras Evaluaciones Económicas

La ETS publicada por CONETEC en 2022 realiza un análisis de impacto presupuestario, con el objetivo de analizar la asequibilidad y el impacto financiero de la potencial cobertura de vosoritida para pacientes con ACH y epítesis abierta, se estima que la inclusión/cobertura de este tratamiento para estos pacientes podría ser **no** costo-efectiva en Argentina. Se estimó que el impacto en términos de costo de oportunidad requeriría sumar 32.870 gastos en salud per cápita por año. Dicho estudio menciona que para no considerarse de alto impacto presupuestario, el medicamento debe tener un 98% de descuento en el precio de venta al público.⁴¹

En el informe previamente citado del IECS sobre vosoritida en niños con ACH versus cuidados estándar (placebo), reporta que el costo-efectividad e impacto presupuestario estimado sería elevado y no favorable, requiriendo un acuerdo de precios.⁴²

El Centro Nacional de Farmacoeconomía de Irlanda (NCPE, por su sigla del inglés The National Centre for Pharmacoeconomics) en la evaluación de la costo-efectividad 2023 concluyen que no es costo efectivo. Debido a la escasez de datos sobre resultados clínicos, el alto impacto

en los costos y el presupuesto, y ante la imposibilidad de demostrar la relación costo-eficacia, el Grupo de Revisión del NCPE recomienda que no se utilice vosoritida.⁵¹

La agencia nórdica FINOSE (por su sigla Fimea (Finland), NoMA (Norway) and TLV (Sweden) Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia) revisó en el 2023 la costo-efectividad presentada por el patrocinador de vosoritida en pacientes mayores de 2 años con ACH y placas abiertas hasta los 15 años (edad promedio que se cree que se cierra la placa de crecimiento). Se utilizó un modelo de simulación individual, en el que se compara a los pacientes tratados con vosoritida con los pacientes que recibieron la mejor atención de soporte. El modelo tiene un horizonte temporal de 100 años y utiliza un ciclo de un año. En total, se simulan 1000 pacientes para generar estabilidad en los resultados. Concluye que la variable talla del paciente, la cual tiene un gran impacto en el modelo de costo-efectividad, posee un alto grado de incertidumbre y sensibilidad. Por otro lado, el informe determina que la ganancia de un AVAC implica un costo de USD 584.989,65.⁵²

El Informe del Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud de Alemania (IQWiG, del alemán Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) estimó que el costo anual del tratamiento con vosoritida por paciente es de 216.263,73 € para la población blanco de 2 meses a 4 años de edad. Sin embargo, no realiza análisis de costo-efectividad.⁵³

Por el momento, no se han identificado evaluaciones de costo-efectividad locales de vosoritida adicionales que estén en etapa de finalización y todos los mencionados concluyen que su implementación resultaría ser no costo-efectiva.

5.6- Impacto en la Equidad

Las personas con ACH enfrentan varios desafíos entre los que están inclusión social, estigmatización, barreras físicas a la movilidad, complicaciones de salud a lo largo de su vida. En particular durante los primeros años de vida escolar, los niños y niñas perciben su condición con daño a su autoestima, dificultades para la socialización, miedo a sentir rechazo y débiles lazos afectivos. En la edad adulta se presentan barreras de inclusión laboral, sumado a los problemas de salud propios de la condición descritos anteriormente.

En Argentina los padres y pacientes se han organizado en torno a una organización de la sociedad civil denominada Acondroplasia Argentina (ACONAR), como la mayoría de los pacientes y familiares de enfermedades raras o poco frecuentes.⁵⁴

Para considerar la valoración de equidad de los pacientes con ACH es necesario tener un marco social y sistémico: considerar las características de los pacientes, la evidencia propuesta por el tratamiento en evaluación y las preferencias de los pacientes.

La incorporación de la TS implica alcanzar a todos los pacientes, que estos adhieran al tratamiento, y establecer los mecanismos que permitan hacer el adecuado seguimiento de la condición, jugando un rol clave el núcleo familiar y los cuidadores.

En una publicación reciente, se destaca que la Agenda 2030 para la salud de las mujeres, niños y adolescentes, se encuentra en un estado de lento avance, y eso implica hacer foco en aspectos como nutrición, determinantes de la salud y sobrevida. América Latina es una de las regiones donde la desigualdad alcanza mayores valores.⁵⁵

La valoración de equidad que a continuación se realiza parte de considerar a la población objeto (pacientes con ACH) en comparación con el resto de la población pediátrica de diferentes condiciones. En este segmento se intenta valorar como las recomendaciones podrían impactar en grupos poblacionales de distintas condiciones de base.⁵⁶

En la tabla a continuación se muestra el análisis de equidad sobre la incorporación de la tecnología.

Tabla 7: Marco de valor de equidad según GRADE sobre la incorporación de vosoritida en pacientes con acondroplasia y epífisis abiertas mayores de 4 meses de edad.

CRITERIO – PREGUNTA	SITUACIÓN LOCAL
¿Hay impacto en los grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación al problema de salud o a la implementación de la tecnología evaluada?	La población objeto bajo cobertura estatal tiene acceso a medidas de diagnóstico y tratamiento de ACH, según el estándar de cuidado actual al igual que los pacientes del sector privado y seguridad social. De implementar la tecnología el resto de la población pediátrica podría estar expuesta a inequidad. Probablemente negativo
¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?	Sí, se identifican diferencias de efectividad relativa de la tecnología según grupos o escenarios desfavorecidos (ej. edad, nivel educativo, nivel socioeconómico, adherencia de los pacientes, conformación del grupo familiar, etc.) Probablemente negativo
¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?	Si se advierten diferencias de efectividad absoluta en grupos o escenarios desfavorecidos, debido a las condiciones de base diferente entre grupos favorecidos y no favorecidos Probablemente negativo
¿Hay consideraciones importantes que deban tenerse en cuenta al implementar la tecnología evaluada para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?	De implementarse vosoritida deberán arbitrase los medios para dar continuidad al tratamiento y evaluar la respuesta al mismo: adherencia al tratamiento, recursos financieros para afrontarlos. Según este último aspecto es probable que existan situaciones de costo-oportunidad a atender con la población que requiere servicios por otra condición, y todo rango etario Hay consideraciones de implementación a atender

Se estima que la incorporación de vosoritida tendría un impacto **probablemente negativo** sobre la equidad.

5.7- Impacto en la salud pública

La condición de ACH se trata de una enfermedad poco frecuente con la evidencia recolectada (ver sección 5.2) la misma implicaría beneficios marginales en desenlaces críticos e importantes para el paciente; y elevado requerimiento de recursos. En el marco del Plan del Ministerio de Salud y Deportes 2024-28 que entre sus principios rectores establece que la solidaridad y la equidad, la eficiencia y sustentabilidad deben guiar las políticas públicas con el objetivo de que se cumpla el objetivo principal que es *“Empoderar a las personas para mejorar el autocuidado. Desde una perspectiva amplia, tanto los ciudadanos como las administraciones tienen que fomentar la responsabilidad del propio cuerpo y de la propia salud, adquiriendo y manteniendo hábitos saludables”*; se estima que el impacto en la salud poblacional sería **probablemente negativo**.⁵⁷

6- Conclusión

Vosoritida se presenta como un medicamento autorizado con mecanismo de acción selectivo para el tratamiento de la ACH. Las personas con ACH pueden sufrir una variedad de complicaciones graves y debilitantes. La enfermedad está asociada con impactos perjudiciales en la calidad de vida relacionada con la salud física y mental.

La búsqueda bibliográfica no arrojó estudios publicados que evaluaran la talla final expresada como puntaje Z, ni tampoco identificó estudios que evaluaran la magnitud en que el tratamiento podría disminuir las complicaciones relacionadas con la enfermedad. Se observó que vosoritida podría mejorar la calidad de vida así como también las proporciones de los segmentos corporales superior e inferior aunque con evidencia de muy baja calidad. Vosoritida podría aumentar levemente el puntaje Z de talla anualizada y probablemente incrementa la VCA sin presentar efectos adversos graves relacionados al tratamiento. La aprobación de vosoritida por las autoridades sanitarias de los países es dispar en relación a las edades para su indicación y se encontraron sólo dos países con políticas de cobertura explícita.

El costo de la incorporación de la tecnología resultaría de un alto impacto presupuestario para el subsector estatal de acuerdo al umbral estimado para la provincia de Mendoza. Se estima que la incorporación tendría un impacto probablemente negativo sobre la equidad y la salud pública. Existe consenso entre las agencias de ETS y financiadores que se requieren estudios con seguimiento adicional de los pacientes para evaluar los resultados hasta ahora recolectados.

NOTA:

Este informe es un documento preliminar propuesto para consulta pública. Todos los aportes serán considerados y se espera que puedan enriquecer el documento final publicado, el que es atribución exclusiva de la AETS.

Fecha de vigencia: 12-05-25 al 30-05-25

Autores y pertenencia: Venier*, G; Fitt*, V; Llano*, L; García*, C; García* S, M; Orueta*, C.

Coordinación técnica: Álvarez* J

*Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Mendoza

CONFLICTOS DE INTERÉS: NINGUNO DE LOS AUTORES PRESENTA CONFLICTOS DE INTERÉS CON LA TECNOLOGÍA ANALIZADA

Contacto: mail: info@aets.com.ar

7- ANEXO I Perfil de Evidencia de vosoritida en ACH

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vosoritida	Placebo/Estándar de cuidado	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Calidad de vida (autoinformado) (seguimiento: 3 años ; evaluado con : QoSILLY)												
1	estudio observacional. ³⁶	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	Cambio a los 3 años respecto a valor inicial descripto por media (n: 58/113) Puntaje total: 5,43 ±17,74 DE. Dominio físico: 6,32 ±20,15 DE Dominio social: 6,76 ±22,64 DE Dominio emocional: 1,05 ±24,18 DE, dominio de afrontamiento: 1,51 ±24,66 DE Dominio creencias: 0,95 ±28,64 DE.			⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	CRÍTICO	
Incidencia de eventos adversos graves (seguimiento: 52 semanas)												
1	ECCA. ³⁶	no es serio	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	3/60 (5.0%)	4/61 (6.6%)	RR 0,76 (0,18 a 3,26)	16 menos por 1000 (de 54 menos a 148 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	CRÍTICO
Puntaje Z de talla anualizada (seguimiento: 52 semanas)												
1	ECCA. ³⁶	no es serio	no es serio	serio ^b	serio ^d	ninguno	60	61	-	DM 0,28 más (0,17 más a 0,39 más)	⊕⊕○○ Baja ^{b,d}	IMPORTANTE
Proporción corporal del segmento superior/inferior (seguimiento: 3 años)												
1	estudio observacional. ³⁷	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	Población tratada (n:48/119): -0,15 (IC del 95 %: -0,19, -0,11) Población no tratada (n:29/119): -0,06 (IC del 95 %: -0,11, -0,01) Cambio respecto del valor inicial en la proporción de los SCS y SCI: -0,09 (IC 95 %: -0,15, -0,02) en 3 años de seguimiento.			⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	IMPORTANTE	
Velocidad de crecimiento anualizada (seguimiento: 52 semanas; evaluado con : cm/año)												
1	ECCA. ³⁶	no es serio	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	60	61	-	DM 1,57 cm/año más (1,22 más a 1.93 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	IMPORTANTE

IC: Intervalo de Confianza; DM: Diferencia de media; RR: Riesgo relativo

a. Estudio observacional sin grupo control, sin enmascaramiento.

b. Seguimiento por período parcial al respecto de la pregunta PICO.

c. Desviación estándar de la media muy amplia.

d. Se consideró un umbral de puntaje Z de talla anualizada de 0,5 en talla como respuesta favorable al tratamiento.

8- Bibliografía

1. Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders (OMIM). ACHONDROPLASIA; ACH. ACHONDROPLASIA; ACH. September 7, 2019. <https://omim.org/entry/100800>
2. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. Am J Med Genet A. 2019;179(12):2393-2419. doi:10.1002/ajmg.a.61366
3. del Pino M, Fano V, Lejarraga H. Growth references for height, weight, and head circumference for Argentine children with achondroplasia. Eur J Pediatr. 2011;170(4):453-459. doi:10.1007/s00431-010-1302-8
4. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019;14(1):1. doi:10.1186/s13023-018-0972-6
5. Cormier-Daire V, AlSayed M, Ben-Omran T, et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2021;16(1):333. doi:10.1186/s13023-021-01971-6
6. Yonko EA, Emanuel JS, Carter EM, Raggio CL. Quality of life in adults with achondroplasia in the United States. Am J Med Genet A. 2021;185(3):695-701. doi:10.1002/ajmg.a.62018
7. Constantinides C, Landis SH, Jarrett J, Quinn J, Ireland PJ. Quality of life, physical functioning, and psychosocial function among patients with achondroplasia: a targeted literature review. Disabil Rehabil. 2022;44(21):6166-6178. doi:10.1080/09638288.2021.1963853
8. Llerena J, Rosselli P, Aragão A, 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. Genet Med Open. 2024;2:100843. doi:10.1016/j.gimo.2023.100843
9. Gollust SE, Thompson RE, Gooding HC, Biesecker BB. Living with achondroplasia in an average-sized world: an assessment of quality of life. Am J Med Genet A. 2003;120A(4):447-458. doi:10.1002/ajmg.a.20127
10. Fano V, Kim CA, Rosselli P, et al. Impact of achondroplasia on Latin American patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2022;17(1):4. doi:10.1186/s13023-021-02142-3
11. Infoleg. Consulta 9 de Abril, 2025. Disponible en: <https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/185000-189999/185077/norma.htm>
12. BOLETIN OFICIAL REPUBLICA ARGENTINA - MINISTERIO DE SALUD - Resolución

307/2023. Consulta 29 de abril, 2025. Disponible en:
<https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/281897>

13. Savarirayan R, Hoover-Fong J, Ozono K, et al. International consensus guidelines on the implementation and monitoring of vosoritide therapy in individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2025;21(5):314-324. doi:10.1038/s41574-024-01074-9
14. Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, van den Bosch J, Shediach R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Med Genet A.* 2020;182(10):2297-2316. doi:10.1002/ajmg.a.61787
15. Ceroni JRM, Soares DC de Q, Testai L de C, et al. Natural history of 39 patients with Achondroplasia. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73:e324. doi:10.6061/clinics/2018/e324
16. Barbosa-Buck CO, Orioli IM, da Graça Dutra M, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(5):1038-1045. doi:10.1002/ajmg.a.35246
17. Duarte SP, Rocha ME, Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P, Groisman B. Bone dysplasias in 1.6 million births in Argentina. *Eur J Med Genet.* 2019;62(12):103603. doi:10.1016/j.ejmg.2018.12.008
18. Murton MC, Drane ELA, Goff-Leggett DM, et al. Burden and Treatment of Achondroplasia: A Systematic Literature Review. *Adv Ther.* 2023;40(9):3639-3680. doi:10.1007/s12325-023-02549-3
19. Llerena J, Kim CA, Fano V, et al. Achondroplasia in Latin America: practical recommendations for the multidisciplinary care of pediatric patients. *BMC Pediatrics.* 2022;22(1):492. doi:10.1186/s12887-022-03505-w
20. Savarirayan R, Bergua JMD, Arundel P, et al. Oral Infigratinib Therapy in Children with Achondroplasia. *New England Journal of Medicine.* 2025;392(9):865-874. doi:10.1056/NEJMoa2411790
21. Savarirayan R, Hoernschemeyer DG, Ljungberg M, et al. Once-weekly TransCon CNP (navepegritide) in children with achondroplasia (ACcomplish): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *EClinicalMedicine.* 2023;65:102258. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102258
22. Harada D, Namba N, Hanioka Y, et al. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. *Eur J Pediatr.* 2017;176(7):873-879. doi:10.1007/s00431-017-2923-y
23. Breitman F, del Pino M, Fano V, Lejarraga H. Crecimiento de lactantes con retardo de crecimiento no orgánico. *Archivos argentinos de pediatría.* Publicado online 1 de Abril.

2005. Consulta 24 de Abril, 2025. Disponible en:
<https://www.scienceopen.com/document?vid=82730592-435e-457b-b9a8-febdcb32041c>
24. Pichon-Riviere A, Drummond M, Martí SG, Augustovski F. Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios en América Latina: siete temas clave y una propuesta preliminar de implementación. IDB Publications. Publicado online 30 de Julio, 2021. doi:10.18235/0003649
25. European Medicines Agency (EMA). August 26, 2021. Consulta 24 de Abril, 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/voxzogo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
26. European Medicines Agency. Voxzogo. Vosoritide. Summary of opinion (post authorisation). Publicado online: 14 de Septiembre, 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-voxzogo-ii-06_en.pdf
27. Food and Drugs Administration (FDA). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Voxzogo. Vosoritide. Publicado online en 2021. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214938Orig1s000Corrected_lbl.pdf
28. FDA approves expanded use of vosoritide injection for children under age 5 with achondroplasia. Contemporary Pediatrics. October 20, 2023. Consulta 24 de Abril, 2025. Disponible en: <https://www.contemporarypediatrics.com/view/fda-approves-expanded-use-of-vosoritide-injection-for-children-under-age-5-with-achondroplasia>
29. Food and Drugs Administration (FDA). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Voxzogo. Vosoritide. Revised. Publicado online: Noviembre, 2024. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214938s004lbl.pdf
30. Voxzogo (vosoritida): novo registro. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. 2023. Consulta 24 de Abril, 2025. Disponible en: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/2272526?numeroRegistro=173330005>
31. Administration (TGA) TG. Voxzogo | Therapeutic Goods Administration (TGA). October 10, 2022. Consulta 26 de Abril, 2025. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/resources/auspmd/voxzogo>
32. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). New Drugs Approved in FY 2022. Publicado online: 20 de Junio, 2022. Disponible en: <https://www.pmda.go.jp/files/000267877.pdf>
33. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición ANMAT 5624/2024. Publicado online: 25 de Junio, 2024. Consulta

- 24 de Abril, 2025. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/junio_2024/Dispo_5624-24.pdf
34. Inscripciones en el Registro de Especialidades Medicinales. 26 de Septiembre, 2022. Consulta 26 de Abril, 2025. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/medicamentos/inscripciones-en-el-registro-de-especialidades-medicinales>
35. VADEMECUM NACIONAL DE MEDICAMENTOS. Consulta: 29 de abril, 2025. Disponible en: <http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/>
36. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;396(10252):684-692. doi:10.1016/S0140-6736(20)31541-5
37. Savarirayan R, Wilcox WR, Harmatz P, 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. doi:10.1016/S2352-4642(23)00265-1
38. Savarirayan R, Irving M, Wilcox WR, et al. Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia are accompanied by improvements in physical and social aspects of health-related quality of life. *Genet Med*. 2024;26(12):101274. doi:10.1016/j.gim.2024.101274
39. Savarirayan R, Irving M, Wilcox WR, et al. Sustained growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia from an ongoing phase 3 extension study. *Med*. Publicado online 30 de diciembre, 2024:100566. doi:10.1016/j.medj.2024.11.019
40. Savarirayan R, Irving M, Maixner W, 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. *Science Progress*. 2021;104(1):00368504211003782. doi:10.1177/00368504211003782
41. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud/Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL). Vosoritide para acondroplasia con epífisis abierta. Publicado online 2022. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/irr_5_vosoritide-conetec.pdf
42. Mengarelli, C; Bardach, A; Alfie, V; Fernandez, S; Pichon Riviere, A; Garcia Martí, S; Ciapponi, A; Alcaraz, A; Augustovski, F. Vosoritide en acondroplasia. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida No 987. 2024. Consulta 3 de mayo, 2025. Disponible en: <https://ets.iecs.org.ar/publication/2230>
43. Vosoritide for treating achondroplasia in children and young people under 18 years

- [ID6488] | Guidance | NICE. 2024. Consulta 3 de mayo, 2025. Disponible en:
<https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10700>
44. Borges, T; Canuto S. V; Lucas P. C; Mega T. Vosoritida para el tratamiento de acondroplasia. Alerta Monitoreo de Horizonte Tecnológico, #06, 2022. Publicado online 2022. Disponible en: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/20221026_Alerta_MHTvosoritida.pdf/view
45. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de vosoritida (Voxzogo®) en el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 4 meses de edad y mayores cuyas epífisis no se han cerrado. Publicado online 2024. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-120-2023-Voxzogo.pdf>
46. Gobierno Australiano. Departamento de salud y atención de personas mayores. Plan de beneficios farmacéuticos. Disponible en:
<https://www.pbs.gov.au/medicine/item/13270K>
47. Haute Autorité de Santé (HAS). TRANSPARENCY COMMITTEE. Publicado online 2021. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/voxzogo_151221_summary_ct19521.pdf
48. Haute Autorité de Santé (HAS). VOXZOGO (vosoritide) - Achondroplasie chez les patients âgés de 4 mois à moins de 5 ans. Haute Autorité de Santé. 2025. Consulta 5 de mayo, 2025. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3598534/fr/voxzogo-vosoritide-achondroplasie-chez-les-patients-ages-de-4-mois-a-moins-de-5-ans
49. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Ficha Técnica Voxzogo. Consulta 23 de abril, 2025. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1211577002/P_1211577002.html#
50. Voxzogo (vosoritide) FDA Approval History. Drugs.com. Consulta 24 de abril, 2025. Disponible en: <https://www.drugs.com/history/voxzogo.html>
51. National Center for Pharmacoeconomics, Ireland. Vosoritide for the treatment of achondroplasia in patients aged two years and older whose epiphyses are not closed. Publicado online 2023.
52. Tuomas Oravilahti, Marie Löfling. FINOSE report Voxzogo. Nordic collaboration FINOSE. Publicado online 2023. Disponible en:
https://jnhtabodies.org/media/la1c3aqz/voxzogo_akondroplasi-finose-rapport_2023.pdf
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vosoritid (Achondroplasie, ≥ 4 Monate bis < 2 Jahre). HTA International Database. Disponible en:

<https://database.inahta.org/article/30160>

54. ACONAR Acondroplasia Argentina. ACONAR Acondroplasia Argentina. Disponible en: <https://aconar.org.ar/>
55. The 2025 report of the Lancet Countdown to 2030 for women's, children's, and adolescents' health: tracking progress on health and nutrition - The Lancet. Consulta: 3 de mayo, 2025. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(25\)00151-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(25)00151-5/abstract)
56. Welch VA, Akl EA, Guyatt G, et al. GRADE equity guidelines 1: considering health equity in GRADE guideline development: introduction and rationale. J Clin Epidemiol. 2017;90:59-67. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.01.014
57. Ministerio de Salud y Deportes. Ministerio de Salud y Deportes. Disponible en: <https://www.mendoza.gov.ar/salud/>