

**Comisión Nacional de Evaluación de
Tecnologías de Salud (CONETEC)**

Vosoritide para acondroplasia con epífisis abierta

Informe de Respuesta Rápida N°5

Fecha de realización: Junio a Agosto de 2022

Fecha de última actualización: Octubre de 2022



**Ministerio de Salud
Argentina**

INFORME DE RESPUESTA RÁPIDA N° 5

Vosoritide para acondroplasia con epífisis abierta

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud/Ministerio de Salud
(CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec>

Contacto: conetec.msal@gmail.com

GRUPO DE TRABAJO

Autores: Darío Eduardo García - Fernanda María Ledesma - Lucas Elio González

Supervisión CONETEC: Manuel Donato - Lucas González

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo rápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación, creada por Resolución Ministerial N°623/2018.

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes rápidos no pasar por un proceso público colaborativo.

RESUMEN EJECUTIVO

La acondroplasia es la causa más común de baja estatura desproporcionada y suele afectar el crecimiento de casi todos los huesos del cuerpo, incluidos el cráneo, la columna vertebral, los brazos y las piernas. Es una displasia esquelética que en el 80% de los casos se produce por una mutación de novo en el gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos que codifica un receptor transmembrana importante en la regulación del crecimiento lineal de los huesos largos, siendo su herencia autosómica dominante. La acondroplasia es crónicamente debilitante, donde la calidad de vida tanto de los pacientes como de los padres u acompañantes en conjunto se encuentra deteriorada. En Argentina se estima una prevalencia de 4,75 cada 100.000 nacimientos (IC 95%: 3,76 a 5,92) y se encuentra dentro del listado de las enfermedades poco frecuentes reconocidas por el Ministerio de Salud de la Nación en la Resolución Ministerial 641/2021. A la fecha su tratamiento consiste en la cirugía de alargamiento o la utilización de la hormona de crecimiento con beneficios limitados, no existiendo un tratamiento farmacológico.

Vosoritide no posee autorización de comercialización por la agencia regulatoria argentina hasta el momento. El mismo es un péptido natriurético humano tipo C recombinante modificado que es producido mediante tecnología de ADN recombinante. Actúa uniéndose a un receptor denominado receptor del péptido natriurético tipo B, que reduce la actividad de FGFR3, y esto, promueve la proliferación y diferenciación de condrocitos y el crecimiento óseo endocondral. La dosis habitual es 15 mcg/kg vía subcutánea y su administración se interrumpe cuando no hay potencial de crecimiento adicional, definido como una velocidad de crecimiento de menor a 1,5 cm/año y el cierre de las epífisis.

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, aspectos económicos, recomendaciones de sociedades científicas y las políticas de cobertura internacionales para el uso del vosoritide para personas con acondroplasia y epífisis abierta.

La revisión no ha encontrado estudios aleatorizados que hayan comparado vosoritide frente a otras opciones terapéuticas como la cirugía de alargamiento u hormona de crecimiento. La evidencia relevada muestra que no hubo diferencias clínicamente significativas en la calidad de vida relacionada con la salud, ni tampoco en la independencia funcional en personas de 5 a 18 años de edad que utilizaron vosoritide frente a placebo (certeza alta ⊕⊕⊕⊕). El beneficio observado se limita a incrementar la velocidad de crecimiento anualizada (1,57 cm/año más alto) frente a placebo en la población mencionada al mediano plazo, siendo incierto su efecto para seguimientos mayores (certeza alta ⊕⊕⊕⊕). No se halló evidencia relacionada con la tasa de complicaciones graves como: estrechez de la unión cerval-medular; macrocefalia/hidrocefalia; estenosis del canal vertebral; obstrucción de la vía aérea superior; deformidades óseas; malformación de Arnold-Chiari; microftalmos.

La mayoría de las guías de práctica clínica y políticas de cobertura de países de referencia relevadas no mencionan la tecnología para la indicación evaluada. Un análisis de impacto presupuestario de elaboración propia estimó que el costo incremental neto de incluir vosoritide a nuestro sistema de salud tendría un elevado impacto sobre el financiamiento, por lo que sólo podría considerarse con una sensible reducción del precio del fármaco.

ÍNDICE

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN	5
INTRODUCCIÓN.....	5
INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA	7
DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA	7
OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA.....	8
MÉTODOS.....	8
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	8
PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS	10
CERTEZA DE LA EVIDENCIA.....	11
ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO.....	11
RESULTADOS.....	12
EVIDENCIA CLÍNICA	12
SEGURIDAD	18
CERTEZA DE LA EVIDENCIA CLÍNICA.....	19
EVIDENCIA ECONÓMICA	20
POBLACIÓN OBJETIVO.....	20
CUOTAS DE MERCADO	20
RESULTADOS (CASO BASE)	22
RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA.....	25
<i>Evaluación de tecnología sanitaria</i>	25
<i>Guías de práctica clínica</i>	25
<i>Políticas de cobertura</i>	26
CONCLUSIONES	27
REFERENCIAS	28
ANEXOS	34
ANEXO I. ABREVIATURAS.....	34
ANEXO II: DEFINICIONES	38
ANEXO III. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN ECA SAVARIRAYAN Y COLS. 2020:.....	38
ANEXO IV. ESCALAS Y CUESTIONARIOS	39

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

Vosoritide en la indicación aquí evaluada fue una solicitud de la Subsecretaría de Medicamentos e Información Estratégica a la CONETEC, a través de la necesidad de la Dirección de Medicamentos Especiales y Alto Precio en el Ministerio de Salud de dar respuesta a las obras sociales. Debido a esto, y de acuerdo con el alcance de las funciones de CONETEC y del Manual Operativo, se procedió a la realización de un informe rápido de evaluación de tecnologías sanitarias sobre esta opción terapéutica en el marco de cobertura del sistema de salud argentino.

INTRODUCCIÓN

La acondroplasia es la causa más común de baja estatura desproporcionada.¹ Es causada por una mutación patogénica en el gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3, siglas del inglés *Fibroblast Growth Factor Receptor 3*), que codifica un receptor transmembrana importante en la regulación del crecimiento lineal de los huesos largos. Esto resulta en una alteración de la osificación endocondral, provocando un crecimiento desproporcionado, donde el crecimiento del tronco no se ve tan gravemente afectado como el de las extremidades y el cráneo.^{2,3,4} En el 80% de los casos es producida por una mutación genética de novo, siendo de herencia autosómica dominante. Cuando ambos padres tienen acondroplasia, la probabilidad de que cada uno de sus futuros hijos pueda tener una estatura promedio es del 25%, tener acondroplasia es del 50% y finalmente tener acondroplasia homocigota (que suele ser letal) es del 25%.^{1,3,4,5,6}

La acondroplasia afecta el crecimiento de casi todos los huesos del cuerpo, incluidos el cráneo, la columna vertebral, los brazos y las piernas, lo que da como resultado una estatura muy baja con una apariencia característica: acortamiento predominantemente proximal (húmero, fémur) de los huesos largos de las extremidades (rizomelia); de los dedos de las manos secundario a huesos metacarpianos cortos (braquidactilia), cifosis (deformidad convexa de la unión torácica-lumbar), compresión cervicomedular (debido al estrechamiento en la parte superior de la columna secundaria al estrechamiento del foramen magnum); macrocefalia y rasgos faciales caracterizado por prominencia frontal y retrusión del tercio medio facial.^{2,3,4,5,7} Las personas afectadas pueden sufrir alguna de las complicaciones adicionales: hidrocefalia; estenosis del canal vertebral (pacientes después de su segunda o tercera década de vida); obstrucción de la vía aérea superior/apnea obstructiva del sueño (secundario a la reducción del espacio de las vías respiratorias por la retrusión de la parte media de la cara junto con el agrandamiento de adenoides y amígdalas); deformidades óseas (genu varum: desviación hacia afuera debido al arqueamiento); malformación de Arnold-Chiari; microftalmos, y disfunción del oído medio, obesidad, hipertensión arterial, problemas de movilidad, dolor crónico y baja actividad física.^{5,7,8,9,10}

La longitud promedio al nacer de los niños con acondroplasia es significativamente menor que la de los recién nacidos sanos: recién nacidos con acondroplasia $47,28 \pm 2,85$ cm (IC 95%: 47 a 47,5) versus recién nacidos sanos $49,1 \pm 1,86$ cm.^{10,11} El estudio de Witt y col., publicado en 2019, incluyó 47 pacientes y 73 padres que evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los niños con acondroplasia mediante el Inventario de Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL, su sigla del inglés *Pediatric Quality of Life Inventory*).¹² Los niños con acondroplasia

mostraron puntajes de CVRS significativamente más bajos que la población sana tanto en el informe del niño como en el de los padres ($p \leq 0,01$), excepto el informe del niño del dominio emocional ($p=0,09$). Los padres informaron una salud mental significativamente más baja en comparación con una población de referencia alemana ($p \leq 0,01$), pero no en la salud física ($p=0,85$). Si bien la calidad de vida de los padres fue un predictor de la calidad de vida de los niños informada por los padres ($p=0,02$), no lo fue para la calidad de vida de los niños informada por ellos mismos ($p=0,02$). Los autores concluyeron que la acondroplasia es crónicamente debilitante, y se debe abordar la calidad de vida tanto de los pacientes como de los padres en conjunto, ya que tienen que adaptarse a las necesidades particulares del niño. Las causas de muerte en estos pacientes han cambiado en los últimos 30 años, con menos muertes súbitas y muertes por neumonía o hidrocefalia por más muertes cardiovasculares o cerebrovasculares y accidentales.¹³ En el registro europeo de EUROCAT 1991-2015 (su sigla del inglés *European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies*) se mencionan 350 nacidos vivos, 82 interrupciones del embarazo después del diagnóstico prenatal y dos muertes fetales por esta enfermedad.⁶ Donde las tasas de mortalidad más altas se registraron en el grupo de edad de 1 a 4 años.¹³

El manejo de estos pacientes hoy en día se limita en prevenir y tratar las complicaciones. El tratamiento hasta la fecha se ha limitado a intervenciones quirúrgicas destinadas a corregir las comorbilidades asociadas, descritas en cinco categorías principales: la apnea obstructiva del sueño (amigdalectomía/adenoidectomía primaria); la hidrocefalia (derivación ventrículo-peritoneal/ventriculostomía); estenosis del foramen magno (su agrandamiento con o sin laminectomía de la primera y segunda vertebra cervical), columna vertebral y extremidades.¹ La cirugía de alargamiento de extremidades para la acondroplasia es controvertida, pero podría mejorar la baja estatura entre 10 y 30 cm, aunque la misma trae aparejada complicaciones.^{14,15,16,17,18} El estudio de Aldegheri y cols. publicado en 2001, incluyó 140 pacientes de los cuales 80 fueron acondroplásicos, informaron una ganancia de longitud promedio de 18,2 +/- 3,93 cm con cirugía. Si bien el 43,8% de los participantes presentó algún tipo de complicaciones y el 3,8% presentó algún tipo de secuela, entre el 85 al 95% de los pacientes estaban satisfechos con la cirugía.¹⁹ También la cohorte de Donaldson y cols. publicado en 2015, incluyó 10 pacientes de Reino Unido con acondroplasia, obtuvo una mejora en la longitud media de 20,5 cm y calidad de vida reportada por los pacientes, con tasas de complicaciones altas (70%) aunque ninguno con secuelas a largo plazo.²⁰ Finalmente, el estudio retrospectivo de Batibay y cols. publicado en 2020 evaluó la calidad de vida a través del PedsQL. Para 49 pacientes que se sometieron a la cirugía se concluyó que la calidad de vida reportada podría mejorar significativamente como resultado del procedimiento.^{16,21} Otra alternativa es la utilización de la hormona de crecimiento humana recombinante (HChr) que sólo tiene indicación en Japón.²² Estudios que evalúan dicha intervención demostraron un beneficio leve en la tasa de crecimiento a corto plazo, mientras no está claro el beneficio a largo plazo.^{23,24,25,26,27} Finalmente, el metaanálisis de Miccoli y cols. publicado en 2016 que incluyó 12 estudios y 558 niños con acondroplasia concluyó que la mejora de altura media al inicio del tratamiento con HChr fue inferior a lo normal en cada uno de los estudios (diferencia de desvío estándar (DDE) -5,07; Intervalo de confianza del 95% (IC 95%) -5,11 a -5,03; $p < 0,0001$).²⁶ No se halló evidencia para la modificación de la altura en adultos, como tampoco para los cambios en las proporciones corporales.

Este documento pretende evaluar la eficacia y seguridad existente sobre vosoritide para pacientes con acondroplasia y epífisis abierta, así como las instancias regulatorias y de cobertura en otros países, junto a un análisis de impacto económico potencial en el contexto del sistema de salud argentino.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Para Argentina, se estimó una prevalencia de 4,75 (IC 95%: 3,76 a 5,92) cada 100.000 nacimientos, proveniente del Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC).²⁸ Su baja prevalencia hace que la acondroplasia se encuentre dentro del listado de enfermedades poco frecuentes (EPoF) reconocidas en nuestro país, según Resolución Ministerial 641/2021 del Ministerio de Salud de la Nación Argentina.^{29,28}

El diagnóstico de acondroplasia debe confirmarse mediante pruebas genéticas adecuadas. El momento del diagnóstico ocurre el 31,8% prenatal, 28% al nacer, 16,4% entre las 24 hs y el primer mes del nacimiento, el 18,8% luego del primer mes y desconocido en el 5%.¹ El relevamiento del mayor estudio sobre la historia natural de la acondroplasia (*CLARITY*, Estados Unidos), incluyó 1.374 pacientes evaluados desde 1957 hasta 2017, con una edad media 15,4 ±13,9 años (rango 0 a 79,7 años). Para este estudio la mutación de novo ocurrió en el 76,0%, fue hereditario en el 13,9%, y herencia desconocida en el 10,1%, donde el 79,6% de los pacientes tenían una o más cirugías relacionadas con la acondroplasia (oído-nariz-garganta 65%, cerebro 10%, agujero magno/vértebras cervicales 1-2, 20,5%; columna vertebral 12,5% y extremidades 21,2%).^{1,30} El mayor estudio epidemiológico europeo de acondroplasia utilizando datos de la red europea de registros poblacionales para la vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas (EUROCAT), incluyó 434 casos de acondroplasia, y estimó una prevalencia de 3,72 cada 100.000 nacimientos (IC 95%: 3,14 a 4,39), donde para Sudamérica fue de 3,5 (IC 95%: 2,1 a 5,0).^{6,31}

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El vosoritide (BMN 111) es un péptido natriurético humano tipo C recombinante modificado que es producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante.³²

En los pacientes con acondroplasia, el gen *FGFR3* que regula el crecimiento está "activado" permanentemente, impidiendo el crecimiento normal de los huesos por lo que terminan siendo más cortos de lo habitual.³³ Vosoritide actúa uniéndose a un receptor denominado receptor del péptido natriurético tipo B, que reduce la actividad de *FGFR3*, y esto, promueve la proliferación y diferenciación de condrocitos y el crecimiento óseo endocondral.³³

Posee tres presentaciones inyectables de 0,4 mg/0,5 ml y 0,56 mg/0,7 ml (0,8 mg/ml), y de 1,2 mg/0,6 ml de solución (2 mg/ml).³² La dosis habitual es 15 mcg/kg vía subcutánea y deberá interrumpirse cuando se confirme que no hay potencial de crecimiento adicional, definido como una velocidad de crecimiento menor a 1,5 cm/año y el cierre de las epífisis.³² No se ha evaluado la seguridad y eficacia de vosoritide en pacientes con insuficiencia renal o hepática y no se ha establecido la seguridad y eficacia de vosoritide en niños menores de 2 años.³²

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) en agosto del 2021 autorizó el vosoritide para el tratamiento de pacientes con acondroplasia y epífisis no cerradas en niños mayores de 2 años.³² La Administración de Alimentos y

Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) en noviembre del 2021 autorizó bajo la vía de aprobación acelerada el vosoritide para el tratamiento de pacientes con acondroplasia y epífisis abierta en niños mayores de 5 años.³⁴ Hasta el momento, no está autorizada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), pero está en proceso de evaluación por el Registro de Especialidades Médicas (REM).³⁵

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, aspectos económicos, recomendaciones de sociedades científicas y las políticas de cobertura (PC) para el uso del vosoritide para personas con acondroplasia y epífisis abierta.

Preguntas de investigación:

- ¿En personas con acondroplasia y epífisis abierta, cuál es la eficacia y la seguridad del vosoritide en comparación con la cirugía de elongación del hueso sumado a la mejor terapia de soporte, u hormona de crecimiento sumado a la mejor terapia de soporte, o placebo sumado a la mejor terapia de soporte?

MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Las búsquedas se llevaron a cabo en las principales bases de datos bibliográficas: PUBMED, CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), Cochrane, TRIPdatabase (TRIP: *Turning Research Into Practice*), Epistemonikos, BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), PROSPERO (*International Prospective Register Of Systematic Reviews*), en buscadores genéricos de internet y en sitios web de financiadores de salud.

Se realizó una búsqueda sistemática de información publicada con fecha límite hasta el 29 de junio sobre el uso del vosoritide en pacientes con Acondroplasia y epífisis abierta. Se priorizó para la búsqueda inicial, la identificación de Revisiones Sistemáticas (RS) y Metaanálisis (MA), Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS), Evaluaciones Económicas (EE), Guías de Práctica Clínica (GPC), políticas de cobertura (PC) de diferentes sistemas de salud y ensayos clínicos aleatorizados (ECA), se realizó una búsqueda con los filtros metodológicos correspondientes (ver tabla 1).

Se realizó la selección por títulos y resúmenes; se evaluaron los textos completos de todos los estudios potencialmente elegibles. El proceso de selección del estudio se describe en el flujograma de flujo PRISMA (Figura 1).³⁶ Palabras claves: "vosoritide", "BMN 111", "achondroplasia".

Tabla 1: Estrategias de Búsqueda		
Buscador/Base de datos	Términos de Búsqueda	Recuperadas
Pubmed	(29/06/22) ("vosoritide"[Supplementary Concept] OR "vosoritide"[All Fields]) AND ("achondroplasia"[MeSH Terms] OR "achondroplasia"[All Fields] OR "achondroplasias"[All Fields])	25
	(29/06/22) ("vosoritide"[Supplementary Concept] OR "vosoritide"[All Fields] OR ("vosoritide"[Supplementary Concept] OR "vosoritide"[All Fields] OR "bmn 111"[All Fields])) AND ("achondroplasia"[MeSH Terms] OR "achondroplasia"[All Fields] OR "achondroplasias"[All Fields])	26
	(29/06/22) ("vosoritide"[Supplementary Concept] OR "vosoritide"[All Fields] OR ("vosoritide"[Supplementary Concept] OR "vosoritide"[All Fields] OR "voxzogo"[All Fields]) AND ("vosoritide"[Supplementary Concept] OR "vosoritide"[All Fields] OR "bmn 111"[All Fields])) AND ("achondroplasia"[MeSH Terms] OR "achondroplasia"[All Fields] OR "achondroplasias"[All Fields])	25
Tripdatabase	(29/06/22) (vosoritide OR bmn 111) AND (achondroplasia)	9
Lilacs	(29/06/22) (vosoritide OR bmn 111) AND (achondroplasia)	0
	(29/06/22) (vosoritide)	0
Epistemonikos	(29/06/22) (vosoritide OR bmn 111) AND (achondroplasia)	5
Cochrane	(29/06/22) vosoritide AND achondroplasia	0
ClinicalTrials.gov	(29/06/22) vosoritide AND achondroplasia	12
ClinicalTrials.eu	(29/06/22) vosoritide AND achondroplasia	11

PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

El presente reporte de evidencia se basó en la pregunta PICO (tabla 2) definida por los siguientes criterios:

Tabla 2. Componentes de las preguntas PICO	
Población	Personas con diagnóstico de acondroplasia y epífisis abierta
Intervención y comparadores	<p>Intervención:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vosoritide sumado a la mejor terapia de soporte. <p>Comparadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía de alargamiento de hueso sumado a la mejor terapia de soporte. • Hormona de crecimiento humana recombinante sumado a la mejor terapia de soporte. • Placebo sumado a la mejor terapia de soporte.
Puntos finales relevantes	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calidad de vida relacionado con la salud. • Reducción complicaciones graves: <ul style="list-style-type: none"> ○ estrechez de la unión cérico-medular; ○ estenosis del canal vertebral; ○ obstrucción de la vía aérea superior; ○ malformación de Arnold-Chiari; ○ macrocefalia / hidrocefalia; ○ Rizomelia; ○ deformidades óseas; • Velocidad de crecimiento anualizada. <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de muertes asociadas al tratamiento. • Efectos adversos. • Eventos adversos graves. • Discontinuación del tratamiento.
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas y metaanálisis; ensayos clínicos controlados aleatorizados; Informes de evaluación de tecnologías; evaluaciones económicas; guías de práctica clínica; políticas de cobertura.
Criterios de exclusión	Notas; editoriales; cartas al editor; Posters en congresos

Desenlaces clínicos considerados y su importancia relativa:

- Desenlaces CRITICOS: Calidad de vida relacionado con la salud; reducción complicaciones graves: (estrechez de la unión cérico-medular; macrocefalia/hidrocefalia; estenosis del canal vertebral; obstrucción de la vía aérea superior; malformación de Arnold-Chiari); Rizomelia; deformidades óseas; cambio en la proporción de segmentos corporales, Número de muertes y eventos adversos graves asociadas al tratamiento.
- Desenlaces IMPORTANTES: Cambio en la velocidad de crecimiento anualizado, Discontinuación del tratamiento.

- Desenlaces NO IMPORTANTES: Obesidad; hipertensión arterial; apnea obstructiva del sueño.

CERTEZA DE LA EVIDENCIA

Para la evaluación de la certeza de la evidencia incluida se utilizará la metodología GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia evaluada, disponible en <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.^{37,38}

Los estudios primarios incluidos fueron valorados en relación al riesgo de sesgos con la herramienta Risk of Bias tool 2 (RoB2), propuesta por la Colaboración Cochrane, de uso libre, disponible en <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>.³⁹

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Se desarrolló un modelo de análisis impacto presupuestario (AIP) con el objetivo de analizar la asequibilidad y el impacto financiero de la potencial cobertura de vosoritide para acondroplasia con epífisis abierta. El modelo se desarrolló utilizando el programa Microsoft® Excel® para Microsoft 365 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

A continuación, se resumen los principales parámetros generales del modelo:

Tabla 3. Variables económicas que se utilizaron para dimensionar la magnitud del impacto presupuestario	
Parámetros	Valor
Horizonte temporal (años)	3
Año de Inicio	2022
Perspectiva	Sistema de Salud de Argentina
Costos considerados:	
• Adquisición de medicamentos	Si
• Administración de medicamentos	No
• Tratamiento Eventos Adversos	No
• Seguimiento habitual	No
• Tratamientos subsiguientes	No
Costos indirectos	No
Tasa de crecimiento anual	0,92%
Moneda	Pesos Argentinos sept/2022
Tasa de conversión a USD	1 USD = 147,32 ARS

Para la revisión en la instancia final de Mesa de Recomendaciones, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino actualizadas a Diciembre de 2022 (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos) de acuerdo al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio

de Salud de la Nación (Enero 2021, <https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-costo-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias>). La estimación de la reducción de precio propuesta, en caso que se acuerde la incorporación de la tecnología, se basa en que el gasto total de adquisición del fármaco para el tratamiento de la población objetivo no supere en umbral de alto impacto presupuestario. Se tomó el umbral de 0,016% del gasto total en salud sugerido en la nota técnica publicada en 2021 por el Banco Interamericano de Desarrollo (Pichón-Riviere y cols. Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios en América Latina, 2021. Disponible en: <https://publications.iadb.org/publications/spanish/document/Aplicacion-de-la-evidencia-economica-en-la-evaluacion-de-tecnologias-sanitarias-y-la-toma-de-decisiones-sobre-asignacion-de-recursos-sanitarios-en-America-Latina-siete-temas-clave-y-una-propuesta-preliminar-de-implementacion.pdf>). Para este umbral, al cambio oficial del Banco de la Nación (30 de septiembre 2022), el umbral queda definido en ARS \$ 597.140.472,43. El gasto en salud fue definido como el 9,4% del PBI del año 2020 (¿Cuánto gasta Argentina en salud?; 2020. Disponible en: <https://economygestiondelasalud.finance.blog/2020/01/31/cuanto-gasta-argentina-en-salud/>). Como valores adicionales para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (ARS \$ 80.721,13. Equivalente al 9,4% PBI del 2020 proyectado al 2022 dividido por la población de dicho año) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (ARS \$ 336.991,46 - Septiembre 2021 Resolución 178/2021).

RESULTADOS

Como resultado de la búsqueda bibliográfica, se recuperaron 12 estudios: ocho en curso, cuatro finalizados (estudio 111-101 [NCT01590446], estudio 111-202 [NCT02055157], Savarirayan y cols. 2020 [111-301, NCT03197766] y Savarirayan y cols. 2021 [111-302, NCT03424018]; tres Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS); una revisión sistemática en curso; cinco Guías de Práctica Clínica (GPC) / Consensos / Recomendaciones.

No se han hallado estudios primarios con comparación “cabeza-cabeza” entre el vosoritide versus cirugía de alargamiento u hormona de crecimiento.

EVIDENCIA CLÍNICA

En el estudio 111-901 (NCT01603095), es un observacional prospectivo, multicéntrico que incluyó 363 pacientes menores de 17 años, y no se les administró ningún fármaco. Recopiló medidas de crecimiento para: inscripción en futuros estudios del vosoritide y establecer una cohorte de control histórica para uso en otros estudios; además, de éstos 121 (33,3 %) pacientes de 5 a 18 años de edad se inscribieron en el estudio 111-301; 35 (9,6%), de 5 a 14 años en el estudio 111-202, 69 (19,0%), menores de 5 años en el estudio 111-206, y no fueron enrolados 138 pacientes (38,0%), principalmente por discontinuación en los estudios (97,1%).⁴⁰

El estudio 111-101 de fase 1 (NCT01590446) es un ECA doble ciego, controlado con placebo, incluyó 74 voluntarios adultos sanos (entre 22 y 45 años), y evaluó la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de dosis únicas y múltiples de vosoritide.⁴¹

El estudio 111-202 de fase 2 (NCT02055157) es un ECA multicéntrico, abierto, de un sólo brazo, incluyó 35 pacientes con acondroplasia de entre 5 a 14 años de edad (que hayan completado

al menos 6 meses de evaluación del crecimiento, previa al tratamiento en el Estudio 111-901), de escalada de dosis (4 cohortes tratados con dosis fijas de vosoritide: Cohorte 1: 2,5 µg/kg/día (n=8), Cohorte 2: 7,5 µg/kg/día (n=8), Cohorte 3: 15 µg/kg/día (n=10), y Cohorte 4: 30 µg/kg/día (n=9). El objetivo principal fue la evaluación de la seguridad y tolerabilidad.⁴²

El estudio de Savarirayan y cols. publicado en 2020 (estudio ACH 111-301, NCT03197766): es un ECA de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, y multicéntrico (Australia, Alemania, Japón, España, Turquía, EE.UU. y el Reino Unido) y 24 hospitales.^{43,44} Se reclutaron 121 pacientes con acondroplasia y epífisis abierta de 5 a 18 años (57 niñas y 64 niños), donde el 20% estaban pre especificados según el estadio de Tanner ≥ 1 . Los pacientes elegibles eran ambulatorios, habían participado durante 6 meses en un estudio de crecimiento inicial (estudio ACH 111-901) y luego, fueron asignados al azar a uno de dos grupos de tratamiento: el grupo intervención (GI): recibió vosoritide (60) a 15 µg/kg/día por vía subcutánea; y el grupo comparador (GC) recibió placebo (61).⁴⁵ Finalmente 119 pacientes completaron el ensayo a un seguimiento 52 semanas.

CALIDAD DE VIDA RELACIONADO CON LA SALUD (CVRS)

El estudio de Savarirayan y cols. 2020 evaluó la CVRS concluyó que no hubo diferencias clínicamente significativas en la CVRS entre los grupos de placebo y vosoritide, evaluadas mediante:^{43,44}

- Cuestionario de calidad de vida pediátrica (*PedsQL*, por sus siglas del inglés *The pediatric quality of life inventory*).²¹ Cuestionario cuidador: cambio puntuación total (mediana): 2,96 vs GI -0,54. Percentil 25-75: GC -5,43; 9,78 vs GI -7,61; 7,62. Cuestionario auto-informado: cambio puntuación total (mediana): GC 0 vs GI 1,09; Percentil 25-75: GC -10,87;6,52 vs GI -6,68;8,70 (ver tabla 4).

Tabla 4. Cuestionario de calidad de vida pediátrica (*PedsQL*) cambio media en la puntuación desde el inicio hasta semana 52.²¹

	Cuidador		Auto-informado [‡]	
	Placebo (n° 57)	15 µg/kg Vosoritide (n°56)	Placebo (n° 33)	15µg/kg Vosoritide (n° 25)
Funcionamiento emocional (cambio mediana)	5,00	5,00	0	0
Percentil 25-75	(-5,00; 10,00)	(-5,00; 15,00)	(-10,00; 15,00)	(-7,50; 15,00)
Funcionamiento social (cambio mediana)	5,00	0	5,00	0
Percentil 25-75	(-10,00;12,50)	(-10,00;12,50)	(-15,00;5,00)	(-10,00;10,00)
Funcionamiento escolar (cambio mediana)	0	0	0	0
Percentil 25-75	(-10,00; 10,00)	(-15,00; 10,00)	(-10,00; 10,00)	(-15,00; 10,00)

Resumen Salud psicosocial (cambio mediana)	3,33	1,67	-2,14	0
Percentil 25-75	(-6,67; 8,92)	(-6,66; 10,00)	(-5,00;4,76)	(-6,66;6,66)
Resumen Salud física (cambio mediana)	0	0	0	0
Percentil 25-75	(-6,25; 9,38)	(-9,38; 9,38)	(-12,50;9,37)	(-9,38;6,25)
Puntuación total (mediana)	2,96	-0,54	0	1,09
Percentil 25-75	(-5,43; 9,78)	(-7,61; 7,62)	(-10,87;6,52)	(-6,68;8,70)

‡ pacientes a partir de los 8 años.

- Cuestionario de calidad de vida para jóvenes de baja estatura (*QoLiSSY*, por sus siglas del inglés *Quality of Life in Short Stature Youth*).⁴⁶ Cuestionario cuidador: cambio puntuación total (mediana): GC 1,22 vs GI -1,73. Percentil 25-75: GC -5,43; 9,78 vs GI -6,94; 7,29. Cuestionario auto-informado: cambio puntuación total (mediana): GC 1,39 vs GI 0,69; Percentil 25-75: GC -7,64;9,38 vs GI -4,17; 8,34 (ver tabla 5).

Tabla 5. Cuestionario de calidad de vida para jóvenes de baja estatura (*QoLiSSY*) cambio en la puntuación desde el inicio hasta semana 52.⁴⁶

	Informó Cuidador		Auto-informado‡	
	Placebo (n°60)	15 µg/kg Vosoritide (n°57)	Placebo (n°37)	15 µg/kg Vosoritide (n°26)
Físico (Cambio mediana)	4,16	0	0	4,16
Percentil 25-75	(-8,34; 12,50)	(-12,50; 12,50)	(-8,34;12,50)	(-4,17; 20,83)
Social (Cambio mediana)	4,69	0	-3,13	0
Percentil 25-75	(-9,38; 14,07)	(-9,37; 9,37)	(-12,50; 12,50)	(-9,37; 9,37)
Emocional (Cambio mediana)	0	0	0	0
Percentil 25-75	(-6,25;9,37)	(-9,37;6,25)	(-9,38;9,38)	(-12,50;15,62)
Afrontamiento (Cambio mediana)	0	-2,50	-1,25	-2,50
Percentil 25-75	(-7,50; 7,50)	(-7,50; 7,50)	(-13,75; 11,25)	(-17,50; 17,50)
Creencias (Cambio mediana)	0	0	0	6,25
Percentil 25, 75	(-12,50;6,25)	(-6,25;9,38)	(-12,50;12,50)	(-6,25;25,00)
Futuro (Cambio mediana)	0	0	-	-
Percentil 25, 75	(-10,00; 5,00)	(-5,00; 10,00)	-	-
Efectos en los padres (Cambio mediana)	0	-2,50	-	-
Percentil 25, 75	(-7,50; 15,00)	(-10,00; 10,00)	-	-

Puntuación total (Cambio mediana)	1,22	-1,73	1,39	0,69
Percentil 25, 75	(-3,82;11,64)	(-6,94; 7,29)	(-7,64;9,38)	(-4,17; 8,34)
Las puntuaciones brutas individuales se suman para determinar la puntuación total del dominio bruto, Las puntuaciones totales del dominio se transforman luego en puntuaciones estándar en una escala de 0 a 100: puntuación mínima = 0 (peor calidad de vida), puntuación máxima = 100 (mejor calidad de vida).				
‡ pacientes de 8 años o más.				

Tampoco hubo diferencias en la independencia funcional, según lo evaluado por el cuestionario de Medida de Independencia Funcional Pediátrica (*WeeFIM*, por sus siglas del inglés *Pediatric Functional Independence Measure*), cambio puntuación total (mediana): GC 1,86 (DE 10,03) vs GI 2,31 (DE 8,01), ver tabla 6.⁴⁷

Tabla 6. Cuestionario de medida de Independencia Funcional Pediátrica (*WeeFIM*) cambio medio desde el inicio hasta la semana 52.⁴⁷

	Placebo (n° 59)	15 µg/kg vosoritide (n° 54)
Cambio mediano de autocuidado (DE)	2,20 (5,01)	1,89 (5,46)
Cambio mediano de movilidad (DE)	0,36 (3,67)	0,83 (2,99)
Cambio mediano cognitiva (DE)	- 0,69 (4,10)	- 0,41 (3,52)
Cambio Puntuación total (DE)	1,86 (10,03)	2,31 (8,01)
<p>a El cambio desde el inicio se basa en los pacientes con mediciones disponibles en ambos puntos temporales. Rango de puntuación 0-126: Una puntuación más alta refleja un mayor nivel de independencia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Media de autocuidado: Puntuación mínima = 8 (peor), puntuación máxima = 56 (mejor) • Media de movilidad: Puntuación mínima = 5 (peor), puntuación máxima = 35 (mejor) • Media cognitiva: Puntuación mínima = 5 (peor), puntuación máxima = 35 (mejor) • Puntuación media total: Mín. = 18 (peor), máx. = 126 (mejor) 		

Sus autores informaron, además que, se desconoce si el tratamiento mejorará las complicaciones médicas asociadas con la acondroplasia y disminuirá la necesidad de intervenciones quirúrgicas. Las preocupaciones sobre estas limitaciones son compartidas por algunos miembros de la comunidad de baja estatura y sus grupos de apoyo, quienes consideran que un tratamiento que sólo aumenta la estatura en la acondroplasia no es una prioridad, y que la salud a corto y largo plazo de las personas debe también ser mejorado.

La diferencia media ajustada en la velocidad de crecimiento anualizada entre los pacientes del grupo de vosoritide y el grupo de placebo fue de 1,57 cm/año a favor de vosoritide (IC 95% 1,22 a 1,93, $p < 0,01$); la Puntuación Z de altura (diferencia media de mínimos cuadrados) fue 0,28 a favor de vosoritide (IC 95% 0,17 a 0,39, $p < 0,01$); sin diferencias en los cambios desde el inicio en la proporción de segmentos corporales superiores (SCS) e inferiores (SCI), con una diferencia media de mínimos cuadrados -0,01 (IC 95% -0,05 a 0,02, $p 0,51$), ver tabla 7.

Tabla 7. Puntos finales evaluados para pacientes con Acondroplasia y epífisis abierta Savarirayan y cols. 2020⁴³

Características estudio	Intervención (GI)	Comparador (GC)	PFP y PFS evaluados	Resultados (Seguimiento a 52 semanas)	
ECA (121 pacientes de 5 a 18 años. ambulatorios con Acondroplasia y epífisis abierta)	Vosoritide a 15 µg/kg/día vía subcutánea (n°60)	Placebo (n°61)	Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS)	Cuestionario PedsQL	Sin diferencias significativas en la CVRS entre los grupos de placebo y vosoritide
				Cuestionario QoLiSSY	
				Cuestionario WeeFIM	
			PFP: Velocidad de crecimiento anualizada (cm/año)	GC: 0,13 cm/año (IC95%: -0,18 a 0,45) GI: 1,71 cm/año (IC95%: 1,40 a 2,01)	
PFS: Puntuación Z altura (cambio medio de mínimos cuadrados)	GC: -0,01 (IC95%: -0,10 a 0,09) GI: 0,27 (IC95%: 0,18 a 0,36)	0,28 (IC 95% 0,17 a 0,39) p < 0,001			
PFS: Cambios desde el inicio entre proporción de SCS y SCI	GC: -0,02 (IC 95%: -0,05 a 0,01) GI: -0,03 (IC95%: -0,06 a 0,00)	-0,01 (IC95% -0,05 a 0,02); p 0,51			

cm: centímetros; DM: diferencia de medias; GI: grupo intervención; GC: grupo comparador; IC: intervalo de confianza; kg: kilogramo; n°: número; µg: microgramos; PFP: Punto final primario; PFS: Punto final secundario; PedsQL: *The pediatric quality of life inventory*; QoLiSSY: Quality of Life in Short Stature Youth); SCS: segmentos corporales superiores, SCS: segmentos corporales inferiores; vs: versus; WeeFIM: *Pediatric Functional Independence Measure*

Savarirayan y cols. 2021 (ACH 111-302, NCT03424018): estudio de fase 3, de extensión, abierto, que incluyó 119 PAC de más de 6 años de edad (58 GI: vosoritide y 61 GC: placebo) que previamente completaron el estudio 111-301), cuyo objetivo fue documentar la eficacia y la seguridad hasta dos años de tratamiento.^{48,45} Todos recibieron vosoritide a una dosis de 15 µg/kg/día. En la rama vosoritide-vosoritide, la velocidad de crecimiento anualizada aumentó de

4,26 cm/año al inicio a 5,39 cm/año a las 52 semanas y 5,52 cm/año hacia la semana 104 (finalizaron sólo 44 pacientes, pérdida de seguimiento del 23%). Mientras que en la rama placebo - vosoritide, la velocidad de crecimiento anualizada aumentó de 3,81 cm/año en la semana 52 a 5,43 cm/año en la semana 104 (finalizaron 47 pacientes, pérdida de seguimiento del 24,1%), ver tabla 8.

Tabla 8. Evolución de la velocidad de crecimiento anualizado

	Grupo	NCT03424018 (estudio 111-901; E. Observacional) ⁴⁵		Savarirayan y col ⁴³ 2020 (estudio 111-301; ECA)		Savarirayan y col ⁴⁸ 2021 (estudio 111-302; extensión abierta)	
		Resultados (semana 26)	Resultados (semana 0)	Resultados (semana 26)	Resultados (semana 52)	Resultados (semana 78)	Resultados (semana 104)
RAMA Placebo/ Vosoritide	Velocidad anualizada	3,89 cm/año	4,16 cm/año	4,08 cm/año	3,81 cm/año	5,97 cm/año	5,43 cm/año
	GC	-	-	Placebo	Placebo	Vosoritide	Vosoritide
	PAC (n°)	44	61	61	61	54	47
RAMA Vosoritide / Vosoritide	Velocidad anualizada	3,89 cm/año	4,26 cm/año	5,96 cm/año	5,39 cm/año	5,75 cm/año	5,52 cm/año
	GI	-	-	Vosoritide	Vosoritide	Vosoritide	Vosoritide
	PAC (n°)	43	60	58	58	49	44

cm: centímetros; E.: estudio; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GC: grupo control; GI: Grupo intervención; n°: número; µg: microgramos; SCS: segmentos corporales superiores, SCS: segmentos corporales inferiores

Se encuentra en curso los estudios 111-501 (NCT03872531 y NCT03449368).^{49,50} El estudio NCT03872531, observacional, retrospectivo, multicéntrico (Argentina, Colombia y Brasil), incluirá 175 PAC mayores de 3 años, en 7 cohortes (edad 3 a 5 años; 6-10; 11-15; 16-20; 21-30, 31-40; más de 41 años).⁴⁹ El NCT03449368,⁵⁰ observacional, retrospectivo, multicéntrico europeo (Austria, Alemania, Dinamarca, Italia, España, Suecia), incluirá 175 PAC entre 5 y 70 años, en 7 cohortes (edad 5 a 10 años; 11-15; 16-20; 21-30; 31-40, 41-50; y 51-70). Ambos estudios evaluarán la carga de la enfermedad, calidad de vida, carga clínica, uso de recursos sanitarios, carga socioeconómica, carga psicosocial.

No se ha recuperado evidencia de ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego en PAC menores de 5 años. Se encuentra en curso el estudio 111-206 de Fase 2, (NCT03583697), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluye 75 PAC (menores de 5 años de edad), cuyo objetivo será evaluar la seguridad y eficacia de vosoritide en bebés y niños pequeños, que cumplieron previamente con un período de 6 meses de evaluación del crecimiento en el Estudio 111-901.⁵¹ El estudio 111-208 de Fase 2, (NCT03989947), de extensión, multicéntrico, abierto, de un sólo brazo, incluirá 70 PAC mayores de 15 meses, y tendrá como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de vosoritide hasta que alcancen una estatura final cercana a la adulta. Recibirán una dosis diaria según lo determinado por el estudio 111-206.⁵²

No se ha recuperado evidencia del vosoritide a largo plazo de ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego en PAC. El estudio 111-205 de Fase 2, (NCT02724228), de extensión, abierto, de un solo brazo, incluirá 30 PAC mayores de 7 años (que hayan completado dos años de tratamiento

en el estudio 111-202), y tendrá como objetivo evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo del vosoritide.⁵³

SEGURIDAD

Las frecuencias de los efectos adversos (EA), según el Diccionario Médico para Actividades Reguladora (MedDRA, sus siglas del inglés *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) se definió como muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$); desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).⁵⁴

Un EA serio es definido como cualquier EA que cumple con uno o más de los siguientes criterios: es fatal; riesgo inmediato de muerte; requiere o prolonga hospitalización del paciente; resulta en una discapacidad o incapacidad persistente o significativa; cualquier EA que, según el juicio médico, puede poner en peligro al sujeto o requerir intervención.⁴³

Savarirayan y col. respecto al perfil de seguridad, el GI presentó 3,6 veces efectos adversos (7.345/58 personas = 127 EA/persona) comparado con el GC (EA 2.121/61 personas = 35 EA/persona).⁴³ EA serios: sin diferencias entre ambos grupos, GI 4/60 (6,7%) vs GC 5/61 (8,2%), p 0,74. Los EA serios fueron: Fracturas: GI 1,67% (1/60) vs GC: 0% (0/61); Influenza: GI 1,67% vs GC: 0%; Apendicitis: GI 0% (0/60) vs GC: 1,64% (1/61); Hipertrofia Adenoidea: GI 1,67% (1/60) vs GC 1,64% (1/61); Disnea: GI 0% vs GC 1,64%; compresión medular: GI 0% vs GC 1,64%; aumento presión intracraneal: GI 0% vs GC 1,64% EA frecuentes: ver tabla 9.

Tabla 9. Reacciones adversas en los pacientes tratados con Vosoritide

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso		Síncope/Pre-síncope/ Mareo
Trastornos vasculares	Hipotensión	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náuseas
Trastornos generales	Reacción en la zona de inyección	Fatiga
Exploraciones complementarias		Fosfatasa alcalina aumentada

RESTO DE LOS PUNTOS FINALES EVALUADOS

No se ha recuperado evidencia del efecto directo de vosoritide en el resto de los puntos finales definidos en la pregunta PICO relacionado con:

- Rizomelia: fue descrito en el protocolo del estudio Savarirayan y col 2020 pero no fue informado sus resultados.⁴³
- Complicaciones graves: estrechez de la unión cérvico-medular; macrocefalia / hidrocefalia; estenosis del canal vertebral; obstrucción de la vía área superior; deformidades óseas; malformación de Arnold-Chiari; microftalmos. El encuentra en curso el estudio 111-209 (NCT04554940), ensayo clínico, controlado, de extensión,

abierto, incluye 20 PAC menores de un año, y cuyo objetivo es evaluar la seguridad en el riesgo de requerir cirugía de descompresión cervicomedular. Se estima la finalización primaria del estudio en diciembre de 2026.⁵⁵

CERTEZA DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

Para evaluar la certeza de la evidencia y el tamaño del efecto en el análisis de efectividad, se confeccionó la tabla 10 de resumen de hallazgos (SoF, su sigla del inglés *Summary of Findings*) por medio de la metodología GRADE. Para ello se utilizó el software en línea disponible en www.grade-pro.com.^{37,44}

Evaluación de certeza							Número de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vosoritide	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Calidad de Vida Relacionado con la Salud (seguimiento: mediana 52 semanas; evaluado con : Escalas)												
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			No hubo diferencias clínicamente significativas en la CVRS entre los grupos de placebo y vosoritide, evaluadas mediante: cuestionario de calidad de vida pediátrica (<i>PedsQL</i>) y por el cuestionario de calidad de vida para jóvenes de baja estatura (<i>QoLSSY</i>). Tampoco hubo diferencias en la independencia funcional, según lo evaluado por el cuestionario de Medida de Independencia Funcional Pediátrica (<i>WeeFIM</i>).		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Cambios en la proporción entre los segmentos corporales superiores e inferiores (seguimiento: media 52 semanas)												
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno			Sin diferencias en los cambios en la proporción de segmentos corporales superiores (SCS) e inferiores (SCI) desde el inicio, diferencia media de mínimos cuadrados -0,01 (IC 95% -0,05 a 0,02, p 0,51).		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Velocidad de crecimiento anualizada (seguimiento: media 52 semanas; evaluado con : cm/año)												
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	60	61	-	MD 1.57 cm/año más alto (1,22 más alto a 1,93 más alto)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Puntuación Z (seguimiento: media 52 semanas; evaluado con : cambio medio de mínimos cuadrados)												
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	60	61	-	MD 0.28 cambio medio (0,17 más alto a 0,39 más alto)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Cambios en velocidad de crecimiento anualizado (VCA) (seguimiento: media 52 semanas; evaluado con : cm / año)												
1 ¹	estudios observacionales	serio ^{a,c}	no es serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno			En la rama vosoritide-vosoritide, la velocidad de crecimiento anualizada aumentó de 4,26 cm/año al inicio a 5,39 cm/año a las 52 sem y 5,52 cm/año a la semana 104 (finalizaron 47 de los 61 pacientes, pérdida del 23,0%). Mientras que en la rama placebo - vosoritide, la velocidad de crecimiento anualizada aumentó de 3,81 cm/año en la sem 52 a 5,43 cm/año en la semana 104 (finalizaron 44 de los 58 pacientes, pérdida del 24,1%).		⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Efectos Adversos (seguimiento: mediana 52 semanas)												
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			El GI presentó 3,6 veces más efectos adversos (7.345/58 personas = 127 EA/persona) comparado con el GC (EA 2.121/61 personas = 35 EA/persona). EA serios: sin diferencias entre ambos grupos, GI 4/60 (6,7%) vs GC 5/61 (8,2%), p 0,74. Los EA serios fueron: Fracturas: GI 1,67% (1/60) vs GC: 0% (0/61); Influenza: GI 1,67% vs GC: 0%; Apendicitis: GI 0% (0/60) vs GC: 1,64% (1/61); Hipertrofia Adenoidea: GI 1,67% (1/60) vs GC 1,64% (1/61); Disnea: GI 0% vs GC 1,64%; compresión medular: GI 0% vs GC 1,64%; aumento presión intracraneal: GI 0% vs GC 1,64%		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; EA: efectos adversos; GC: grupo comparador; GI: grupo intervención; MD: Diferencia de medias; sem: semana

Explicaciones

- a. Financiado y desarrollado por Farmacéutica BioMarin. La mayoría de los autores son empleados del financiador.
- b. No aclarado diferencia mínima clínicamente importante
- c. Pérdida de seguimiento (23% aproximadamente)

Referencias

- 1.Savarirayany cols. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*.2020
- 2.Savarirayany cols. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. 2021.

EVIDENCIA ECONÓMICA

La empresa BioMarín, informó que la Agencia Francesa para la Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios (ANSM, del francés *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*) otorgó en diciembre del 2021 una Autorización Temporal de Utilización de Cohorte (ATU Cohorte) para permitir el acceso al vosoritide bajo un proceso autorizado (acceso a medicamentos aún no aprobados en Francia, cuando se prevén para enfermedades raras sin opciones alternativas, y cuando la relación beneficio/riesgo se presume positiva) y estimó un costo por vial de euros (EUR) 712 y un costo anual por paciente de unos EUR 260.000.⁵⁶

El Informe del Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud de Alemania (IQWiG, del alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) estimó un costo anual de tratamiento de EUR 320.816.⁵⁷ El Informe de ETS de Colaci y col del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, estimó el costo anual de tratamiento en unos USD 357.131 (unos ARS 46.248.464 a julio 2022).⁵⁸ En los Estados Unidos, el costo del vial de polvo y disolvente para solución inyectable de vosoritide, tanto el pack de 10 viales de 0,4 mg; 0,56 mg o 1,2 mg, es de alrededor de USD 9.476 (USD 947,6 cada vial), y teniendo en cuenta que un paciente debe utilizar un vial por día, el con un costo anual de medicación se estimó en USD 345.874.⁵⁹

En esta sección se presentan los insumos relevantes para la realización del modelo de Análisis.

Población Objetivo

Para cumplimentar esta sección del presente informe, se generó un modelo de análisis de impacto presupuestario (AIP) estableciendo una comparación entre la utilización de placebo tratamiento, y la potencial incorporación de vosoritide. La prevalencia de pacientes de 2 a 18 años con acondroplasia durante el horizonte temporal especificado se estimó a partir del número de recién nacidos vivos registrados desde el año 2002 y la prevalencia de enfermedad en argentina. Con el objetivo de realizar un análisis de sensibilidad sobre la población objetivo la se utilizo la media de prevalencia como también los valores de los IC 95% reportados. De manera adicional se estimaron dos escenarios en los cuales la población final objetivo siguió las autorizaciones de las principales agencias regulatorias (escenario A: 2 a 18 años ; escenario B: 5 a 18 años)

Cuotas de Mercado

En ambos escenarios (A y B) se utilizaron las mismas cuotas de mercado para la tecnología a evaluar y su comparador. Las mismas fueron elaboradas a partir de los integrantes de la mesa técnica de la CONETEC. En el mundo de referencia (sin cobertura de vosoritide) se asumió una cuota de mercado del 0% durante todo el horizonte temporal contemplado. A continuación, se describen las cuotas de mercado asumidas por el modelo en el mundo propuesto (con cobertura de vosoritide).

Tabla 10. Población elegible y cuotas de mercado en el escenario A propuesto (con cobertura de vosoritide).

Resultado	2022	2023	2024	Acumulado
Pacientes elegibles	579 (459-722)	568 (449-708)	556 (440-692)	1702 (1348-2122)
Pacientes tratados con Placebo	90 %	85 %	80 %	100%
	521 (390-578)	511 (382-566)	500 (374-554)	1532 (1145-1697)
Pacientes tratados con Vosoritide (VOXZOGO™)	10%	15%	20%	100%
	58 (69 – 144)	57 (67-142)	56 (66-138)	170 (202-424)

Tabla 11. Población elegible y cuotas de mercado en el escenario B propuesto (con cobertura de vosoritide).

Resultado	2022	2023	2024	Acumulado
Pacientes elegibles	492 (389-613)	489 (387-610)	485 (384-604)	1465 (1160-1826)
Pacientes tratados con Placebo	90 %	85 %	80 %	100%
	442 (331-490)	440 (329-488)	436 (326-483)	1319 (986-1461)
Pacientes tratados con Vosoritide (VOXZOGO™)	10%	15%	20%	100%
	49 (58-123)	49 (58-122)	48 (58-121)	147 (174-365)

El resultado del AIP queda expresado en pesos argentinos (ARS) y en dólares estadounidenses (USD) convertidos al tipo de cambio oficial del día 30 de septiembre del 2022.⁶⁰

El costo de adquisición anual del tratamiento fue estimado en USD 357.131 (unos ARS 46.248.464 a Julio 2022) según la estimación realizada por Colaci y cols.⁵⁸ Debido a las concentraciones disponibles (0,4 mg, 0,56 mg y 1,2 mg por vial), y que el medicamento debe administrarse en un plazo de 3 horas después de su reconstitución, se consume 1 vial por día de tratamiento, incluido cualquier desecho, independientemente de la dosis objetivo-específica. Dado que los costos de adquisición de las diferentes presentaciones farmacéuticas en mg no difieren, los costos totales son los mismos independientemente del peso corporal.

Tabla 12. Costo del medicamento.

Medicamento		Vosoritide	Referencia
Nombre comercial		Voxzogo™	
Presentación		Vial de 0,40 mg Vial de 0,56 mg Vial de 1,20 mg	
Dosis ensayo (15 µg/kg, vía subcutánea, una vez al día)		1 vial / día	EMA ³²
Costo tratamiento	Pesos Argentinos	Dólares	
Costo individual tratamiento /día	144.079	978	Colaci y cols. ⁵⁸
Costo individual tratamiento /mes	4.382.402	29.748	Colaci y cols. ⁵⁸
Costo individual tratamiento /año	52.588.820	356.970	Colaci y cols. ⁵⁸

Resultados (caso base)

Los resultados del impacto presupuestario acumulado entre 2022 y 2024 en los escenarios A y B se exponen en la siguiente tabla:

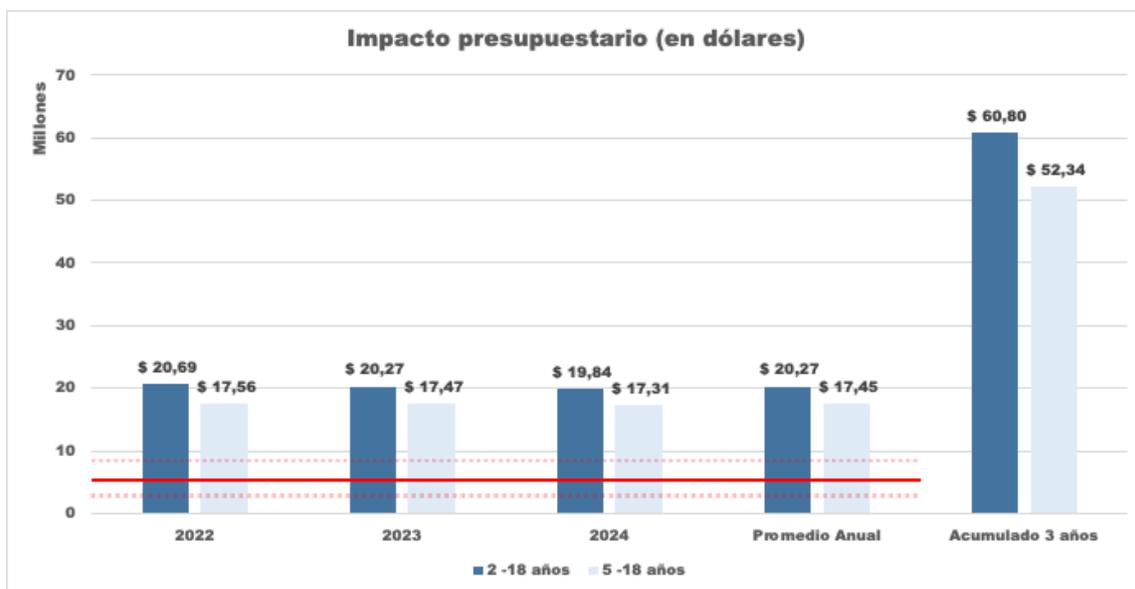


Tabla 13. Resultados del Caso Base.

Escenario	Periodo				
	2022	2023	2024	Acumulado	Promedio anual
A (2 -18 años)	20.685.965	20.274.964	19.838.778	20.266.569	60.799.707
B (5 -18 años)	17.557.627	17.467.745	17.309.680	17.445.017	52.335.053

De manera adicional se estimó el impacto presupuestario de ambos escenarios contemplando cuotas de mercado crecientes para la población objetivo incluyendo los IC 95% de la estimación inicial.

Tabla 14: Impacto presupuestario promedio anual (USD) Escenario A: 2 -18 años			
Población cubierta	Promedio	IC 95%	
100	\$ 303.861.493	\$ 240.530.360	\$ 378.707.376
90	\$ 273.475.343	\$ 216.477.324	\$ 340.836.638
80	\$ 243.089.194	\$ 192.424.288	\$ 302.965.901
70	\$ 212.703.045	\$ 168.371.252	\$ 265.095.163
60	\$ 182.316.896	\$ 144.318.216	\$ 227.224.426
50	\$ 151.930.746	\$ 120.265.180	\$ 189.353.688
40	\$ 121.544.597	\$ 96.212.144	\$ 151.482.950
30	\$ 91.158.448	\$ 72.159.108	\$ 113.612.213
20	\$ 60.772.299	\$ 48.106.072	\$ 75.741.475
10	\$ 30.386.149	\$ 24.053.036	\$ 37.870.738

Tabla 15: Impacto presupuestario promedio anual (USD) Escenario B: 5 -18 años			
Población cubierta	Promedio	IC 95%	
100	\$ 261.557.299,88	\$ 207.043.252,11	\$ 325.982.992,69
90	\$ 235.401.569,89	\$ 186.338.926,90	\$ 293.384.693,42
80	\$ 209.245.839,90	\$ 165.634.601,69	\$ 260.786.394,15
70	\$ 183.090.109,91	\$ 144.930.276,48	\$ 228.188.094,88
60	\$ 156.934.379,93	\$ 124.225.951,27	\$ 195.589.795,61
50	\$ 130.778.649,94	\$ 103.521.626,06	\$ 162.991.496,34
40	\$ 104.622.919,95	\$ 82.817.300,85	\$ 130.393.197,08
30	\$ 78.467.189,96	\$ 62.112.975,63	\$ 97.794.897,81
20	\$ 52.311.459,98	\$ 41.408.650,42	\$ 65.196.598,54
10	\$ 26.155.729,99	\$ 20.704.325,21	\$ 32.598.299,27

Los resultados mostraron que para ambos escenarios el impacto presupuestario promedio de los tres años fue superior al umbral de alto impacto establecido. En las tablas XX-XX se estimaron descuentos aproximados para no superar el umbral en ambos escenarios.

Tabla 16. Escenario A: 2 -18 años

% de la población objetivo cubierta	Impacto presupuestario neto	% Descuento para no superar el umbral	Costo diario con descuento
10	30.386.149,26	82,4%	\$ 172
20	60.772.298,52	91,2%	\$ 86
30	91.158.447,78	94,1%	\$ 57
40	121.544.597,04	95,6%	\$ 43
50	151.930.746,29	96,5%	\$ 34
60	182.316.895,55	97,1%	\$ 29
70	212.703.044,81	97,5%	\$ 25
80	243.089.194,07	97,8%	\$ 21
90	273.475.343,33	98,0%	\$ 19
100	303.861.492,59	98,2%	\$ 17

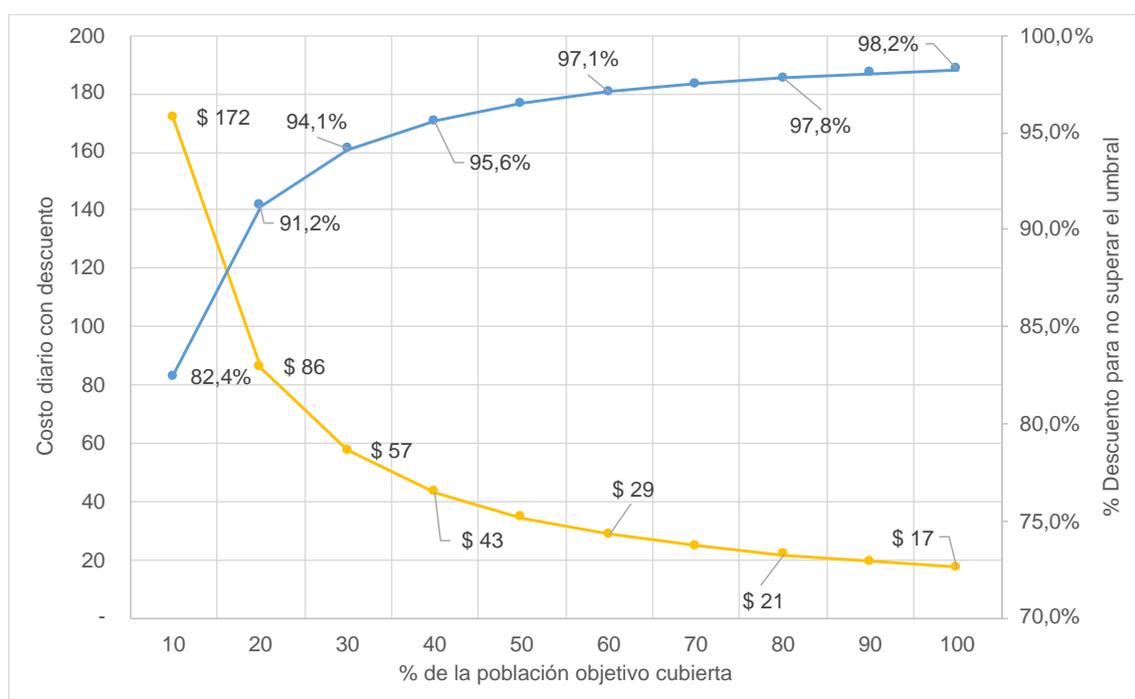
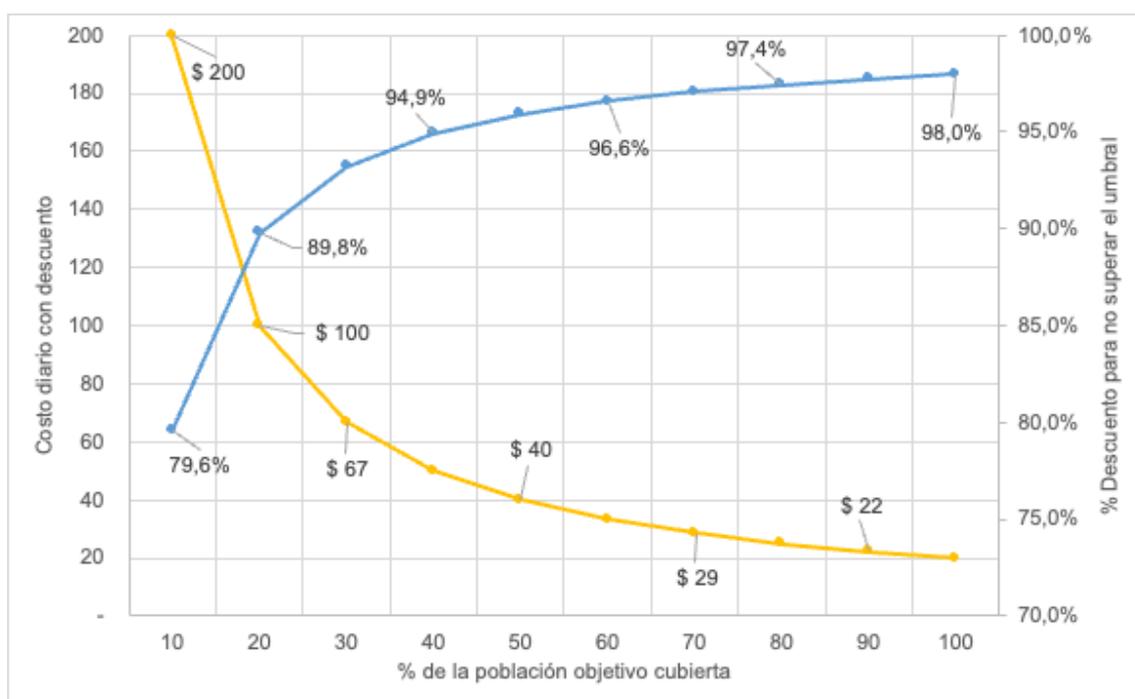


Tabla 17: Escenario B: 5 -18 años

% de la población objetivo cubierta	Impacto presupuestario neto	% Descuento para no superar el umbral	Costo diario con descuento
10	26.155.729,99	79,6%	\$ 200
20	52.311.459,98	89,8%	\$ 100
30	78.467.189,96	93,2%	\$ 67
40	104.622.919,95	94,9%	\$ 50
50	130.778.649,94	95,9%	\$ 40
60	156.934.379,93	96,6%	\$ 33
70	183.090.109,91	97,1%	\$ 29
80	209.245.839,90	97,4%	\$ 25
90	235.401.569,89	97,7%	\$ 22
100	261.557.299,88	98,0%	\$ 20



RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

Evaluación de tecnología sanitaria

El informe del Instituto Nacional de Investigaciones en Salud (NIHR, *National Institute for Health Research*), concluyó que, si se autoriza, el vosoritide ofrecería una opción de terapia para PAC que actualmente no tienen un tratamiento efectivo disponible.⁶¹

El informe de ETS de Colaci y cols. concluyó que el vosoritide, con evidencia de baja calidad, podría aumentar la velocidad de crecimiento, aunque se desconoce si se sostiene en el tiempo, y conlleva mejoras en la supervivencia y/o calidad de vida. No se recuperaron Guías de Práctica Clínica como tampoco financiadores internacionales que den cobertura. Si bien no existen evaluaciones económicas locales, se estima que podría ser NO costo-efectiva en Argentina.⁵⁸

Guías de práctica clínica

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) / Consensos / Recomendaciones relevadas no mencionan el vosoritide para el tratamiento de la acondroplasia con epífisis no cerradas, ver tabla 14.^{27,62,63,64}

Tabla 18. Guías de Prácticas Clínicas (GPC) y Consensos

GPC / Consensos	País / Región	año	Vosoritide
Savarirayan y cols. ⁶²	Internacional (expertos)	2022	No hace mención
Cormier-Daire y cols. ⁶⁴	Europa	2021	No hace mención
Kubota y cols. ⁶⁵	Japón	2020	No hace mención
Hoover-Fong y cols. ⁶⁶	EE.UU	2020	No hace mención
NICE ⁶⁷	Reino Unido	2020	Se programó para el 2023

NICE: National Institute for Health and Care Excellence;

Políticas de cobertura

En el año 2020, el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE, por sus siglas del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) postergó la evaluación de vosoritide para el tratamiento de la acondroplasia en niños menores de 18 años.⁶⁷ Luego de una actualización de la compañía respecto al vosoritide, el NICE acordó que no era apropiado realizar un informe en ese momento. Se reprogramó para el 2023.

El Comité de Transparencia (diciembre del 2021) recomendó en al (HAS, por sus siglas del francés *Haute Autorité de Santé*) autorizar el acceso anticipado por 12 meses, en PAC ≥ 5 años con epífisis abierta. No se recuperó otras políticas de cobertura que mencionen el vosoritide, ver tabla 15.⁶⁸

Tabla 19. Políticas de Cobertura		
País	Financiadore institución	Vosoritide en acondroplasia
Argentina ⁶⁹	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR)	No hace mención
Brasil ⁷⁰	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no Sistema Único de Saúde (CONITEC)	No hace mención
Bolivia ⁷¹	Ministerio de Salud y Deportes	No hace mención
Chile ⁷²	Garantías Explícitas en Salud (GES)	No hace mención
Colombia ⁷³	Ministerio de Salud	No hace mención
Costa Rica ⁷⁴	Ministerio de Salud	No hace mención
Ecuador ⁷⁵	Ministerio de Salud Pública	No hace mención
México ⁷⁶	Secretaría de Salud	No hace mención
Uruguay ⁷⁷	Fondo Nacional de Recursos (FNR)	No hace mención
Australia ⁷⁸	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	No hace mención
Canada ⁷⁹	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	No hace mención
EE.UU ^{80,81}	Centers for Medicare and Medicaid Service (CMS) ⁸⁰	No hace mención
	AETNA ⁸¹	No hace mención
España ⁸²	Ministerio de Sanidad	No hace mención
Francia ⁶⁸	Haute Autorité de Santé (HAS)	Autorización de acceso temprano (12 meses) en PAC mayor de 5 años con epífisis abierta
Reino Unido ⁶⁷	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Acordó que no es apropiado realizar la evaluación en este momento. Se programó para el 2023
Singapur ⁸³	Ministry of Health	No hace mención

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

CONCLUSIONES

En pacientes con acondroplasia y epífisis abierta, el Vosoritide:

- Al momento, no está autorizada su comercialización en Argentina, pero está en evaluación por el Registro de Especialidades Médicas.
- No se han encontrado estudios primarios con comparación “cabeza-cabeza” entre el vosoritide versus cirugía de alargamiento u hormona de crecimiento.
- No se recuperó evidencia relacionado con la tasa de complicaciones graves como: estrechez de la unión cervice-medular; macrocefalia/hidrocefalia; estenosis del canal vertebral; obstrucción de la vía aérea superior; deformidades óseas; malformación de Arnold-Chiari; microftalmos.
- No hubo diferencias clínicamente significativas en la calidad de vida relacionada con la salud, ni tampoco en la independencia funcional para vosoritide frente a placebo en personas de 5 a 18 años de edad con acondroplasia y epífisis abierta (certeza alta ⊕⊕⊕⊕).
- Aumenta la velocidad de crecimiento anualizada (1,57 cm/año más alto), aunque se desconoce si se sostiene en el tiempo para vosoritide frente a placebo en personas de 5 a 18 años de edad con acondroplasia y epífisis abierta (certeza alta ⊕⊕⊕⊕).
- Aumenta la puntuación Z a 52 semanas de seguimiento (cambio medio de mínimos cuadrados 0.28 más alto), aunque se desconoce si se sostiene en el tiempo, para vosoritide frente a placebo en personas de 5 a 18 años de edad con acondroplasia y epífisis abierta (certeza alta ⊕⊕⊕⊕).
- No hay diferencias en la proporción de segmentos corporales superiores e inferiores entre el inicio y el final de seguimiento, para vosoritide frente a placebo en personas de 5 a 18 años de edad con acondroplasia y epífisis abierta (certeza alta ⊕⊕⊕⊕).
- Si bien probablemente no aumente el riesgo de eventos adversos serios, y aumenta el riesgo de cualquier evento adverso (certeza alta ⊕⊕⊕⊕).
- No se recuperaron Guías de Práctica Clínica que recomienden su utilización y la mayoría de las políticas de cobertura relevadas no la mencionan en la indicación evaluada.
- Si bien no existen evaluaciones económicas locales, se estima que 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, o limitaría el pago de 1.232 haberes jubilatorios mínimos anuales.

REFERENCIAS

1. Hoover-Fong JE, Alade AY, Hashmi SS, et al. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort study of achondroplasia in the United States. *Genet Med*. 2021;23(8):1498-1505. doi:10.1038/s41436-021-01165-2
2. Savarirayan R, Baratela W, Butt T, et al. Literature review and expert opinion on the impact of achondroplasia on medical complications and health-related quality of life and expectations for long-term impact of vosoritide: a modified Delphi study. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1). doi:10.1186/S13023-022-02372-Z
3. Di Rocco F, Biosse Duplan M, Heuzé Y, et al. FGFR3 mutation causes abnormal membranous ossification in achondroplasia. *Hum Mol Genet*. 2014;23(11):2914-2925. doi:10.1093/hmg/ddu004
4. Ireland PJ, Donaghey S, McGill J, et al. Development in children with achondroplasia: a prospective clinical cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(6):532-537. doi:10.1111/j.1469-8749.2012.04234.x
5. Hoover-Fong J, Cheung MS, Fano V, et al. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone*. 2021;146:115872. doi:10.1016/j.bone.2021.115872
6. Coi A, Santoro M, Garne E, et al. Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. *Am J Med Genet A*. 2019;179(9):1791-1798. doi:10.1002/ajmg.a.61289
7. Legare JM. Achondroplasia. 1998 Oct 12 [Updated 2022 Feb 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Disponible en.
8. Saint-Laurent C, Garde-Etayo L, Gouze E. Obesity in achondroplasia patients: from evidence to medical monitoring. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):253. doi:10.1186/s13023-019-1247-6
9. Hoover-Fong J, Alade AY, Ain M, et al. Blood pressure in adults with short stature skeletal dysplasias. *Am J Med Genet A*. 2020;182(1):150-161. doi:10.1002/ajmg.a.61402
10. Uptodate. Achondroplasia. [Internet]. Fecha de consulta: 01/06/22. Disponible en <http://www.uptodate.com>.
11. de Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines J. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. *Food Nutr Bull*. 2004;25(1 Suppl):S15-26. doi:10.1177/15648265040251S103
12. Witt S, Kolb B, Bloemeke J, Mohnike K, Bullinger M, Quitmann J. Quality of life of children with achondroplasia and their parents - a German cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):194. doi:10.1186/s13023-019-1171-9
13. Hashmi SS, Gamble C, Hoover-Fong J, et al. Multicenter study of mortality in achondroplasia. *Am J Med Genet A*. 2018;176(11):2359-2364. doi:10.1002/ajmg.a.40528
14. Spiegelberg B, Parratt T, Dheerendra SK, Khan WS, Jennings R, Marsh DR. Ilizarov principles of deformity correction. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010;92(2):101-105. doi:10.1308/003588410X12518836439326

15. Hosny GA. Limb lengthening history, evolution, complications and current concepts. *J Orthop Traumatol.* 2020;21(1):3. doi:10.1186/s10195-019-0541-3
16. Batibay SG, Balçı Hİ, Bayram S, et al. Quality of Life Evaluation Following Limb Lengthening Surgery in Patients with Achondroplasia. *Indian J Orthop.* 2020;54(Suppl 1):39-46. doi:10.1007/s43465-020-00127-1
17. Paley D. Extensive Limb Lengthening for Achondroplasia and Hypochondroplasia. *Children.* 2021;8(7):540. doi:10.3390/children8070540
18. Shabtai L, Jauregui JJ, Herzenberg JE, Gesheff MG, Standard SC, McClure PK. Simultaneous Bilateral Femoral and Tibial Lengthening in Achondroplasia. *Children.* 2021;8(9):749. doi:10.3390/children8090749
19. Aldegheri R, Dall'Oca C. Limb lengthening in short stature patients. *J Pediatr Orthop B.* 2001;10(3):238-247.
20. Donaldson J, Aftab S, Bradish C. Achondroplasia and limb lengthening: Results in a UK cohort and review of the literature. *J Orthop.* 2015;12(1):31-34. doi:10.1016/j.jor.2015.01.001
21. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care.* 1999;37(2):126-139. doi:10.1097/00005650-199902000-00003
22. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone - past, present and future. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):285-300. doi:10.1038/nrendo.2018.22
23. Shohat M, Tick D, Barakat S, Bu X, Melmed S, Rimoin DL. Short-term recombinant human growth hormone treatment increases growth rate in achondroplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):4033-4037. doi:10.1210/jcem.81.11.8923856
24. Seino Y, Yamanaka Y, Shinohara M, et al. Growth hormone therapy in achondroplasia. *Horm Res.* 2000;53 Suppl 3:53-56. doi:10.1159/000023534
25. Granados MS; Saz-Parkinson Z; Amate JM; Agencia AETS. *Hormona Del Crecimiento Recombinante En Niños Deficitarios: Control Terapéutico e Impacto Económico.* Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III. Madrid. Octubre de 2013.
26. Miccoli M, Bertelloni S, Massart F. Height Outcome of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Achondroplasia Children: A Meta-Analysis. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(1):27-34. doi:10.1159/000446958
27. Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, et al. Clinical practice guidelines for achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2020;29(1):25-42. doi:10.1297/cpe.29.25
28. 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
29. Ministerio de Salud, Argentina. Resolución 641/2021. RESOL-2021-641-APN-MS. Listado de Enfermedades Poco Frecuentes. [Internet]. Fecha de consulta: 04/02/22. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-641-2021-347054/tex>.
30. Legare JM, Liu C, Pauli RM, et al. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): 60-year experience in cervicomedullary decompression in achondroplasia from four skeletal dysplasia centers. *J Neurosurg Pediatr.* Published online June 2021:1-7.

doi:10.3171/2020.12.PEDS20715

31. 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
32. European Medicine Agency (EMA) Authorisation Voxzogo® (Vosoritide). [Internet]. Fecha consulta: 16/06/22. Disponible en <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voxzogo>.
33. Wrobel W, Pach E, Ben-Skowronek I. Advantages and Disadvantages of Different Treatment Methods in Achondroplasia: A Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11). doi:10.3390/ijms22115573
34. Food and Drug Administration (FDA). FDA Approves First Drug to Improve Growth in Children with Most Common Form of Dwarfism. [Internet]. Fecha de consulta: 15/06/22. Disponible en.
35. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Vosoritide. Disposición 5139-21. Disponible en http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Julio_2021/Dispo_5139-21.pdf.
36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. Published online 2009:1-2. doi:10.1371/journal.pmed1000097
37. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;4(336):924-926.
38. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE: going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336:1049-1051.
39. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898. doi:10.1136/bmj.14898
40. NCT01603095 (estudy 111-901). A Multicenter, Multinational Clinical Assessment Study for Pediatric Patients With Achondroplasia. [Internet]. Fecha de consulta: 23/07/22. Disponible en.
41. NCT01590446 (estudy 111-101). A Phase 1, Two-Part, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of BMN 111 Administered to Healthy Adult Volunteers. [Internet]. Fecha de consult.
42. NCT02055157 (estudy 111-202). A Phase 2 Study of BMN 111 to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy in Children With Achondroplasia. [Internet]. Fecha de consulta: 23/07/22. Disponible en.
43. 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
44. NCT03197766 (study 111-301). A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia. Fecha de consulta: 23/07/22. Disponible en.
45. NCT03424018 (estudy 111-302). An Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia. [Internet]. Fecha de consulta: 24/06/22.

Disponible en.

46. Quitmann J, Rohenkohl A, Bullinger M, et al. Parental perception of health-related quality of life in children and adolescents with short stature: literature review and introduction of the parent-reported QoLISSY instrument. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;11(2):147-160.
47. Liu M, Toikawa H, Seki M, Domen K, Chino N. Functional Independence Measure for Children (WeeFIM): a preliminary study in nondisabled Japanese children. *Am J Phys Med Rehabil.* 1998;77(1):36-44. doi:10.1097/00002060-199801000-00006
48. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med.* 2021;23(12):2443-2447. doi:10.1038/s41436-021-01287-7
49. NCT03872531 (estudy 111-501). Lifetime Impact Study for Achondroplasia (LISA). [Internet]. Fecha de consulta: 23/07/22. Disponible en www.clinicaltrials.gov.
50. NCT03449368 (Estudy 111-501). The Impact of Achondroplasia on Quality of Life, Healthcare Resource Use, Clinical, Socio-economic and Psychosocial State of the Individual. [Internet]. Fecha de consulta: 23/07/22. Disponible en.
51. NCT03583697 (estudy 111-206). A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months. [Internet]. Fecha de consulta: 23/0.
52. NCT03989947 (estudy 111-208). An Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia. [Internet]. Fecha de consulta: 23/07/22. Disponible en.
53. NCT02724228 (estudy 111-205). A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia. [internet]. Fecha de consulta: 23/07/22. disponible en.
54. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). [Internet]. Fecha de consulta: 22/07/22. Disponible en.
55. NCT04554940 (estudy 111-209). A Randomized, Controlled, Open-label Clinical Trial With an Open-label Extension to Investigate the Safety of Vosoritide in Infants and Young Children With Achondroplasia at Risk of Requiring Cervicomedullary Decompression Su.
56. European Commission Approves BioMarin's VOXZOGO® for the Treatment of Children with Achondroplasia. Aug 27, 2021 [Internet]. Fecha de consulta 04/02/22. Disponible en .
57. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). [G21-29] Vosoritide (achondroplasia) 02.01.2022. [Internet]. Fecha consulta 25/06/22. Disponible en.
58. Colaci C, Pichon-Riviere A, Argento F, y col. Vosoritide en Acondroplasia. Documento ETS. Informe de Respuesta Rapida N°851. IECS. Disponible en www.iecs.org.ar.
59. Voxzogo Prices, Coupons and Patient Assistance Programs. [Internet]. Fecha de consulta: 29/06/22. Disponible en.
60. Banco Central de la Republica Argentina. Cotizacion de divisas. [Internet]. Fecha de consulta: 22/07/22. Disponible en <https://www.bna.com.ar/Personas>.
61. National Institute for Health Research (NIHR). Health Technology Briefing. May 2020

- Vosoritide for achondroplasia. [Internet]. Fecha de consulta: 27/06/22. Disponible en.
62. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;0123456789. doi:10.1038/s41574-021-00595-x
 63. Hoover-fong J, Scott CI, Jones MC, Genetics ON. Health Supervision for People With Achondroplasia. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20201010. doi:10.1542/peds.2020-1010
 64. Daire VC, Alsayed M, Omran T Ben, et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):Published 2021 Jul 31. doi:10.1186/s13023-021-01971-6
 65. Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, et al. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(1):25-42. doi:10.1297/cpe.29.25
 66. Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC. Health Supervision for People With Achondroplasia. *Pediatrics*. 2020;145(6). doi:10.1542/peds.2020-1010
 67. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Vosoritide for treating achondroplasia in children and young people under 18 years [ID3807]. Awaiting development [GID-TA10700]. [Internet]. Fecha de consulta: 04/07/22. Disponible en.
 68. Haute Autorité de Santé (HAS), France. [Internet]. Fecha de consulta: 07/05/22. Disponible en.
 69. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 465/2021. [Internet]. Accedido el 05/07/22. Disponible en <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/241408/20210303>.
 70. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). [Internet]. Fecha de consulta: 06/07/22. Disponible en.
 71. Ministerio de Salud y Deportes, Bolivia. [Internet]. Fecha de consulta: 07/07/22. Disponible en.
 72. Ministerio de Salud, Chile. Garantías Explícitas en Salud (GES). [Internet]. Fecha de consulta 06/07/22. Disponible en <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-1962.html>.
 73. Ministerio de Salud. Colombia. [Internet]. Fecha de consulta: 06/07/22. Disponible en.
 74. Ministerio de Salud de Costa Rica. [Internet]. Fecha de consulta: 07/07/22. Disponible en.
 75. Ministerio de Salud Pública, Ecuador. [Internet]. Fecha de consulta: 07/07/22. Disponible en.
 76. Secretaria de Salud, Mexico. [Internet]. Fecha de consulta: 07/07/22. Disponible en.
 77. Fondo Nacional de Recursos (FNR), Uruguay. [Internet]. Fecha de consulta: 06/07/22. Disponible en.
 78. Department of Health. Medicare Benefits Schedule. Australian Government. [Internet]. Fecha de consulta 06/07/22. Disponible en <https://www.health.gov.au/mbsonline>.
 79. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). [Internet]. Fecha de consulta: 14/06/22. Disponible en.

80. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). United States. [Internet]. Fecha de consulta: 01/07/22. Disponible en.
81. Aetna Life Insurance Company and its affiliates. United States. [Internet]. Fecha de consulta: 07/05/22. Disponible en.
82. Ministerio de Sanidad, España. [Internet]. Fecha de consulta: 07/07/22. Disponible en.
83. Ministry of Health. Singapore. [Internet]. Fecha de consulta: 24/07/22. Disponible en.
84. Tsuji M, Ayabe T, Tanaka R, et al. Comparative study on three different methods for arm-span measurement: the Japan environment and Children's study pilot. *Env Health Prev Med.* 2017;22(1):28. doi:10.1186/s12199-017-0632-9
85. Montesinos-Correa H. Crecimiento y antropometría : aplicación clínica. *Acta Pediatr Mex.* 2014;35:159-165.
86. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res.* 2019;28(10):2641-2650. doi:10.1007/s11136-019-02214-9
87. Critical Path Institute. Rare Disease Clinical Outcome Assessment Consortium. [internet]. Fecha de consulta: 11/07/22. Disponible en.
88. World Health Organization (WHO). WHO Quality of Life Assessment Group. (1996). ¿Qué calidad de vida? *Foro Mund Salud.* 1996;17(4):385-387.
89. Grupo de trabajo sobre calidad de vida en la infancia, Sociedad Argentina de Pediatría. Calidad de vida relacionada con la salud en pediatría. Instrumentos utilizados para su evaluación. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(6):571-576. doi:10.5546/aap.2014.571
90. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil.* 1995;16(1):51-74. doi:10.1016/0891-4222(94)00028-8
91. Aldhouse NVJ, Kitchen H, Johnson C, et al. Key measurement concepts and appropriate clinical outcome assessments in pediatric achondroplasia clinical trials. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):182. doi:10.1186/s13023-022-02333-6
92. Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(12):1761-1769. doi:10.1002/art.1780371209
93. Organización Mundial de la Salud (OMS). Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud: versión para la infancia y adolescencia: CIF-IA. [Internet]. Fecha de consulta: 10/07/22. Disponible en.
94. World Health Organization (WHO). International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). [Internet]. Fecha de consulta: 10/07/22. Disponible en.
95. Bloemeke J, Sommer R, Witt S, et al. Piloting and psychometric properties of a patient-reported outcome instrument for young people with achondroplasia based on the International Classification of Functioning Disability and Health: the Achondroplasia Personal Life Experience Scale (APLES). *Disabil Rehabil.* 2019;41(15):1815-1825. doi:10.1080/09638288.2018.1447028
96. Sommer R, Blömeke J, Dabs M, Witt S, Bullinger M, Quitmann J. An ICF-CY-based approach to assessing self- and observer-reported functioning in young persons with

- achondroplasia - development of the pilot version of the Achondroplasia Personal Life Experience Scale (APLES). *Disabil Rehabil.* 2017;39(24):2499-2503. doi:10.1080/09638288.2016.1226969
97. 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
98. Ware JEJ, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-483.
99. Work Productivity and Activity Impairment questionnaire (WPAI-SHP). [internet]. Fecha de consulta: 24/07/22. Disponible en.
100. Jacob E, Mack AK, Savedra M, Van Cleve L, Wilkie DJ. Adolescent pediatric pain tool for multidimensional measurement of pain in children and adolescents. *Pain Manag Nurs.* 2014;15(3):694-706. doi:10.1016/j.pmn.2013.03.002
101. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med A.* 1981;15(3 Pt 1):221-229. doi:10.1016/0271-7123(81)90005-5
102. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain.* 1983;17(2):197-210. doi:10.1016/0304-3959(83)90143-4
103. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011;20(10):1727-1736. doi:10.1007/s11136-011-9903-x
104. Ware JEJr, Kosinski M, Dewey JE, et al. How to score and interpret single-item health status measures: a manual for users of the SF-8™ Health Survey. Quality Metric Inc. 2001.

ANEXOS

ANEXO I. ABREVIATURAS

Abreviatura	Definición	Abreviatura	Definición	Abreviatura	Definición
%	Porcentaje	EE	Evaluaciones Económicas	MR	ringgit malayo
£	Libras esterlinas	EE.UU	Estados Unidos	ms	milisegundos
€	Euros	EMA	European Medicines Agency	MSAL	Ministerio de Salud
°C	Centígrados	EMBASE	Excerpta Medica Data Base	n°	número de pacientes
AAP	American Academy of Pediatrics	EPoF	enfermedades poco frecuentes	NHP	Nottingham Health Profile

AETSA	Red Española de Agencias de ETS y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud	EQ-5D-5L	<i>EuroQol 5 dimensions Levels</i>	NICE	<i>National Institute for Health Care Excellence</i>
AGENAS	<i>The Italian National Agency for Regional Healthcare Services, Italia.</i>	ERC	evaluación de resultados clínicos	NIHR	<i>National Institute for Health Research.</i>
AHTA	<i>Adelaide Health Technology Assessment, Australia</i>	ERS	<i>European Respiratory Society</i>	Obs.	Observacionales
AIP	Análisis de Impacto Presupuestario	ETESA	Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Chile.	ObsRO	<i>Observer reported outcomes</i>
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica	ETS	Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias	OR	<i>Odds Ratio</i>
ANSES	Administración Nacional de la Seguridad Social	EUROCAT	<i>European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies</i>	PAC	pacientes con acondroplasia
ANSM	<i>French National Agency for Medicines and Health Products Safety</i>	EVA	Escala Analógica Visual	PBI	Producto Bruto Interno
AOS	Apnea obstructiva del sueño	FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	PC	Políticas de cobertura
APLES	<i>Achondroplasia Personal Life Experience Scale</i>	FGFR3	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor 3</i>	PDGFR	<i>Platelet Derived Growth Factor Receptor</i>
APPT	<i>Adolescent Pediatric Pain Tool</i>	FNR	Fondo Nacional de Recursos	PedsQL	<i>The pediatric quality of life inventory</i>
AR\$	Pesos Argentinos	GBP£	Libras Esterlinas	PFP	punto final primario
ATS	<i>American Thoracic Society</i>	GC	Grupo Control	PFS	punto final secundario
ATU	Autorización Temporal de Utilización	GES	Garantías Explícitas en Salud	PMO	Programa Médico Obligatorio

AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad	GI	Grupo Intervención	POS	Plan Obligatorio de Salud
BID	Banco Interamericano de Desarrollo	GPC	Guías de Prácticas Clínicas	PRO	<i>Patient-reported outcomes</i>
BCRA	Banco Central de la República Argentina	GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment Development and Evaluation</i>	PROSPERO	<i>International Prospective Register Of Systematic Reviews</i>
BPI-SF	<i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>	hab	habitantes	PSL	precio de salida de laboratorio
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas	HAS	<i>Haute autorité de Santé</i>	PVP	Precio de Venta al Público
BSC	Mejor terapia de Soporte	HChr	hormona de crecimiento humana recombinante	QoL	Calidad de vida, por sus siglas del inglés <i>Quality of life</i>
BVS	Biblioteca Virtual en Salud	HRQoL	<i>Health related quality of life</i>	QoLISSY-Brief	<i>Quality of Life in Short Stature Youth</i>
CAD	Dolar Canadiense	hs	horas	R\$	Real Brasileño
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technology	IC 95%	Intervalo de confianza del 95%	RCEI	relación costo-efectividad incremental
cáps	<i>Cápsulas</i>	ICS	<i>Indian Chest Society</i>	RedETSA	Red de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de las Américas
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.</i>	IECS	Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria	REFES	Listado de Establecimientos de Salud del Registro Federal
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, México	IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación	REM	Registro de Especialidades Médicas
CHAQ	<i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>	IGT-1	factor de crecimiento similar a la insulina-1	REM-BCRA	Relevamiento de Expectativas de Mercado del Banco Central de la República Argentina
CIF	Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud	INAHTA	<i>The International Network of Agencies for Health</i>	RIC	Rango Inter-Cuartílico

			<i>Technology Assessment</i>		
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>	INDEC	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos	RoB2	<i>Risk of Bias tool 2</i>
CLP\$	pesos chilenos	IP	impacto presupuestario	rpm	respiraciones por minuto
cm	centímetros	IPC	Índice de precios al consumidor	RR	Riesgo Relativo
CMS	<i>Centers for Medicare and Medicaid Services</i>	IPP	impacto presupuestario promedio	RS	revisión Sistemática
cols.	colaboradores	IQWiG	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>	S\$	Dólar singapurense
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud	kg	kilogramo	SF-36	<i>Short Form-36</i>
CONITEC	<i>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde</i>	KILDSG	Korea Interstitial Lung Disease Study Group	SF-8	<i>Short Form Health Survey -8 items</i>
CRD-York	<i>Centre for Reviews and Dissemination - University of York</i>	L	litro	SoF	<i>Summary of Findings</i>
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud	LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud	SR/RID	<i>Scientific Research/Research on Intractable Diseases</i>
D	día	lpm	latidos por minuto	TCAR	Tomografía Computarizada de Alta Resolución
DE	desvío estándar	MA	Meta-análisis	TRIP database	<i>Turning Research Into Practice database</i>
DM	Diferencia media	MAR	Meta-análisis en Red	U\$D	Dólar Estadounidense
E.Obs	Estudios Observacionales	mg	miligramos	vs	versus
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado	MIH	Mortalidad Intrahospitalaria	WeeFIM	<i>Pediatric Functional Independence Measure</i>
ECG	Electrocardiograma	min	minuto	WPAI-SHP	<i>Work and Productivity and Activity Impairment</i>
ECLAMC	Estudio Colaborativo	mmHg	milímetros de Mercurio	µg	microgramo

	Latino Americano de Malformaciones Congénitas				
--	---	--	--	--	--

ANEXO II: DEFINICIONES

- **Talla:** representa la suma de longitud de los segmentos y subsegmentos corporales, puede utilizarse como punto de referencia al analizar la proporcionalidad del cuerpo.^{10,84}
- **Segmento corporal inferior (SCI):** Distancia sinfisión (punto medio del borde superior de la sínfisis púbica) a calcáneo medida en decúbito dorsal; se analiza en función de la longitud del segmento corporal superior y evalúa la proporcionalidad del crecimiento.^{10,84}
- **Segmento corporal superior (SCS):** Se determina restando la longitud (talla en decúbito) a la longitud del segmento inferior. Representa la suma de las longitudes del tronco (tórax, abdomen y pelvis) y de la altura del cráneo.¹⁰

La relación entre los SCS y el SCI refleja la relación entre el tronco y las piernas, donde el segmento inferior es la distancia desde la mitad de la sínfisis púbica hasta el nivel del suelo y el segmento superior es la altura menos el segmento inferior.^{10,84}

- **Puntuación Z:** expresa el valor antropométrico como el número de desviaciones estándares o puntuaciones Z por debajo o por encima de la media de referencia.⁸⁵
puntaje $Z = (x - p50)/DE$. Donde x: estatura del paciente; p50: percentil 50 o mediana a la edad del paciente; DE: desvío estándar para sexo y edad. Se resta la mediana de la distribución de frecuencias al valor correspondiente y se divide el resultado por el desvío estándar.¹⁰

ANEXO III. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN ECA Savarirayan y cols. 2020: 43

Criterios de inclusión:

- Consentimiento de los padres o tutores,
- > 5 años < 18 años,
- Acondroplasia documentada y confirmada por pruebas genéticas,
- Al menos un período de 6 meses de evaluación del crecimiento previo al tratamiento en el Estudio Vosoritide antes del ingreso al estudio,
- Si es sexualmente activo, dispuesto a usar un método anticonceptivo altamente efectivo,
- Ambulatorio y capaz de ponerse de pie sin ayuda.

Criterios de exclusión:

- Tener alguno de los siguientes: Hipotiroidismo o hipertiroidismo, Diabetes mellitus insulino-dependencia, Enfermedad inflamatoria autoinmune, Enfermedad inflamatoria intestinal, Neuropatía autonómica,
- Historial de cualquiera de los siguientes: Insuficiencia renal definida como creatinina sérica > 2 mg/dL; Anemia crónica; Presión arterial sistólica (PAS) inicial < 70 milímetros de mercurio (mm Hg) o hipotensión sintomática recurrente (definida como episodios

- de presión arterial baja generalmente acompañada de síntomas como mareos, desmayos) o hipotensión ortostática sintomática recurrente; Enfermedad cardíaca o vascular (Tener un hallazgo clínicamente significativo o arritmia en el electrocardiograma -ECG) que indique una función o conducción cardíaca anormal o Fridericias corregido QTc-F > 450 ms),
- Tener una condición inestable que probablemente requiera una intervención quirúrgica durante el estudio (incluida la compresión medular cervical progresiva o apnea del sueño grave no tratada),
 - Disminución de la velocidad de crecimiento (< 1,5 cm/año) durante un período de 6 meses o evidencia de cierre de la placa de crecimiento,
 - Tratado con hormona de crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) o esteroides anabólicos en los 6 meses anteriores o tratamiento de más de 6 meses en cualquier momento,
 - Más de 1 mes de tratamiento con corticosteroides orales en los 12 meses anteriores,
 - Los sujetos con cirugía previa de alargamiento de extremidades pueden inscribirse si la cirugía se realizó al menos 18 meses antes del estudio y la curación es completa sin secuelas,
 - Cirugía relacionada con los huesos planificada o esperada (es decir, cirugía que implica la ruptura de la corteza ósea, excluyendo la extracción de dientes), durante el período de estudio. Los sujetos con cirugía previa relacionada con los huesos pueden inscribirse si la cirugía se realizó al menos 6 meses antes del estudio y la cicatrización se completa sin secuelas,
 - Antecedentes de apnea del sueño grave no tratada,
 - Antecedentes de cirugía de cadera o displasia de cadera atípica para sujetos acondroplásicos,
 - Antecedentes de lesión de cadera clínicamente significativa en los 30 días anteriores a la selección,
 - Antecedentes de deslizamiento de la epífisis femoral capital o necrosis avascular de la cabeza femoral,
 - Hallazgos anormales en el examen clínico inicial de la cadera o en las evaluaciones por imágenes que se determina que son clínicamente significativos,
 - Enfermedad o condición concurrente que interferiría con la participación en el estudio o las evaluaciones de seguridad, por cualquier motivo, y
 - Condición o circunstancia que coloca al sujeto en alto riesgo de cumplimiento deficiente del tratamiento o de no completar el estudio.

ANEXO IV. ESCALAS Y CUESTIONARIOS

1. *Calidad de vida relacionado con la salud (CVRS)*

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un concepto complejo que se interpreta y define de manera diferente dentro y entre disciplinas, incluidos los campos de la salud y la medicina. La RS de Haraldstad y cols.⁸⁶ incluyó 163 artículos, y concluyó que sólo el 13% proporcionó una definición de CVRS, el 6% distinguió la calidad de vida (QoL- por sus siglas del

inglés *Quality of life*) con la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL- por sus siglas del *Health Related Quality of Life*). La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) reconoció el requerimiento de nuevas medidas relevantes en la evaluación de resultados clínicos (ERC) de las enfermedades poco frecuentes (EPoF), donde existe la urgencia de encontrar nuevos tratamientos.⁸⁷ La ERC para medir el beneficio clínico del tratamiento, siguen sin identificarse para la mayoría de las enfermedades raras, con una incertidumbre considerable sobre los puntos finales de los ensayos de tratamiento apropiados,⁸⁷

En la atención de niños con afecciones crónicas implica un modelo de atención centrado en el paciente y su familia.^{88,89} Requiere indicadores de salud, en los que la persona y sus cuidadores (llamados *proxys*) informan sobre su salud, por lo que se los ha denominado indicadores de “resultados reportados por los pacientes” (PRO – por sus siglas en inglés, “*Patient Reported-Outcomes*”), recabando información subjetiva confiable y factible de comparación, a través de instrumentos validados, con determinadas propiedades psicométricas.^{88,89,90}

El estudio de Aldhouse y col.⁹¹ (2022) tuvo como objetivo identificar los resultados clínicos. Se realizaron entrevistas (n°36) con cuidadores de niños de 0 a 17 años. El Cuestionario de Evaluación de la Salud Infantil (CHAQ, por sus siglas del inglés *Childhood Health Assessment Questionnaire*)⁹² y la Calidad de Vida en Jóvenes de Baja Estatura (*QoLISSY-Brief*, por sus siglas del inglés *Quality of Life in Short Stature Youth*)⁴⁶ hacen hincapié en la evaluación del funcionamiento físico/dolor y el bienestar emocional/social, respectivamente. Concluyó que el CHAQ (adaptado para la acondroplasia) y QoLISSY-Brief son medidas relevantes y apropiadas de la función física y el bienestar emocional/social en la acondroplasia pediátrica. Las versiones de reportes de resultados de los pacientes (PRO) se recomiendan para personas con acondroplasia de 12 a 17 años de edad y las versiones de reportes de resultados de los cuidadores (ObsRO, por sus siglas del inglés *Observer reported outcomes*) se recomiendan para edades de 0 a 11 años. El informe del paciente para niños mayores/adolescentes no debe pasarse por alto, ya que puede informar con mayor precisión sus experiencias, en particular los sentimientos y emociones.^{92,46}

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en el 2007, la Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud (CIF), que se considera el estándar de oro para describir y medir el funcionamiento, la discapacidad y la salud dentro de una población.^{93,94} Incluye una versión para niños y para adolescentes (ICF-NA), e incluyen aspectos específicos de la vida durante la infancia (como relaciones entre padres e hijos).^{93,94} Los dominios de a) funciones y estructuras corporales; b) actividades y participación; c) factores ambientales y d) factores personales, han demostrado ser relevantes en pacientes jóvenes con acondroplasia.^{93,94} Bloemeke y cols.⁹⁵ (2018), desarrollaron el primer instrumento específico para evaluar la Acondroplasia en niños, adolescentes y padres, la escala de experiencia de vida personal en la acondroplasia (APLES, por sus siglas en inglés *Achondroplasia Personal Life Experience Scale*),^{95,96} que permite la evaluación de la CVRS del paciente de acuerdo con la CIF.⁹⁵ Incluye los dominios de factores ambientales (27 ítems); actividades y participación (18 ítems); funciones corporales (9 ítems) y estructuras corporales (5 ítems).^{95,96}

Actualmente los estudios que examinan la CVRS en pacientes adultos con acondroplasia son limitados. Los instrumentos reportados son cuestionarios que evalúan la percepción de la CVRS

de los individuos, que incluye la percepción de sus estados físicos, emocionales, mentales y sociales.

El estudio de Yonko y cols.⁹⁷ (2020) evaluó la CVRS en pacientes adultos con acondroplasia en los Estados Unidos, comparó las puntuaciones de la encuesta de salud⁹⁸ SF-36 de adultos con acondroplasia con las puntuaciones de la población general. La población con acondroplasia obtuvo puntuaciones más bajas que la población general en todas las categorías.⁹⁷ La mayoría de las personas con acondroplasia (56%) tenían una enfermedad psiquiátrica diagnosticada.⁹⁷ Las puntuaciones de las escalas de dolor, energía/fatiga y salud general fueron aproximadamente equivalentes (<2 puntos de diferencia).⁹⁷

2. *The pediatric quality of life inventory (PedsQL)*²¹

El cuestionario PedsQL, se compone de cuatro dimensiones: físico (8 ítems); psicológico (5 ítems); social (5 ítems) y escolar (5 ítems). Las primeras tres subescalas evalúan dimensiones que son requeridas como mínimo por la Organización Mundial de la Salud para que un instrumento de CVRS sea considerado válido. Tienen como objetivo medir "las percepciones del paciente y de los padres sobre la CVRS del paciente.

El PedsQL consta de 4 escalas de funcionamiento (Físico, Emocional, Social y Escolar), que conforman 3 puntuaciones resumen.

Cada uno de los ítems dentro de una escala se califica como 0 (nunca un problema), 1 (casi nunca un problema), 2 (a veces un problema), 3 (a menudo un problema), a 4 (casi siempre un problema). Luego, los elementos se califican de manera inversa y se transforman linealmente a una escala de 0 a 100 de la siguiente manera: 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25 y 4 = 0.

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

3. *Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)* ⁹²

El cuestionario CHAQ⁹², es una medida genérica que comprende 30 ítems que evalúan el impacto de la enfermedad en el funcionamiento físico en ocho dominios (vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades), más dos ítems de la Escala Analógica Visual (EVA) de 0 a 100 para evaluar el dolor y la salud global. Se utiliza en niños de 0 a 19 años. Se recomienda el autoinforme (PRO) para niños de ≥ 8 años, mientras que el informe del cuidador (ObsRO) se recomienda para niños menores de 8 años.

4. *Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY)* ⁴⁶

Cuestionario de calidad de vida para jóvenes de baja estatura (QoLISSY, por sus siglas del inglés *Quality of Life in Short Stature Youth*) para niños y adolescentes consta de las dimensiones centrales de la calidad de vida: Física, Social y Emocional, y tres predictores de la calidad de vida: Afrontamiento, Creencias y Tratamiento. La puntuación total de QoLISSY se calcula mediante la suma de las medias en las subescalas física, social y emocional dividida por 3. La versión de autoinforme (PRO) del cuestionario se recomienda para niños de 8 a 18 años y una versión de informe del cuidador (ObsRO) está disponible para niños de 4 a 18 años. El QoLISSY-Brief aún no se ha publicado, pero una copia de revisión de la medida QoLISSY completa está disponible a través del sitio web de resultados informados por el paciente de Pfizer:

<https://www.pfizerpcoa.com/quality-life-short-stature-youth-qolissy>

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

5. *Achondroplasia Personal Life Experience Scale (APLES)*^{95,96}

El cuestionario *APLES*,^{95,96} que permite la evaluación de la CVRS del paciente de acuerdo con la ICF.⁹⁵ Incluye los dominios de factores ambientales (27 ítems); actividades y participación (18 ítems); funciones corporales (9 ítems) y estructuras corporales (5 ítems).

6. *Work and Productivity and Activity Impairment (WPAI-SHP)*⁹⁹

El cuestionario de Trabajo y Productividad, y Deterioro de la Actividad (WPAI-SHP, por sus siglas del inglés *Work and Productivity and Activity Impairment*) evalúa la carga socioeconómica (impacto educativo, personal, laboral y financiero).

7. *Pediatric Functional Independence Measure (WeeFIM)*⁴⁷

El cuestionario de Medida de Independencia Funcional Pediátrica (WeeFIM, por sus siglas del inglés *Pediatric Functional Independence Measure*) mide la necesidad de asistencia y la gravedad de la discapacidad en niños entre seis meses y siete años de edad. El instrumento consta de 18 ítems que cubren tres dominios: autocuidado, movilidad y cognición.

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

8. Adolescent Pediatric Pain Tool (APPT)¹⁰⁰

La herramienta de evaluación de dolor pediátrico en adolescentes (APPT, por sus siglas en inglés *Adolescent Pediatric Pain Tool*) es un instrumento para el autoinforme del dolor por parte de niños y adolescentes de 8 a 17 años.

9. Nottingham Health Profile (NHP)¹⁰¹

Cuestionario del perfil de salud de Nottingham (NHP, por sus siglas del inglés *Nottingham Health Profile*) encuesta genérica de calidad de vida utilizada para medir aspectos subjetivos físicos, emocionales y sociales de la salud. La puntuación total del NHP se calcula promediando las puntuaciones de los seis dominios.

10. Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)¹⁰²

Cuestionario breve del formulario breve del inventario de dolor (BPI-SF, por sus siglas en inglés *Brief Pain Inventory-Short Form*) se utiliza para evaluar el dolor clínico. Se calcula y resume una puntuación de gravedad media y una puntuación de interferencia media para la población de análisis.

11. EuroQol 5 dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L)¹⁰³

Cuestionario EQ-5D-5L (por sus siglas del inglés *EuroQol 5 dimensions 5 Levels*) tiene 5 dimensiones: movilidad, autonomía humana, actividades actuales, dolor/malestar, ansiedad/depresión y todas ellas se describen mediante 5 niveles de problema correspondientes a las opciones de respuesta del paciente.

12. Short Form Health Survey -8 items (SF-8)¹⁰⁴

Es SF-8 (por sus siglas del inglés *Short Form Health Survey -8 items*) es un cuestionario abreviado del SF-36, ⁹⁸ tiene 8 Dimensiones: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental.

*primero
la gente*



argentina.gob.ar/salud