



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 851

Vosoritide en pacientes con acondroplasia versus tratamiento habitual.

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva, aunque hay elementos que no favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores***</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input checked="" type="checkbox"/> Baja*	<input type="checkbox"/> Menor	<input checked="" type="checkbox"/> No favorable**	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

*Baja calidad al considerarla evidencia indirecta sobre el impacto en supervivencia, la calidad de vida y adicionalmente pérdida de seguimiento de la población en estudio.

** Hay elementos para pensar que no sería costo-efectivo en Argentina. Si bien no hay estudios que hayan estimado el AVAC (año de vida ajustado por calidad) con el uso de vosoritide hasta la fecha, la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto implicaría una relación desfavorable, superando aproximadamente 3 veces el PBI per capita por año ganado

*** Dado que se trata de una enfermedad poco frecuente y una droga huérfana (ya que no existe ningún tratamiento disponible hasta la fecha) se hizo una recomendación final más favorable de la que correspondería de la estimación cruda de los dominios (por consenso del equipo ampliado de investigadores)

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Colaci C; Pichon-Riviere A; Argento F; Alfie V; Ciapponi A; Bardach A; Garcia Martí S; Alcaraz A; Augustovski F. **Vosoritide en acondroplasia**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 851, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2021. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad muestra que el uso de vosoritide para pacientes acondroplásicos con placas de crecimiento abiertas produce un aumento en la velocidad de crecimiento aunque se desconoce la eficacia en cuanto a que este aumento de la velocidad de crecimiento se sostenga en el tiempo y conlleve a mejoras en la supervivencia y/o calidad de vida.

No se han encontrado guías de práctica clínica que mencionen esta tecnología para el tratamiento de la acondroplasia. Así como tampoco, financiadores internacionales que den cobertura para vosoritide en esta condición.

Hasta la fecha, no está autorizada su comercialización en Estados Unidos, pero si fue aprobada recientemente en Europa. En Argentina se encuentra en fase de evaluación por el ANMAT por lo que todavía no está aprobada su comercialización.

No se encontraron evaluaciones económicas locales, ni internacionales acerca de la costo-efectividad del vosoritide para esta indicación. Si bien no existe esta evidencia de sobre la costo-efectividad; se podría estimar que el uso del vosoritide no sería costo-efectivo en la Argentina, dada la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del potencial beneficio neto.

Vosoritide in Achondroplasia

CONCLUSIONS

Low-quality evidence shows that using vosoritide in achondroplastic patients with active growth plates increases growth rate. However, whether the efficacy in terms of this increased growth rate is long-lasting or if it results in survival and/or quality of life improvement is unknown.

No clinical practice guidelines mentioning this technology to treat achondroplasia have been found. No international funders covering vosoritide for this condition have been found either.

To date, it has not been approved for marketing in the United States, but it has recently been approved in Europe. In Argentina it is being evaluated by ANMAT, but it has not been approved for marketing yet.

No local or international economic evaluations on the cost-effectiveness of vosoritide have been found for this indication. Although there is no evidence on its cost-effectiveness; it could be estimated that the use of vosoritide would not be cost-effective in Argentina given the cost of the intervention/potential net benefit ratio.

To cite this document in English: Colaci C; Pichon-Riviere A; Argento F; Alfie V; Ciapponi A; Bardach A; García Martí S; Alcaraz A; Augustovski F. **Vosoritide in Achondroplasia**. Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 851 Buenos Aires, Argentina. November 2021. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La acondroplasia es la displasia ósea más frecuente, se caracteriza por un fallo en la formación normal del cartílago en hueso, lo que da lugar a una estatura desproporcionada. Se trata de un trastorno genético, de herencia autosómico dominante, de penetrancia completa, se produce por mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3 (FGFR3). El 80% de las mutaciones se producen de novo, y por lo tanto estos pacientes tienen padres de estatura media. Los pacientes que han heredado el gen defectuoso de ambos padres son los más afectados y normalmente mueren a pocos días del nacimiento o unos meses después. Se estima que afecta a 250.000 individuos en todo el mundo.^{1,2}

El FGFR3 es uno de los cuatro receptores del factor de crecimiento de fibroblastos en humanos, se ubican en la superficie celular e influyen en su proliferación. La acción del FGFR3 es de regulador negativo del crecimiento óseo condrocitario. La mutación que da lugar a la acondroplasia, es una mutación de ganancia de función, generando una señal inhibitoria.² Esta activación permanente de la señalización del FGFR3 acciona dos cascadas de señalización intracelular que llevan a menor proliferación y diferenciación de los condrocitos de la placa de crecimiento óseo, a través de la vía STAT-1, y a una menor producción de la matriz extracelular a través de la vía MAPK, por estos dos mecanismos el crecimiento del hueso se enlentece.³

El crecimiento desproporcionado entre el hueso endocondral y los órganos subyacentes provoca un patrón de crecimiento anormal y conlleva a complicaciones médicas a lo largo de la vida, alteraciones funcionales y psicosociales relacionados. En promedio los adultos alcanzan una altura de $131\pm 5,6$ cm (hombres) y $124\pm 5,9$ cm (mujeres).⁴ Se estima que la esperanza de vida de estos pacientes sea de 10 años menos que la de la población general, existiendo un mayor riesgo de muerte prematura relacionada con muertes súbitas en la infancia y con complicaciones cardiovasculares a mediados de la vida adulta. El diagnóstico de acondroplasia se realiza mediante la combinación de características clínicas, hallazgos radiográficos y en algunas ocasiones se confirma mediante el análisis molecular del gen FGFR3.⁴

Los individuos con acondroplasia se caracterizan por la baja estatura causada por el acortamiento rizomélico de las extremidades, facies característica con protuberancia frontal y retrusión de la parte media de la cara. Más allá de la baja estatura desproporcionada, las personas con acondroplasia pueden tener complicaciones de salud, como la compresión del foramen magnum, hidrocefalia, macrocefalia, apnea del sueño, estenosis espinal, alteraciones ortopédicas (piernas arqueadas, lordosis lumbar exagerada, cifoescoliosis, limitación de la extensión y rotación del codo, genu varum, braquidactilia, apariencia de tridente en las manos, articulaciones laxas), estenosis espinal, infecciones de oído recurrentes (con la consiguiente pérdida de la audición) y obesidad. Algunas de estas complicaciones pueden dar lugar a cirugías invasivas, como la descompresión de la médula espinal y el enderezamiento de las piernas arqueadas.^{2,4}

Hasta la fecha no hay tratamiento que compense los efectos sobre el crecimiento de la acondroplasia.⁴ El manejo de estos pacientes se basa en prevenir y tratar las complicaciones. Se ha postulado la cirugía de alargamiento de extremidades para mejorar la baja estatura mediante diversas técnicas, pudiendo obtener aumentos de altura de hasta 15-30 cm.⁵ Sin embargo las complicaciones son frecuentes y pueden ser graves.⁴ En cuanto a la hormona de crecimiento, la cual

sólo tiene indicación en Japón para esta patología, se utiliza bajo criterios estrictos y no constituye un estándar de tratamiento.⁶ Horton y col, en una revisión literaria, en 2007, describen que los ensayos de tratamiento con hormona de crecimiento en niños con acondroplasia, aunque han informado de un leve aumento de la tasa de crecimiento, no se ha establecido ningún beneficio claro a largo plazo y la mayoría de los expertos no recomiendan el tratamiento para la acondroplasia. En general, las series en las que se han estudiado la hormona de crecimiento muestran una aceleración inicial del crecimiento, pero con un efecto menor con el tiempo, se estima solo 3 cm de crecimiento de altura adulta adicional.⁵

Se postula que el uso de vosoritide en pacientes con acondroplasia y epífisis abiertas podría ofrecer una opción terapéutica para estos pacientes que actualmente no disponen de terapias específicas para esta entidad.

2. Tecnología

El vosoritide es un análogo del péptido natriuretico tipo C (CNP, de sus siglas en inglés *C type Natriuretic Peptide*), actúa uniéndose al receptor del péptido natriuretico tipo B (NPR-B, de sus siglas en inglés *natriuretic receptor type-B*), el cual induce la inhibición de la vía MAPK.⁷ La inhibición de esta vía lleva a un incremento en la producción de la matriz extracelular estimulando la proliferación de los huesos. Se indica en una dosis de 15 mcg/Kg, una vez por día por vía subcutánea rotando el sitio de inyección.^{1,8}

Los efectos adversos que se presentaron con mayor frecuencia fueron: reacciones en el lugar de la inyección (hinchazón, enrojecimiento, purito y dolor), vómitos y disminución de la presión arterial.⁹ Actualmente vosoritide no se encuentra autorizada por la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la Argentina (ANMAT), pero si está inscripta en el registro de especialidades medicinales (REM) y se encuentra evaluando su aprobación.¹⁰ La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, de sus siglas en inglés *European Medicines Agency*) aprobó recientemente la droga para pacientes de 2 años o más, cuyas epífisis aún no están cerradas y el diagnóstico de acondroplasia debe estar confirmado mediante pruebas genéticas antes de iniciar el tratamiento.¹¹ La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, de sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) está realizando su evaluación, la misma será finalizada en noviembre de 2021, por lo que hasta el momento, no se encuentra autorizada por este organismo.¹²

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de vosoritide en pacientes con acondroplasia.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos

clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud. En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (<https://database.inahta.org/>), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>), *Tripdatabase* y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.

Población	Pacientes con acondroplasia mayores de 2 años con placas de crecimiento abiertas
Intervención	Vosoritide
Comparador	Tratamiento habitual Cirugía de alargamiento de extremidades
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: aumento de talla, aumento de velocidad de crecimiento, cambio en el puntaje Z, disminución de las complicaciones asociadas a la enfermedad, calidad de vida, supervivencia global Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de efectos adversos serios.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura, recomendaciones de sociedades científicas.

5. Resultados

Se incluyeron dos ECAs y una evaluación de tecnología sanitaria para el uso de vosoritide en acondroplasia.

5.1 Eficacia y seguridad

No hay estudios que comparen el vosoritide con otros tratamientos descriptos para la acondroplasia, como por ejemplo, la cirugía de alargamiento de las extremidades. Así como tampoco se encontraron estudios, hasta la fecha que evalúen el uso de esta tecnología para la reducción de las complicaciones asociadas a la enfermedad, mejora en la calidad de vida y sobrevida global de los pacientes con acondroplasia.

Savarirayan y col, publicaron en 2020, un ensayo clínico, multicéntrico, fase tres, randomizado, doble ciego, en el que evaluaron la eficacia del vosoritide versus placebo. Se incorporaron 121 pacientes, de entre 5 a 18 años de edad, los que fueron randomizados 1:1, 60 pacientes asignados al grupo de vosoritide a los que se les indicó 15 mcg/kg en forma subcutánea, una vez por día, versus 61 pacientes al grupo placebo por 52 semanas. Los pacientes completaron un periodo de seis meses de observación sobre su crecimiento antes de ingresar al estudio y debían tener un diagnóstico confirmado por test genético. Se excluyeron pacientes con evidencia radiológica de placas de crecimiento cerradas, que estuviesen en plan cirugías de extremidades, que presentaran apnea obstructiva del sueño en grado severa o que tengan alguna otra enfermedad que afecte el crecimiento. Los pacientes asignados al grupo vosoritide presentaban una media de edad de 8,35 años, 48% eran mujeres, 52% eran hombres, la estatura promedio al inicio del estudio era de 100,20 cm, con un promedio de velocidad de crecimiento anual de 4,14 cm/año; mientras que los pacientes asignados al grupo placebo presentaban una media de edad 9,06 años, 46% eran mujeres, 54% eran hombres, la estatura promedio al inicio del estudio era de 102,94 cm, con un promedio de velocidad de crecimiento anual de 4,13 cm/año. El objetivo primario del estudio fue evaluar el cambio en la velocidad de crecimiento a las 52 semanas de tratamiento, la velocidad media de crecimiento en los pacientes del grupo vosoritide fue de 1,71 cm/año, en comparación con un aumento de 0,13 cm/año en los pacientes que recibieron placebo, con una diferencia de 1,57 cm/año (IC 95%: 1,22-1,93; $p < 0,0001$). Analizado por grupos de edad, la mayor diferencia en la velocidad de crecimiento se observó entre los 8 y 11 años, con una diferencia de 2,32 cm/año. La mayor cantidad de paciente tenían un estadio I de Tanner, para el grupo femenino la diferencia de velocidad de crecimiento fue de 1,57 cm/año a favor del vosoritide; mientras que para el grupo masculino la diferencia fue de 1,27 cm/años. Como objetivo secundario se evaluó el cambio en la puntuación Z* (ver definición al final del punto 5,1), la misma fue de 0,28 (IC95%: 0,17 – 0,39; $p < 0,0001$) a favor del vosoritide y se observó una reducción del – 0,01 (IC 95%: - 0,05 a – 0,02; $p = 0,51$) en la relación entre los segmentos superior e inferior del desde el inicio del estudio. Un total de 119 pacientes tuvieron al menos un evento adverso, 59 (98%) para el grupo vosoritide y 60 (98%) para el grupo placebo. Dos pacientes discontinuaron el tratamiento en el grupo de vosoritide por ansiedad al uso de agujas. Se reportaron disminución de la presión sistólica a menos de 70 mmHg en 14 de 60 pacientes en el grupo de vosoritide (23%) versus 15 de 61 pacientes en el grupo placebo (25%), se notificaron disminuciones de la presión arterial diastólica inferiores a 40 mm Hg en 10 (17%) de 60 pacientes que recibieron vosoritide y seis (10%) de 61 que recibieron placebo. No se reportaron muertes en ninguno de los dos grupos.⁹

Savarirayan y col, publicaron en 2021, los resultados del estudio de extensión de 2 años (104 semanas), donde evaluaron la seguridad y los efectos en la velocidad de crecimiento del vosoritide. Incluyeron los 119 participantes del estudio previamente mencionado (n=58 en el grupo de vosoritide, n=61 en el grupo placebo), en esta fase todos los participantes recibieron vosoritide 15 mcg/kg/día. En la semana 104, n = 91 participantes tenían evaluaciones de la estatura en pie disponibles para determinar la velocidad de crecimiento anual. Los autores reportan que la falta de datos se debió a las interrupciones de las visitas médicas por causa de la pandemia de COVID-19. Se observó que la mejoría en la velocidad de crecimiento observada en los niños tratados con vosoritide en el estudio randomizado controlado versus placebo (descrito en el párrafo anterior) se mantuvo durante el estudio de extensión. En el mismo se observó que los pacientes que continuaron con vosoritide, la velocidad de crecimiento anual aumento de 5,39 cm/año a las 52 semanas a 5,52 (DS: 1,77) cm/año en la semana 104; mientras que en los pacientes que realizaron un entrecruzamiento entre los tratamientos (cross-over), se observó que el uso de vosoritide aumentó la velocidad de crecimiento de 3,81 cm/año en la semana 52 a 5,43 (DS: 2,03) cm/año en la semana 104 siendo que estos pacientes habían recibido placebo hasta el momento del entrecruzamiento. Los autores compararon el grupo de pacientes tratado con vosoritide por dos años versus el grupo de pacientes que realizaron el cross-over (aquellos que habían recibido placebo en el estudio previo y en esta fase de extensión recibieron vosoritide) y observaron que la ganancia de altura adicional durante el período de dos años de tratamiento fue de 3,52 cm más en el grupo de pacientes que recibieron vosoritide por dos años en comparación con los niños que realizaron cross-over. En esta fase de extensión también se evaluó la puntuación Z de la altura y la relación entre los segmentos superior e inferior del cuerpo, las diferencias fueron de + 0,44 (IC 95%: 0,25 – 0,63) y de -0,05 (IC 95%: -0,09 a -0,01) respectivamente. No se detectaron nuevos efectos adversos del tratamiento con vosoritide a 15 mcg/kg/día, la mayoría de los efectos adversos fueron leves y no se atribuyó ningún efecto adverso grave a la vosoritide; el evento adverso más frecuente fueron reacciones leves y transitorias en los sitios de inyección.¹³

Hasta noviembre 2021 se encuentran activos o en fase de reclutamiento cinco ECAs que evalúan diferentes drogas para el tratamiento de la acondroplasia. Uno de ellos estudia el uso de vosoritide en pacientes de entre 3 a 60 meses con acondroplasia con riesgo de requerir cirugía de descompresión cervico-medular (NCT04554940). Otro estudio en fase II en el que se evaluara el uso de vosoritide versus placebo en niños de cero a menos de 60 meses (NCT03583697). Finalmente, un tercer trial en el que se buscara evaluar el TransCon CNP en pacientes con acondroplasia de entre dos y diez años (NCT04085523).¹⁴

*Score z: Define la distancia a la que se encuentra un punto (un individuo) determinado, respecto del centro de la distribución normal en unidades estandarizadas llamadas Z. En su aplicación a la antropometría, es la distancia a la que se ubica la medición de un individuo con respecto al percentil 50 (mediana para una distribución normal) de la población de referencia para su edad y sexo, en unidades de desvío estándar. En individuos permite cuantificar el déficit o el exceso de estatura, peso o cualquier medición antropométrica cuando los valores se ubican en un estándar por fuera de los límites marcados por los percentiles extremos. Permite evaluar qué tan lejos se encuentra la estatura o el peso con respecto al percentil 50 de una población.¹⁵

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR, de sus siglas en inglés *National Institute for Health Research*), en mayo 2020, publicó un informe sobre la tecnología en el que refleja la evidencia disponible hasta ese momento. Los autores se basan en el ensayo clínico previamente descrito y concluyen que, si se autorizara su comercialización, el vosoritide podría ofrecer una opción terapéutica para los pacientes con acondroplasia que actualmente no disponen de terapias eficaces.¹⁶

5.3 Costos de la tecnología

Actualmente en Argentina, no hay comercialización de la droga. Datos aportados por el productor de la tecnología (Biomarin International Limited), informan que el costo de vosoritide en Argentina de una caja de vosoritide con 10 viales totales por caja (cualquier dosis de presentación) es de USD 8.610 (dólares americanos, febrero 2022) lo que equivale aproximadamente a ARS 908.355 (pesos argentinos). Por lo tanto, un mes de tratamiento se estima en ARS 2.725.065 (pesos argentinos), equivalentes a USD 25.830 (dólares americanos, febrero 2022), con un costo total aproximado de un año de tratamiento de ARS 32.700.780 (pesos argentinos) equivalente a USD 309.960 (dólares americanos, febrero 2022).

Además, según lo también expresado por el productor de la tecnología, se estima que, en Francia, según la autorización de uso temporal (UTA, de sus siglas en francés *Autorisation Temporaire d'Utilisation*), el tratamiento tenga un costo anual estimado por paciente en aproximadamente 260.000 euros o 300.000 dólares americanos, sobre la base de un precio de 712 euros por vial, suponiendo un cumplimiento del 100% y excluyendo cualquier descuento. La expectativa del costo en Alemania, se espera que sea consistente con el precio de la UTA francesa. Concluye el laboratorio, que estos precios de lista estarán sujetos, en uno o dos años, a descuentos después de las negociaciones de reembolso.¹⁷

No se han encontrado estudios de costo efectividad que evalúen el uso de vosoritide en Argentina o en otros países.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

No se han encontrado guías de práctica clínica en las que se mencione o se aconseje el uso de vosoritide.

En cuanto a las políticas de cobertura, el instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, de su sigla en inglés *National Institute for Health and Care Excellence*), en noviembre 2020, ha decidido postergar la evaluación del vosoritide para el tratamiento de la acondroplasia en niños y jóvenes menores de 18 años, ya que en esos momentos el laboratorio todavía se encontraba en fase de evaluación y actualización de la droga por que lo que el comité no considero que era el momento oportuno.¹⁸ La Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health*) todavía no la ha evaluado.¹⁹

Se han buscado en los sitios de diversas aseguradoras de salud privada de los Estado Unidos (Aetna, Anthem y Cigna) ^{20, 21,22} en las que no se han encontrado políticas de cobertura respecto a esta tecnología.

En los países de Latinoamérica no se encuentra cubierto por los sistemas de salud pública. En Argentina no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio (PMO)²³, ni en el reintegro por el Sistema Único de Reintegro (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud.²⁴

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

	Financiador o Institución	País	Año	Vosorítide en acondroplasia
Políticas de Cobertura	ARGENTINA			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) ^{23,24}	Argentina	2002/2021	NM
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ²⁵	Brasil	2021	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ²⁶	Brasil	2021	NM
	Garantías Explícitas en Salud ²⁷	Chile	2021	NM
	POS ²⁸	Colombia	2021	NM
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG ²⁹	México	2021	NM
	Fondo Nacional de Recursos ³⁰	Uruguay	2021	NM
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ³¹	Alemania	2021	NM
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) ³²	Australia	2021	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ¹⁹	Canadá	2021	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS) ³³	Francia	2021	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ³⁴	EE.UU.	2021	NM
	Aetna ²⁰	EE.UU.	2021	NM
Anthem ²¹	EE.UU.	2021	NM	
Cigna ²²	EE.UU.	2021	NM	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ¹⁸	Reino Unido	2021	NM	

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Biomarin Argentina, Fundación Garrahan, Sociedad Argentina de Ortopedia y Traumatología Infantil – SAOTI, Acondroplasia Argentina - ACONAR. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida N° 851

Vosoritide en acondroplasia.

Fecha de realización: Noviembre del 2021

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

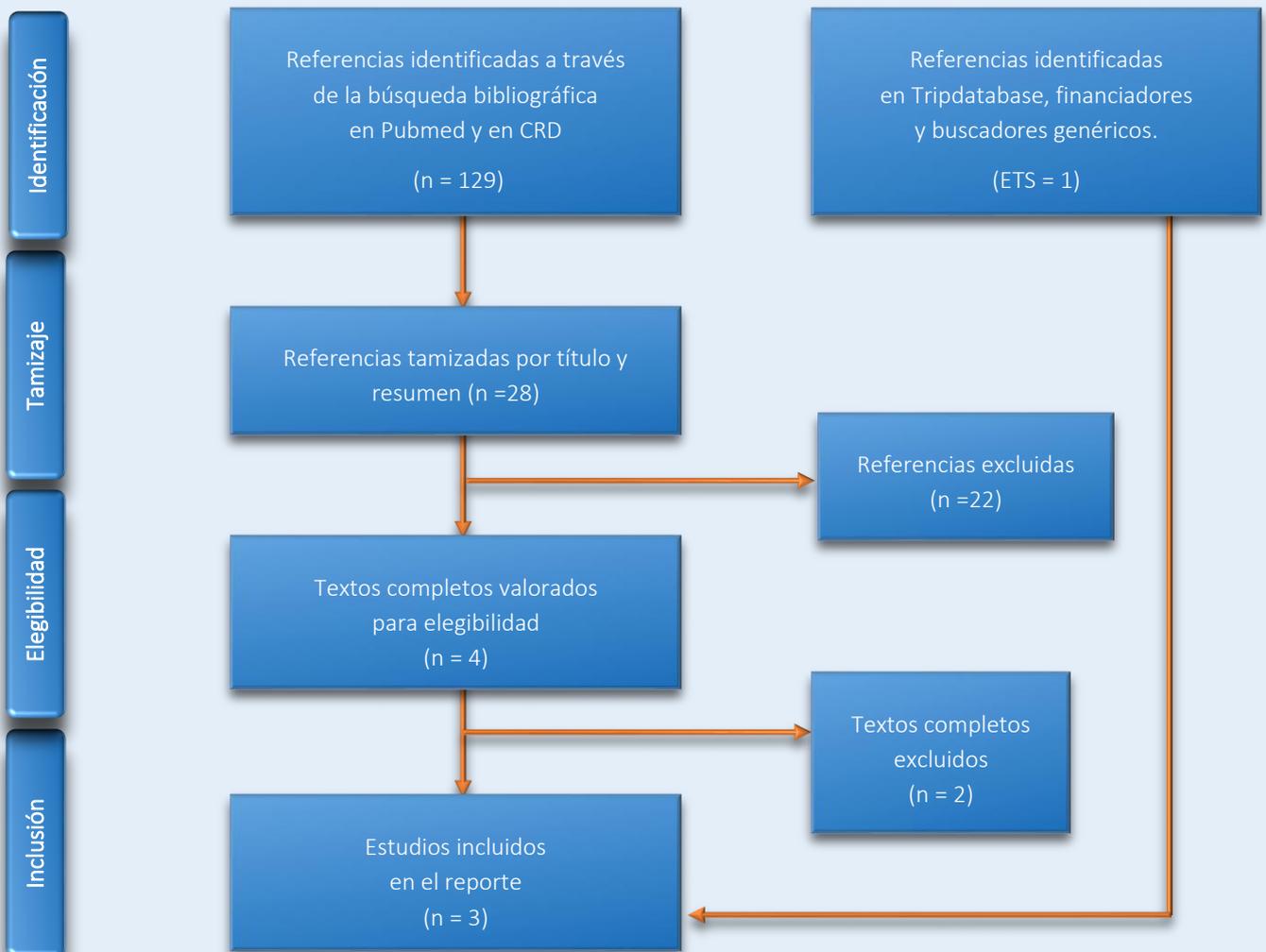
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 02 de Noviembre de 2021. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Achondroplasia [Mesh] OR Achondroplasi*[tiab] OR SADDAN*[tiab] OR Skeleton-Skin-Brain[tiab]) AND (Vosoritide [Supplementary Concept] OR Voxzogo [tiab] OR Vosoritide [tiab] OR c natriuretic peptide [tiab] OR growth hormone [tiab] OR FGFR3 [tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.



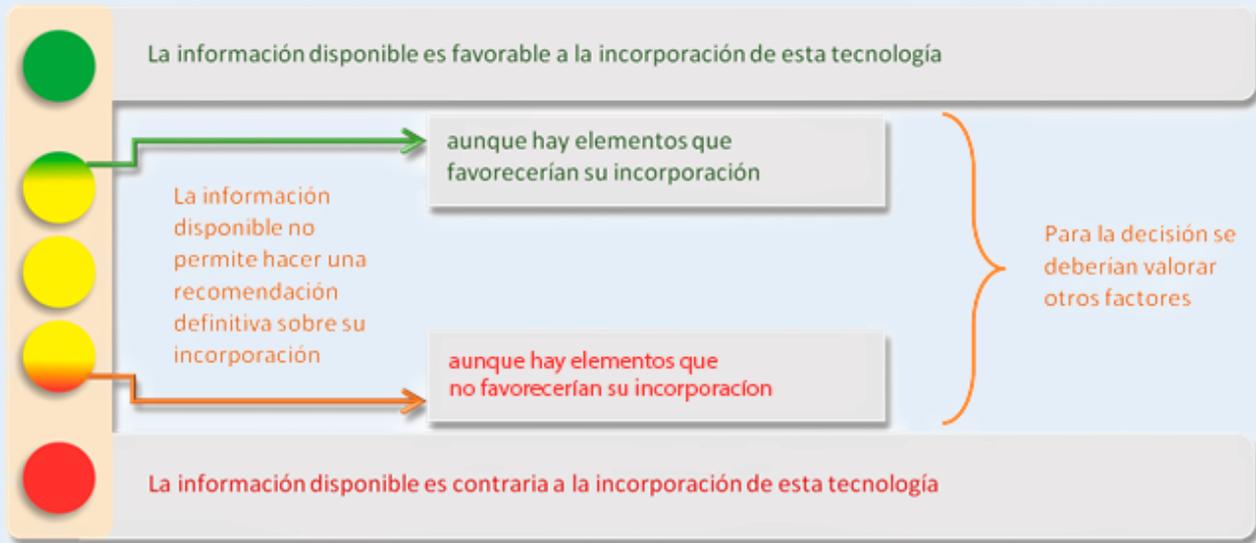
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en <https://www.iecs.org.ar/metodosets2>. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados.

El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Vosoritide en pacientes con acondroplasia

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.

**SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO**

Niños y niñas con acondroplasia, mayores de 2 años y menores de 18 años, con placas de crecimiento abiertas y test diagnóstico genético que confirme la mutación del FGFR-3.

**DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN**

Vosoritide 15 mcg/Kg de peso, una vez por día, por vía subcutánea cambiando los sitios de aplicación. El tratamiento debería suspenderse cuando se cierren las placas de crecimiento

**REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA**

Para la cobertura del tratamiento con vosoritide en pacientes con acondroplasia el paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos: test genético que confirme la mutación y descarte cualquier otra causa de baja estatura, placas de crecimiento abiertas evaluadas por radiografía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Legeai-Mallet L, Savarirayan R. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia. *Bone*. 2020; 141:115579
2. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 3; 14(1):1.
3. Beyond Achondroplasia. Mecanismo de Acción del BMN-111 <https://www.beyondachondroplasia.org/es/salud/tratamientos/tratamientos-emergentes/210-mecanismo-de-accion-del-bmn-111>. Accessed October 27, 2021
4. Legare JM. Achondroplasia. 1998 Oct 12 [updated 2020 Aug 6]. U.S National Library of Medicine. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/pdf/Bookshelf_NBK1152.pdf Accessed October 27, 2021
5. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 2007; 370(9582):162-172.
6. Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, et al. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(1):25-42.
7. Olney RC, Prickett TC, Espiner EA, et al. C-type natriuretic peptide plasma levels are elevated in subjects with achondroplasia, hypochondroplasia, and thanatophoric dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2): E355-9.
8. Peake NJ, Hobbs AJ, Pinguan-Murphy B, et al. Role of C-type natriuretic peptide signalling in maintaining cartilage and bone function. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(11):1800-7.
9. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;396(10252):684-692.
10. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 5139/21. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Julio_2021/Dispo_5139-21.pdf Accessed October 28, 2021.
11. European Medicine Agency. Vosoritide. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voxzogo> Accessed October 28, 2021
12. Food and Drug Administration. Vosoritide. <https://search.usa.gov/search?query=vosoritide&affiliate=fda1> Accessed October 28, 2021
13. 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, 2:1–5
14. Clinical Trials. Achondroplasia... <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=achondroplasia&term=&cntry=&state=&city=&dist=> Accessed November 01, 2021
15. Manjarin M, et al. Crecimiento y desarrollo. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Criterios de diagnóstico y tratamiento en Pediatría. Junio 2016; Vol 7 (1-2) 1-84. https://apelizalde.org/revistas/2016-1-ARTICULOS/RE_2016_1_PP_1.pdf Accessed October 29, 2021
16. National Institute Health Research. Health Technology Briefing. Vosoritide for achondroplasia. May 2020. <https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2020/06/9602-Vosoritide-for-achondroplasia-V1.0-MAY2020-NON-CONF.pdf> Accessed November 05, 2021

17. Biomarin. European Commission Approves BioMarin's Vosoritide for the treatment of Children with Achondroplasia from age 2 until Growth Plates Close. Published august 27, 2021. <https://investors.biomarin.com/2021-08-27-European-Commission-Approves-BioMarins-VOXZOGO-R-vosoritide-for-the-Treatment-of-Children-with-Achondroplasia-from-Age-2-Until-Growth-Plates-Close>. Accessed October 25, 2021
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Vosoritide. <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10700> Accessed November 01
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Vosoritide. <https://www.cadth.ca/search?s=vosoritide> Accessed November 01, 2021
20. Aetna Inc. Vosoritide. <https://www.aetna.com/search-results.html?query=vosoritide> Accessed November, 2021.
21. Anthem. Vosoritide. <https://www.anthem.com/search/?q=vosoritide> Accessed November 08, 2021.
22. Cigna Inc. Vosoritide. <https://www.cigna.com/search?query=vosoritide> Accessed November 08, 2021.
23. Ministerio de Salud Publica Argentina. Programa Médico Obligatorio (P.M.O.). Resolución 310/2004. <https://www.sssalud.gov.ar/?page=pmoprincipal> Accessed November 04, 2021.
24. Ministerio de Salud de la Nación. Superintendencia de Servicios de Salud (SSS). Sistema Único de Reintegro (S.U.R.). Resolución 465/2021. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolución-465-2021-347554/texto> Accessed Noeber 04, 2021.
25. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS. Vosoritide. <http://conitec.gov.br/busca?searchword=acondroplasia&ordering=newest&searchphrase=all> Accessed November, 2021.
26. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) <https://www.gov.br/ans/pt-br/search?SearchableText=vosoritide> Accessed November 08, 2021.
27. Ministerio de Salud. Régimenes de Garantías Explicitas en Salud (GES). Vosoritide. <http://www.supersalud.gob.cl/664/w3-search.html> Accessed November 08, 2021
28. Ministerio de Salud y Proteccion Social. Plan obligatorio de Salud (POS). Colombia. Vosoritide. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freesearchresults.aspx?k=vosoritide&scope=Todos> Accessed November 08, 2021
29. Cuadro Básico de Catálogo de Medicamentos. Consejo de Salubridade General. México. <http://www.csg.gob.mx/contenidos/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogos.html> Accessed November 08, 2021.
30. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Vosoritide. <http://www.fnr.gub.uy/search/node/vosoritide> Accessed November 08, 2021.
31. Der Gemeinsame Bundesausschuss. Vosoritide. <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/> Accessed November 08, 2021.
32. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Vosoritide. <https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=vosoritide> Accessed November 08, 2021.
33. Haute Autorité de Santé (HAS). Vosoritide. <https://www.has-sante.fr/jcms/2875171/fr/resultat-de-recherche?text=vosoritide&tmpParam=&opSearch=> Accessed November 08, 2021.

34. Centers for Medicare and Medicaid Services. Vosoritide.
<https://www.cms.gov/search/cms?keys=vosoritide> Accessed November 08, 2021