

Julio 2024

Vosoritide en acondroplasia.



■ El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

AUTORES

- Dra. Cecilia Mengarelli
- Dr. Ariel Bardach
- Dra. Verónica Alfie
- Lic. Stefany Fernandez
- Dr. Andrés Pichón-Riviere
- Dr. Sebastián García Martí
- Dr. Agustín Ciapponi
- Dra. Andrea Alcaraz
- Dr. Federico Augustovski

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: Mengarelli, C; Bardach, A; Alfie, V; Fernandez, S; Pichon Riviere, A; Garcia Martí, S; Ciapponi, A; Alcaraz, A; Augustovski, F. **Vosoritide en acondroplasia**
Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 987, Buenos Aires, Argentina. Julio 2024. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar

Vosoritide en niños con acondroplasia versus cuidados estándar

EVIDENCIA

- Alta
- Moderada
- Baja
- Muy baja / Nula

BENEFICIO NETO

- Mayor
- Considerable
- Menor
- Marginal/Nulo/Incierto/Negativo

COSTO-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

- Favorable
- Incierto
- No favorable



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

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I. Se considera beneficio neto considerable en base a los resultados en calidad de vida.

Conclusiones

Evidencia de moderada calidad muestra que el uso de vosoritide en pacientes acondroplásicos con placas de crecimiento abiertas probablemente produce un beneficio neto considerable dado que su uso se asoció a un aumento de la velocidad de crecimiento anual mensurable en niños de entre 5 y 18 años, comparado con cuidados estándares, a un seguimiento de 104 semanas. Información reciente muestra que su uso aumentó el crecimiento (medido en puntuaciones Z de altura) y la proporción de crecimiento de miembros superiores e inferiores a los cuatro años de seguimiento, incrementando la calidad de vida en el dominio físico. Ha sido bien tolerado, sin eventos adversos serios a los 7 años de seguimiento.

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

Los financiadores de salud procedentes de algunos países de altos ingresos y en la región de latinoamérica dan cobertura para pacientes mayores de cinco años.

Se han identificado evaluaciones económicas procedentes de Irlanda y países nórdicos, donde no se ha encontrado costo-efectiva. El impacto presupuestario estimado para Argentina sería elevado, requiriendo un acuerdo de precios.

Vosoritide in Achondroplasia

Conclusions

Moderate-quality evidence shows that the use of vosoritide in achondroplastic patients with active growth plates probably yields a considerable net benefit as its use was associated with an increase in measurable annual growth velocity in children 5 to 18 years old, compared to standard care, which maintained up to 104 weeks. Recent information shows that its use increased growth (measured in height Z-scores) and the proportion of upper and lower limb growth over a four-year follow-up period, enhancing quality of life in the physical domain. It has been well-tolerated, with no serious adverse events reported over seven years of follow-up.

No clinical practice guidelines have been found that mention or recommend the use of vosoritide.

Health funders from some high-income countries and from the Latin American region cover it in patients over five years old.

Economic evaluations from Ireland and Nordic countries have been identified; they do not consider it cost-effective. The estimated budget impact for Argentina is high exceeding the payment threshold.

To cite this document in English: Mengarelli, C; Bardach, A; Alfie, V; Fernandez, S; Pichon Riviere, A; Garcia Martí, S; Ciapponi, A; Alcaraz, A; Augustovski, F. **Vosoritide in Achondroplasia**. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 987 Buenos Aires, Argentina. July 2024. 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 desproporcionadamente baja. Se trata de un trastorno genético, de herencia autosómica 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.¹ 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.¹

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). 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 FGFR3.²

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.¹

Hasta la fecha no hay tratamiento que compense los efectos sobre el crecimiento de la

acondroplasia. 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 a 30 cm. Sin embargo las complicaciones son frecuentes y pueden ser graves. 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. Horton, 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.^{3,4}

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 natriurético tipo C (CNP, su sigla del inglés *C type Natriuretic Peptide*), actúa uniéndose al receptor del péptido natriurético tipo B (NPR-B, su sigla del 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.⁵

Los efectos adversos que se presentaron con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de la inyección (hinchazón, enrojecimiento, prurito y dolor), vómitos y disminución de la presión arterial.⁵ El vosoritide fue aprobada el 24 de junio 2024 por la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la Argentina (ANMAT) para niños mayores de 4 meses en epífisis no cerradas.⁶ La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del 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.⁷ La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) la aprobó en octubre de 2021 para niños mayores de 5 años con epífisis no cerrada.⁸ En octubre de 2023 ambas agencias ampliaron su uso para todo pacientes mayor de cuatro meses con diagnóstico de acondroplasia con epífisis no cerradas.^{8,9}

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 Hormona de crecimiento Cirugía de alargamiento de extremidades
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida global ,disminución de las complicaciones asociadas a la enfermedad, calidad de vida, aumento de talla, aumento de velocidad de crecimiento, cambio en el puntaje Z, I 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, dos evaluaciones de tecnología sanitaria, dos estudios de costo-efectividad, una guía de práctica clínica y cinco políticas de cobertura sobre el tratamiento con vosoritide en pacientes con acondroplasia mayores de 2 años con placas de crecimiento abiertas.

5.1 Eficacia y seguridad

No hay estudios que comparen el vosoritide con otros tratamientos descritos como son la hormona de crecimiento, o con las cirugías 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 cols, publicaron en 2020 un ensayo clínico, multicéntrico, fase tres (estudio 301), aleatorizado, 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 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 4,13cm/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 medias de 1,57 cm/año (IC 95%: 1,22 a 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 párrafo 5.1), la misma fue de 0,28 (IC 95%: 0,17 a 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 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 las 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 6 (10%) de 61 que recibieron placebo. No se reportaron muertes en ninguno de los dos grupos.¹⁰

Savarirayan y cols, publicaron en 2021, los resultados del estudio de extensión de 2 años (104 semanas) del estudio 301 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 aleatorizado 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 aumentó 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 a 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. No se encontró diferencia en la evaluación de la calidad de vida entre los grupos usando los cuestionarios Inventario de Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL) y el Herramientas de calidad de vida de jóvenes de baja estatura (QoLISSY).¹¹

En marzo del 2024 se han publicado los resúmenes en la Reunión Anual de Genética Clínica en Canadá sobre el uso de vosoritide en pacientes con acondroplasia. Se presentaron los datos del estudio de extensión de fase II con un seguimiento a los 7 años donde se mostró que el voseteride fue bien tolerado, sin eventos adversos graves, mantuvo su efecto positivo sobre la velocidad de crecimiento: en todos los grupos de edad y mejoras en las puntuaciones Z de altura a lo largo del tiempo. En otra presentación en donde se evaluó la diferencia de centímetros en el crecimiento a los 4 años en niños mayores de 2 años y otro análisis en niños menores de 2 años vs grupo control con placebo. De los datos de los ensayos clínicos, se observó que la diferencia del crecimiento de los mayores de 2 años fue de hasta 6 cm y en menores de 2 fue de 3 cm. Las proporciones de los segmentos corporales superior e inferior continuaron mejorando con el tiempo, con cambios particularmente marcado en el subconjunto de niños de 11 años (niñas) / < 12 años (niños). Otro estudio de extensión del estudio de fase II 67 recibieron la primera dosis de vosoritida cuando tenían 5 años. Durante el seguimiento, la puntuación z de altura media (DE) al inicio del estudio fue -4,72 (1,04) para los 34 niños de ≥ 2 años (n 32) y -3,56 (0,84 , n 32) para los < 2 años años de edad al inicio de vosoritida. Cuando se comparó el crecimiento frente la cohorte de pacientes con acondroplasia no tratada (estudio Clarity) los aumentos medios de la puntuación z de altura que oscilan entre 0,55 y 0,86 desviaciones estandar (SDS)después de 3 años y 1,10-1,42 SDS después de 4 años en el grupo ≥ 2 años, y 0,79-0,98 SDS después de 3 años en la cohorte de < 2 años. El aumento medio de altura osciló entre 3,06 y 4,12 cm después de 3 años y entre 6,27 y 7,77 cm después de 4 años en la cohorte de ≥ 2 años y 3,45-3,87 cm después de 3 años en la cohorte de 2 años. Los aumentos en altura absoluta , en relación con los de niños emparejados de estatura promedio, fueron del 86 % en el año 3 y del 90 % en el año 4 para los niños tratados en la cohorte de ≥ 2 años (frente al 66 % para los niños no tratados en los años 3 y 4) y el 80 %para niños tratados en la cohorte de < 2 años en el año 3 (frente al 67 % de los no tratados). La calidad de vida evaluada con el cuestionario Calidad de vida en jóvenes de baja estatura (sigla QoLISSY del inglés Quality of Life in Short Stature Youth Children) mostró mejoría clínica en el dominio físico .^{12 12 13 14 15}

Se están desarrollando otros dos ensayos clínicos en relación con vosoritide. El primero, un ensayo clínico en fase 2 (BMN 111-206, EudraCT number 2016-003826-18, NCT03583697) para evaluar la seguridad y eficacia de vosoritide de 0 a 60 meses. El segundo, un ensayo clínico fase 2 (BMN 111-209, EudraCT number 2020-001055-40, NCT04554940), con 20

pacientes de 0 a 12 meses de edad, que analiza si su administración precoz en pacientes con riesgo de compresión cervicomedular que puedan precisar cirugía es eficaz y seguro.¹⁶

*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 desvió 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. SDS es el número de desviaciones estándar que un dato se separa de la mediana de referencia de crecimiento poblacional.¹⁷

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

La evaluación del 2022 de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud/ Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL) concluyen que no se 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. El análisis del impacto presupuestario estima que podría ser no costo-efectiva en Argentina.¹⁸

El Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR, su sigla del inglés *National Institute for Health Research*), en mayo de 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 autoriza su comercialización, el vosoritide podría ofrecer una opción terapéutica para los pacientes con acondroplasia que actualmente no disponen de terapias eficaces.¹⁹

5.3 Costos de la tecnología

Actualmente en Argentina, no hay comercialización de la droga. La dosis datos aportados por un financiador privado de salud y el patrocinador de la droga (BioMarin , una ampolla tiene un costo ARS 790.398, equivalentes a USD 861 (dólares americanos, junio 2024), por lo tanto un mes de tratamiento se estima en ARS 23.711.940 , equivalentes a USD 25830 (dólares americanos, junio 2024), con un costo total aproximado de un año de tratamiento de ARS 284.543.260 equivalente a USD 309.960 (dólares americanos, junio 2024). Se aclara que los costos fueron calculados hasta noviembre del 2023 ya que el Índice de actualización ministerial en argentina es hasta ese mes.

Según lo expresado por el productor de la tecnología (BioMarin), se estima que en Francia, según la autorización de uso temporal (UTA, su sigla del francés *Autorisation Temporaire d'*

Utilisation), el tratamiento tendría un costo anual estimado por paciente en aproximadamente 260.00 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

El Centro Nacional de Farmacoeconomía de Irlanda (NCPE, su sigla del inglés *The National Centre for Pharmacoeconomics*) en la evaluación de la costo-efectividad 2023 concluyen que no es costo efectivo. La proporción del impacto del presupuesto bruto de drogas a cinco años se estimó en 23,36 millones de euros. El grupo de revisión del NCPE consideró que esto era una subestimación y el impacto revisado del presupuesto bruto de medicamentos a cinco años fue de 27,14 millones de euros.²⁰

La agencia nórdica FINOSE (del inglés Fimea (Finland), NoMA (Norway) and TLV(Sweden) Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia) revisó en el 2023 la costo-efectividad presentada por el patrocinador del vosoritide en una pacientes mayores de 2 años con acondroplasia y placas abiertas hasta los 15 años (edad que se cree que se cierra la placa de crecimiento). La altura final en el caso base de la empresa es de 152 cm para el brazo vosoritide y 130 cm para los cuidados estándares. El cálculo de dosis aplicadas por año se estima en 360,85 dosis. El costo anual de vosoritide se calculó en 1.993.000 coronas suecas (USD 191.197). Se estimó una ganancia incremental de AVAD de 10,8 y un costo incremental de SEK 16.741.540 (USD 1.606.089,599) y 5.651.00 (USD 546.130). Estos resultados dependen la incertidumbre en el crecimiento (cm por año).²¹

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, su sigla del 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 consideró que era el momento oportuno.²² 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.²³

Se han buscado en los sitios de diversas aseguradoras de salud privada de los Estados Unidos de Norteamérica (Aetna, Anthem y Cigna) ²⁴⁻²⁶, en las que no se han encontrado políticas de cobertura respecto a esta tecnología pero se encuentran en listado de drogas. En los países de Latinoamérica se encuentra aprobado en Brasil En Argentina no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio (PMO)²⁷ ni en el reintegro por el Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades (SURGE)²⁸

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

POLÍTICAS DE COBERTURA			
Financiator o Institución	País	Año	Acondroplasia
ARGENTINA			
Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SURGE) (#) ²⁸	Argentina	2024	NM
			-
OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS ²⁹	Brasil	2021	SI
Agência Nacional de Saúde Suplementar ³⁰	Brasil	2024	NM
Garantías Explícitas en Salud (#) ³¹	Chile	2024	NM
POS (#) ³²	Colombia	2024	NM
Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ³³	México	2024	NM
Fondo Nacional de Recursos (#) ³⁴	Uruguay	2024	NM
OTROS PAÍSES			
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ³⁵	Alemania	2021	SI
Australia ³⁶	Australia	2024	NM
Provincial Funding Summary ³⁷	Canadá	2024	NM
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²³	Canadá	2024	NM
Haute Autorité de Santé (HAS) ³⁸	Francia	2021	SI
Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ³⁹	EE.UU.	2024	NM
Aetna ²⁴	EE.UU.	2021	SI
Anthem ⁴⁰	EE.UU.	2021	SI
Cigna ²⁶	EE.UU.	2021	NM
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²²	Reino Unido	2024	NM
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA			
Consenso internacional sobre el diagnóstico y el tratamiento de acondroplasia ⁴¹	Internacional	2022	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. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM" en color rojo.

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 la 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

Vosoritide en acondroplasia - Actualización del documento N° 851

Fecha de realización: Julio del 2024 / 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 diciembre de 2023. 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



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

1. **Eficacia y seguridad**, 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 3.

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:



En ocasiones los documentos pueden no estar acompañados de una recomendación. Esta situación es decisión del grupo de investigación, basándose en características de la tecnología, indicación y/o población destinataria

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
<p>La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. <i>BMJ: British Medical Journal</i>. 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”.</p>	
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.
<p>El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.</p> <p>La clasificación fue realizada por IECS en base a la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG <i>Methods Resources</i>. IQWiG <i>General Methods</i>. 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”.</p>	

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

Vosoritida 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

Pacientes pediátricos 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



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

La dosis habitual de vosoritida es de 15 µg/kg de peso corporal subcutánea

Duración del tratamiento

El tratamiento con este medicamento se debe interrumpir si se confirma que el paciente ya no tiene potencial de crecimiento, como indica una velocidad de crecimiento menor 1,5 cm/año y el cierre de las epífisis.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para la cobertura de de este tratamiento el paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos:
 Diagnóstico de acondroplasia historia clínica del pacientes con evaluacion radiologica (radiografía de cráneo anteroposterior y lateral, columna vertebral a nivel toracolumbar lateral, tórax y pelvis anteroposterior, extremidad superior e inferior anteroposterior y mano izquierda dorsopalmar).
 Estudio genético positivo para la variante patogénica c.1138G>A en heterocigosis en el gen FGFR3 o la variante c.1138G>C.

Referencias

1. Steinmetz MP, Mroz TE, Wang JC. *AO Spine Textbook: Comprehensive Overview on Surgical Management of the Spine*. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2020.
2. Legeai-Mallet L, Savarirayan R. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia. *Bone*. 2020;141:115579.
3. Leiva-Gea A, Martos Lirio MF, Barreda Bonis AC, et al. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. *An Pediatr* . 2022;97(6):423.e1-e423.e11.
4. Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Sawamura K. Disease-specific complications and multidisciplinary interventions in achondroplasia. *J Bone Miner Metab*. 2022;40(2):189-195.
5. Al Shaer D, Al Musaimi O, Albericio F, de la Torre BG. 2021 FDA TIDES (Peptides and Oligonucleotides) Harvest. *Pharmaceuticals* . 2022;15(2). doi:10.3390/ph15020222
6. Argentino CA. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). *Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias Ministerio de Salud Poder Ejecutivo Nacional*. Published online 2009. https://boletin.anmat.gob.ar/Noviembre_2016/Dispo_12817-16.pdf
7. Simran, Devi SSK, Dushantrao SC, Joga R, Kumar S. Vosoritide, a miracle drug, covering unmet need in achondroplasia: A regulatory update. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2023;12(4):257-261.
8. Iapocce C. FDA approves vosoritide for achondroplasia in children under 5 years. HCP Live. Published October 20, 2023. Accessed January 29, 2024. <https://www.hcplive.com/view/fda-approves-vosoritide-achondroplasia-children-under-5-years>
9. Voxzogo. Accessed January 29, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voxzogo>
10. 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.
11. 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.
12. Hoover-Fong J, Irving M, Bacino C, et al. P144: Persistence of growth-promoting effects in children with achondroplasia up to 7 years: Update from phase 2 extension study with vosoritide. *Genetics in Medicine Open*. 2024;2(101041):101041.
13. R y cols S. Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia for up to 4 years: update from phase 3 extension study. *ACMG Annual Clinical Genetics Meeting Volume 2 | Number 1S | 2024 Pre*.

14. Savarirayan R, Wilcox W, Harmatz P, et al. P131: Persistence of growth-promoting effects in infants and toddlers with achondroplasia: Results from a phase II extension study with vosoritide. *Genetics in Medicine Open*. 2024;2(101028):101028.
15. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. P141: Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia is accompanied by improvement in physical aspects of quality of life. *Genetics in Medicine Open*. 2024;2(101038):101038.
16. Leiva-Gea A, Martos Lirio MF, Barreda Bonis AC, et al. Acondroplasia: actualización en diagnóstico, seguimiento y tratamiento. *Anales de Pediatría*. 2022;97(6):423-423.e10.
17. González A, Heusser Risopatrón F. División de Pediatría UC: más de 50 años de historia de crecimiento y desarrollo. *ARS Medica*. 2022;47(4):3-4.
18. CONETEC. Argentina.gob.ar. Published August 29, 2019. Accessed January 30, 2024. <https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec>
19. NIHR - Innovation Observatory. Accessed February 2, 2024. <https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2020/06/9602->
20. Vosoritide (Voxzogo®). HTA ID: 22028. National Centre for Pharmacoeconomics | NCPE Ireland. Published October 5, 2023. Accessed January 30, 2024. <https://www.ncpe.ie/vosoritide-voxzogo-hta-id-22028/>
21. FINOSE joint assessment report. FINOSE joint assessment report Voxzogo (vosoritide). https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/metodevurderinger/v/voxzogo_akondroplasi---finose-rapport_2023.pdf
22. National Institute for Health and Care Excellence. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Published 2021. <https://www.nice.org.uk/>
23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Accessed November 15, 2022. <https://www.cadth.ca/>
24. Aetna - Health insurance plans. Aetna. Accessed November 15, 2022. <https://www.aetna.com/>
25. Anthem health care. <https://www.anthem.com/>
26. https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_1403_coveragepositioncriteria_oncology.pdf. Cigna Drug and Biologic Coverage Policy PDF.
27. Programa Médico Obligatorio (P.M.O.); Superintendencia de Servicios de Salud; Ministerio de Salud ; Mar 14, 2019. Accessed November 9, 2022. <https://www.argentina.gob.ar/sss/programa-medico-obligatorio>
28. SISTEMA ÚNICO DE REINTEGRO POR GESTIÓN DE ENFERMEDADES (SURGE). SUPERINTENDENCIA DE SERVICIOS DE SALUD. Accessed April 28, 2023. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-731-2023-381402/texto>
29. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Recomendações sobre as tecnologias avaliadas. Published online 2019.

- <http://conitec.gov.br/deciso-es-sobre-incorporacao-ordem-alfabetica>
30. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Accessed November 15, 2022. <https://www.gov.br/ans/pt-br>
 31. Garantías Explícitas en Salud (GES). Accessed May 31, 2022. <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-1962.html>
 32. Sistema General de Seguridad Social en Salud -SGSSS en Colombia. Plan Obligatorio de salud POS. Published 2021. <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/pos.aspx>
 33. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos - Consejo de Salubridad General . México. Accessed June 29, 2022. <http://www.csg.gob.mx/contenidos/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogos.html>
 34. Fondo Nacional de Recursos - Uruguay. Accessed November 15, 2022. <http://www.fnr.gub.uy/>
 35. Latal AT, Freistühler M, Roeder N, Franz D. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2017;31(5):344-349.
 36. Australian Department of Health. Australian Department of Health. Published 2021. <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-phicirculars2014-13a>
 37. Provincial Funding Summary. Disclaimer:The Rapid ResponseService is an inf ormation service f or those involved in planning and providing health care in Canada. Rapid responses are based on a limited literature search and are not comprehensive, systematic review s. The intent is to. Published 2016. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2016/RC0810 Sevelamer Final.pdf>
 38. Francia. Haute Autorité de Santé. Francia. Published 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984249/fr/jinarc-tolvaptan
 39. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS); Coverage database. Accessed November 14, 2022. <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/search.aspx>
 40. Anthem - Clinical criteria. <https://www.anthem.com/ms/pharmacyinformation/clinicalcriteria.html>
 41. 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*. 2022;18(3):173-189.

