



**SUPERVISÃO**

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde  
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde  
Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

**ELABORAÇÃO**

Thaís Conceição Borges – Ministério da Saúde

**REVISÃO INTERNA**

Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

**PROJETO GRÁFICO**

Patricia Gandara – Ministério da Saúde

**CONTATOS**

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: [mht.conitec@saude.gov.br](mailto:mht.conitec@saude.gov.br)

Site: [conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias](http://conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias)

**Brasília, Outubro de 2022**

## APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) para o tratamento da acondroplasia. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

## CONFLITO DE INTERESSES

As autoras declaram não possuir conflito de interesses com o tema.

## SUMÁRIO

<b>1. A TECNOLOGIA .....</b>	<b>5</b>
1.1 Descrição da tecnologia.....	5
1.2 Condição clínica .....	6
<b>2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS.....</b>	<b>8</b>
2.1 Informações sobre registro.....	8
2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais.....	9
<b>3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>10</b>
3.1 Estratégia de busca.....	10
3.2. Estudos identificados.....	11
3.3 Resultados de eficácia e segurança .....	16
<b>4. PANORAMA DA TECNOLOGIA .....</b>	<b>21</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>21</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>23</b>
<b>APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados .....</b>	<b>26</b>

## 1. A TECNOLOGIA

### 1.1 Descrição da tecnologia

A vosoritida é uma molécula análoga ao peptídeo natriurético do tipo C (CNP – do inglês: *C-type natriuretic peptide*), um hormônio natural que regula o crescimento linear dos ossos. Esse medicamento inibe a via da proteína quinase, que ativa a jusante do receptor do fator de crescimento de fibroblastos 3 (FGFR3). Como resultado, a vosoritida atua como um regulador positivo da ossificação endocondral, uma vez que promove a proliferação e diferenciação dos condrócitos (1–3).

A vosoritida está disponível nas apresentações de 0,4 mg, 0,56 mg e 1,2 mg de pó liofilizado para solução injetável (4). O medicamento é administrado por via subcutânea uma vez por dia, de preferência aproximadamente à mesma hora do dia. O local de injeção deve ser alternado a cada injeção. A dose recomendada é calculada de acordo com o peso corporal do paciente, habitualmente são 15 microgramas por kg de peso corporal, uma vez ao dia (1).

## 1.2 Condição clínica

A acondroplasia é uma doença genética rara descrita como a displasia esquelética primária mais comum em humanos. Essa forma de displasia é responsável por mais de 90% dos casos de baixa estatura desproporcional, também conhecida como nanismo (5). Etimologicamente, o termo acondroplasia significa “sem formação de cartilagem” e é categorizada como uma displasia fisária (da placa de crescimento) (6).

A acondroplasia ocorre em aproximadamente 1:20.000 a 1:30.000 nascidos vivos por ano (7–9). Por difícil que seja determinar a prevalência global dessa condição, estima-se que ela afete aproximadamente 1 a 9 indivíduos por 100.000 da população geral. Um extenso estudo epidemiológico de base populacional europeu calculou a prevalência em 3,72 por 100.000 nascimentos (8). Esse estudo demonstrou que a prevalência foi estável ao longo do tempo, contudo, foram observadas diferenças regionais. (8,9).

A acondroplasia é resultante de uma mutação pontual no gene que codifica a porção da transmembrana do receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (*FGFR3*), que é um importante regulador da atividade da placa de crescimento e do crescimento ósseo linear, entre outras funções (10–12). Praticamente todos os pacientes com características clínicas clássicas de acondroplasia abrigam uma mutação heterozigótica G380R que mapeia para o domínio transmembrana do gene *FGFR3* (10–12).

Como a acondroplasia segue um padrão de herança autossômico dominante com 100% de penetrância, homens e mulheres são igualmente afetados (8,9). Mais de 80% dos casos surgem de uma mutação espontânea, e a idade paterna avançada é um fator de risco conhecido. A idade materna avançada não está relacionada ao alto risco do indivíduo ser portador de acondroplasia (7,9).

A homogeneidade “sem precedentes” das mutações de distúrbio autossômico dominante leva à relativa falta de heterogeneidade no fenótipo da acondroplasia (13). Dessa maneira, o risco para a prole de um indivíduo portador da doença herdar uma cópia mutada do gene *FGFR3* é de 50%. Quando ambos

os pais são afetados, seus filhos têm uma 25% de chance de ter estatura normal, 50% de ser heterozigoto para acondroplasia e 25% de ter acondroplasia homozigótica (6). A forma homozigótica geralmente é incompatível com a vida, geralmente resultando em morte neonatal precoce por insuficiência respiratória devido a uma caixa torácica pequena e déficits neurológicos por estenose cervicomedular. (7).

A produção anormal de condroides resultante afeta a ossificação endocondral, resultando em diminuição linear do crescimento ósseo, entre outras funções. Esse processo patológico geralmente poupa a ossificação intramembranosa, que ocorre em ossos planos, como os do crânio (com exceção da base do crânio), face e clavículas (9).

Em geral, os indivíduos afetados não apresentam alteração cognitiva e têm uma expectativa de vida média de aproximadamente 61 anos. As características fenotípicas físicas são: baixa estatura, macrocefalia com protuberância frontal (testa larga), hipoplasia do terço médio da face (pequena ponte nasal), estenose do forame magno (a base do crânio é de origem endocondral), rizomelia (a porção proximal do membro é mais curta que a porção distal), braquidactilia (dígito curtos) com um espaço proeminente entre os dedos anular e médio (conhecido como "mão tridente"), subluxação da cabeça do rádio, arqueamento posterior do úmero, cifose toracolombar (TLK), hiperlordose lombar e geno varo (pernas arqueadas) (10,14,15).

Esses indivíduos apresentam um tamanho médio do tronco, mas os membros são curtos. Assim, a altura em pé geralmente fica abaixo do 5º percentil. Também pode se observar dificuldade em estender totalmente os cotovelos, que é associada ao arqueamento posterior do úmero distal e a subluxações posteriores da cabeça do rádio (16).

Ainda não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapeuticas (PCDT) para a acondroplasia publicado pelo Ministério da Saúde.

## 2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

### 2.1 Informações sobre registro

A vosoritida foi registrada em 29/11/2021 na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) como um produto novo, cumprindo com o disposto na RDC nº 55/2010 para o registro de produtos biológicos novos. Por se tratar de uma necessidade médica não atendida atualmente, este produto foi priorizado de acordo com os critérios da RDC nº 204/2017 e nas agências reguladoras internacionais para as seguintes indicações clínicas:

- **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa):** indicado para o tratamento de acondroplasia (ACH) em pacientes a partir de 2 anos de idade e cujas epífises não estão fechadas. O diagnóstico de acondroplasia deve ser confirmado por teste genético apropriado (4).
- **U.S. Food and Drug Administration (FDA):** é indicado para aumentar o crescimento linear em pacientes pediátricos com acondroplasia com 5 anos de idade ou mais com epífises abertas. Essa é uma autorização contingente, o que significa que para ser mantida, os benefícios clínicos deverão ser confirmados por ensaio clínico (17);
- **European Medicines Agency (EMA):** é indicado para o tratamento da acondroplasia em crianças a partir dos dois anos de idade até o fechamento das placas de crescimento (1);
- **Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA):** é indicado para o tratamento de crianças de todas as idades que ainda não tiveram o fechamento das placas de crescimento (18).

Até a última atualização deste Alerta, ainda não havia preço máximo de venda, estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Mas em pesquisa ao Banco de Preços em Saúde (BPS), o preço praticado nas compras realizadas pelo Ministério da Saúde em junho de 2022,



para cumprimento de fornecimento via ação judicial, foi de cerca de R\$ 3.810,85 por frasco-ampola, independente da dose.

Considerando que a dose indicada é de 15µg/Kg, as apresentações de 0,4 mg, 0,56 mg e 1,2 mg, são capazes de atender a um total de peso corporal de aproximadamente 26,5 Kg, 37 Kg e 80 Kg, respectivamente. Logo, dependendo do peso do paciente, pode ser necessária a aplicação de 1 frasco-ampola diariamente.

## 2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais

Foi solicitado ao *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) a avaliação do vosoritida para o tratamento da acondroplasia em crianças e jovens com menos de 18 anos. Porém, a avaliação foi adiada para 2023 (19).

Até a última atualização deste estudo, as agências *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) não haviam avaliado a vosoritida para acondroplasia ou qualquer outra condição clínica.

## 3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi composta por duas etapas. A primeira objetivou identificar os registros de estudos clínicos do vosoritida para o tratamento de acondroplasia no ClinicalTrials.gov e no Cortellis. A busca no Cortellis foi realizada em 17 de agosto de 2022 com o termo 'vosoritide'. Já a busca no ClinicalTrials foi realizada em 19 de agosto de 2022 com os termos 'vosoritide' e 'achondroplasia'. Foram incluídos ensaios clínicos, randomizados ou não, a partir da fase 2, em que o vosoritida tenha sido utilizado para o tratamento da acondroplasia. Não houve restrição quanto ao idioma. Não foram incluídas análises *post hoc*s, *pool analysis*.

Na segunda etapa, foi realizada busca nas bases Medline e PMC (via PubMed) e Embase (via Portal Periódicos Capes) com o objetivo de localizar estudos publicados e não publicados referentes aos ensaios clínicos conduzidos que utilizaram o vosoritida no tratamento da acondroplasia. Desta forma, foram construídas estratégias de busca utilizando termos controlados e seus respectivos sinônimos (Apêndice 1). Estas buscas foram realizadas em 5 de setembro de 2022.

Os dados da situação regulatória foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA), *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e da agência japonesa: *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA).

### 3.2. Estudos identificados

A busca por ensaios com vosoritida nas bases pesquisadas resultou na identificação de sete estudos finalizados ou em andamento, sendo dois deles de fase 3. As características dos ensaios estão sintetizadas no Quadro 1.

Quadro 1: Resumo das características dos estudos com vosoritida para o tratamento da acondroplasia, registrados no ClinicalTrials, que atenderam aos critérios pré-estabelecidos.

Código de identificação Locais do estudo	Fase e desenho	Status <sup>a</sup> Previsão de conclusão	Participantes (n previsão)	Intervenções	Desfechos Avaliados Seguimento
NCT03197766  (Estudo 111-301)  Austrália, Alemanha, Espanha, Estados Unidos da América, Japão, Reino Unido e Turquia	Fase 3  Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo- cego, controlado por placebo	Concluído  Outubro de 2019	Crianças com idade de 5 a < 18 anos, com diagnóstico de acondroplasia, documentada e confirmada por testes genéticos, que passaram por uma avaliação de crescimento durante 6 meses antes do tratamento (29,30).  n = 121	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Experimental (n = 60): vosoritida 15 µg/Kg/dia</li> <li>• Controle (n = 61): placebo 1x/dia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mudança da linha de base na velocidade média de crescimento anualizada (VMCA);</li> <li>• Alteração da linha de base no escore Z da altura;</li> <li>• Mudança da linha de base na proporção corporal do segmento superior para inferior;</li> <li>• Eventos adversos.</li> </ul> (52 semanas)

Código de identificação Locais do estudo	Fase e desenho	Status <sup>a</sup> Previsão de conclusão	Participantes (n previsão)	Intervenções	Desfechos Avaliados Seguimento
<p>NCT03424018</p> <p>(Estudo 111-302)</p> <p>Austrália, Alemanha, Espanha, Estados Unidos da América, Japão, Reino Unido e Turquia</p>	<p>Fase 3</p> <p>Estudo de extensão, braço único, aberto</p>	<p>Ativo, não recrutando</p> <p>Junho de 2031</p>	<p>Crianças que finalizaram o Estudo 111-301</p> <p>(n = 119)</p>	<p>• Experimental: vosoritida 15 µg/Kg/dia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mudança da linha de base na VMCA.</li> <li>• Alteração da linha de base no escore Z da altura;</li> <li>• Mudança da linha de base na proporção corporal do segmento superior para inferior;</li> <li>• Eventos adversos;</li> <li>• Farmacocinética;</li> <li>• Efeito da vosoritida na morfologia e qualidade óssea;</li> <li>• Altura adulta final;</li> <li>• Qualidade de vida.</li> </ul> <p>O estudo será conduzido até que a altura adulta final próxima seja alcançada, e até pelo menos 16 anos de idade para mulheres e 18 anos de idade para homens, o que ocorrer mais tarde.</p>
<p>NCT02055157</p> <p>(Estudo 111-102)</p> <p>Austrália, Estados Unidos da América, França e Reino Unido</p>	<p>Fase 2</p> <p>Estudo de escalonamento de dose, de coorte sequencial, aberto</p>	<p>Concluído</p> <p>Outubro de 2017</p>	<p>Crianças de 5 a 14 anos de idade, com diagnóstico de acondroplasia, documentada e confirmada por testes genéticos, que passaram por uma avaliação de crescimento durante 6 meses antes do tratamento (29,30).</p> <p>(n = 35)</p>	<p>Experimental:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coorte 1: voritida 2,5 ug/kg</li> <li>• Coorte 2: vosoritida 7,5 ug/kg</li> <li>• Coorte 3: vosoritida 15 ug/Kg</li> <li>• Coorte 4: vosoritida 30 ug/kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Segurança: análise dos eventos adversos durante um período inicial de 6 meses e durante todo o período do estudo (~25 meses)</li> <li>• Eficácia: mudança da linha de base na velocidade de crescimento; nos escores Z de altura; nas proporções da parte superior para a inferior do corpo; na proporção de comprimento do antebraço para o comprimento do braço; na proporção comprimento da coxa para o comprimento do joelho e para o calcanhar; e na relação entre a extensão do braço e a altura, nos 6 meses iniciais e durante todo o período do estudo (24 meses).</li> </ul>

Código de identificação Locais do estudo	Fase e desenho	Status <sup>a</sup> Previsão de conclusão	Participantes (n previsão)	Intervenções	Desfechos Avaliados Seguimento
NCT02724228  (Estudo 111-205)  Austrália, Estados Unidos da América, França e Reino Unido	Fase 2  Estudo de extensão, braço único, aberto	Ativo, não recrutando  Dezembro de 2027	Crianças que completaram 24 meses de tratamento no Estudo 111-202  (n = 30)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Experimental: vosoritida 15 µg/Kg/dia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incidência de eventos adversos;</li> <li>Velocidade de crescimento;</li> <li>Parâmetros de crescimento;</li> <li>Altura adulta final</li> </ul> <p>O estudo será conduzido até que a altura adulta final próxima seja alcançada, ou até pelo menos 16 anos de idade para mulheres e 18 anos de idade para homens, o que ocorrer mais tarde.</p>
NCT03583697  (Estudo 111-206)  Austrália, Estados Unidos da América, Japão e Reino Unido	Fase 2  Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Concluído  Janeiro de 2022	Crianças de 0 a < 60 meses de idade, com diagnóstico de acondroplasia, documentada e confirmada por testes genéticos, que passaram por uma avaliação de crescimento durante 6 meses antes do tratamento.  n = 75	<ul style="list-style-type: none"> <li>Experimental: vosoritida 15 µg/Kg/dia</li> <li>Controle: placebo 1x/dia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mudança da linha de base na VMCA.</li> <li>Mudança da linha de base nos escores Z de comprimento/altura.</li> <li>Incidência de eventos adversos</li> <li>Farmacocinética;</li> <li>Mudança na linha de base nas proporções corporais;</li> <li>Mudança nas linhas de base na morfologia/qualidade óssea</li> <li>Qualidade de vida</li> </ul> <p>(52 semanas)</p>

Código de identificação Locais do estudo	Fase e desenho	Status <sup>a</sup> Previsão de conclusão	Participantes (n previsão)	Intervenções	Desfechos Avaliados Seguimento
NCT03989947  (Estudo 111-208)  Austrália, Estados Unidos da América, Japão e Reino Unido	Fase 2  Estudo de extensão, multicêntrico, aberto	Ativo, não recrutando  Setembro de 2026	Crianças que finalizaram o Estudo 111-206  (n = 73)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Experimental: vosoritida 15 µg/Kg/dia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incidência de eventos adversos emergentes do tratamento</li> <li>Mudança da linha de base nos escores Z de altura.</li> <li>Mudança da linha de base na VMCA.</li> <li>Farmacocinética;</li> <li>Mudança na linha de base nas proporções corporais;</li> <li>Mudança nas linhas de base na morfologia/qualidade óssea;</li> <li>Qualidade de vida;</li> <li>Incidência de intervenções cirúrgicas e médicas relacionadas à acondroplasia.</li> <li>Incidência de intervenções cirúrgicas e médicas relacionadas à acondroplasia.</li> </ul> <p>(5 anos)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Distúrbios do sono (crianças com até 5 anos de idade)</li> <li>Efeito da vosoritida na morfologia do crânio e do cérebro, incluindo forame magno, dimensões ventriculares e parenquimatosas cerebrais (crianças com até 3 anos de idade).</li> </ul>

Código de identificação Locais do estudo	Fase e desenho	Status <sup>a</sup> Previsão de conclusão	Participantes (n previsão)	Intervenções	Desfechos Avaliados Seguimento
NCT04554940  (Estudo 111-209)  Austrália e Reino Unido	Fase 2;  Ensaio clínico randomizado, aberto	Ativo, não recrutando  Dezembro de 2026	Bebês e crianças pequenas com diagnóstico de acondroplasia com risco aumentado de exigir cirurgia de descompressão cervicomedular  (n = 20)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Experimental: vosoritida 15 µg/Kg/dia + Tratamento padrão de cuidados para compressão cervicomedular</li> <li>Controle: Padrão institucional de monitoramento e tratamento para compressão cervicomedular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incidência de eventos adversos emergentes do tratamento;</li> <li>Efeito do vosoritida no volume total do forame magno (em cm<sup>3</sup>)  (260 semanas)</li> </ul>

Atualizado até 28 de setembro de 2022.

Legenda: VMCA: velocidade média de crescimento anualizada; NCT: número de registro no *ClinicalTrials.gov*.

### 3.3 Resultados de eficácia e segurança

#### Velocidade média de crescimento anualizada (VMCA)

Na primeira análise, que comparou todas as crianças randomizadas e tratadas com vosoritida por dois anos (n = 52) com todas as crianças do estudo *run-in*, que foram randomizadas para receber placebo por um período de observação de dois anos (n = 38), mostrou melhora na mudança de altura no grupo tratado em relação ao grupo não tratado, com ganho de 1,73 cm. No segundo ano de tratamento, os resultados continuaram semelhantes, 1,79 cm. O ganho cumulativo de altura ao longo do período de tratamento de 2 anos foi de 3,52 cm em comparação com as crianças não tratadas (resultado a soma do primeiro com o segundo ano (20,21). O detalhamento dos resultados está apresentado nos Quadro 2.

*Quadro 2: Resultados de eficácia do vosoritida para o tratamento da acondroplasia após dois anos de análise.*

Desfecho / População	Ano 1		Ano 2	
	Vosoritida (n = 52) <sup>a</sup>	Placebo (n = 38) <sup>b</sup>	Vosoritida (n = 52) <sup>a</sup>	Placebo (n = 38) <sup>b</sup>
Mudança anual na altura em pé (cm) Média (DP)	5,69 (0,97)	3,96 (0,92)	5,61 (1,09)	3,82 (0,99)
VMCA (IC 95%)	1,73 (1,33 – 2,14)	-	1,79 (1,35 – 2,24)	-
Valor p <sup>c</sup>	0,0001	-	0,001	-

Fonte: BioMarin, 2019 (21); Savarirayan *et al* (20).

Legenda: DP – desvio padrão; VMCA – velocidade média de crescimento anualizada; <sup>a</sup> – Os dados de 6 pacientes não estavam disponíveis devido a desistências de pacientes durante o Ano 2 (n = 2) e devido a restrições na condução do estudo por causa do Covid-19 (n = 4). Os pacientes cujos dados não estão disponíveis devido ao Covid-19 continuam em tratamento; <sup>b</sup> – 38 participantes foram inscritos no estudo *run-in* há mais de 12 meses e tinham pelo menos 5 anos de idade naquele momento antes da randomização e, portanto, contribuem com pelo menos dois anos de avaliação da altura na ausência de tratamento; <sup>c</sup> – valor p para efeito de tratamento não ajustado.

Uma segunda análise de suporte avaliou o efeito do tratamento com vosoritida administrado continuamente por mais de dois anos, incluindo todas as crianças, independentemente da duração da observação anterior (n = 119: 58



crianças tratadas e 61 não tratadas). Esta análise mostrou uma melhoria média na VMCA no grupo tratado com vosoritida de 1,69 cm/ano, em comparação com indivíduos não tratados, calculado ao longo de todo o período de observação (20,22).

No grupo tratado com vosoritida, a VMCA diminuiu em -0,14 cm/ano durante o segundo ano de tratamento com vosoritida em comparação com o valor basal estabelecido nos 6 meses anteriores ao primeiro ano de tratamento. Esse declínio é semelhante ao declínio anual da VMCA com a idade observado em estudos de história natural, bem como durante um ano de tratamento com placebo (-0,12 cm/ano), apoiando ainda mais a manutenção do efeito do tratamento (20,22).

Os resultados apresentados no Quadro 3 são mostrados como média (desvio padrão). No grupo placebo-vosoritida, um placebo foi administrado por via subcutânea diariamente desde a linha de base até semana 52. Da semana 52 à semana 104, esses pacientes receberam vosoritida 15,0 µg/kg por via subcutânea diariamente. No grupo vosoritida, os pacientes receberam vosoritida 15,0 µg/kg por via subcutânea diariamente da linha de base até a semana 104 (23).

Quadro 3: Resultados da velocidade média de crescimento anualizada dos 119 participantes do Estudo 111-302.

Semanas / Grupo	VMCA (cm/ano) (DP)	
	Apenas vosoritida (n = 58)	Placebo – vosoritida (n = 61)
-26	3,81 (1,59)	3,89 (1,55)
Linha de base	4,26 (1,58)	4,16 (1,28)
52	5,39 (1,87)	3,81 (1,31)
104	5,52 (1,77)	5,43 (2,03)

Fonte: adaptação de Savarirayan *et al*, 2021 (23).

Legenda: DP – desvio padrão; VMCA – velocidade média de crescimento anualizado.

As outras análises foram conduzidas para todos os participantes randomizados para receberem vosoritida após dois anos em tratamento, com uma avaliação no mês 24 (n = 45), comparando aos participantes do braço placebo, após dois anos de acompanhamento, considerando o período de placebo de um ano e um ano adicional do estudo observacional antes do início do estudo controlado randomizado (n = 38). Ao comparar diretamente o grupo tratado com o grupo não tratado, análises comparativas, ajustado para covariáveis, conforme pré-especificado para as análises primárias e secundárias principais do estudo randomizado controlado por placebo (22,23).

## Mudança da linha de base do escore Z

Os resultados do desfecho secundário de eficácia: na mudança da linha de base do escore Z na altura estão apresentados no Quadro 4.

Quadro 4: Resultados de eficácia da vosoritida para o tratamento da acondroplasia.

Semanas / Grupo	Escore Z (DP)				
	Vosoritida (n = 60)*	Diferença	Placebo (n = 61)	Diferença	Valor de P
Linha de base	-5,13 (1,11)	-	-5,14 (1,07)	-	-
52	-4,89 (1,09)	0,24 (0,32)	-5,14 (1,09)	0,00 (0,28)	<0,0001*

Fonte: adaptação de Savarirayan et al 2020 (22).

Legenda: DP – desvio padrão; \* Os valores dos dois pacientes que descontinuaram o uso da vosoritida foram imputados nessa análise.

Na semana 104, a diferença entre os grupos, para esse desfecho, foi de 0,44 (IC 95%: 0,25 – 0,63). Demonstrando que se manteve o efeito da vosoritida durante esses dois anos (24).

## Mudança da linha de base da proporção do segmento corporal

Geralmente a proporção do segmento dos membros superiores para os inferiores cai para aproximadamente 1,0 aos 10 anos de idade, mas nunca atinge 1,0 em crianças com acondroplasia não tratada. A mudança média da linha de base após 52 semanas foi de -0,02 no grupo placebo e -0,03 no grupo vosoritida, uma diferença não significativa. A proporção do segmento corporal foi de 1,95 (DP: 0,20) no grupo vosoritida e 1,98 (DP 0,18) no grupo placebo (22).

Na semana 104, a mudança média da linha de base, para esse desfecho, foi de -0,05 (IC 95%: -0,09, -0,01), representando uma diminuição maior na proporção do corpo nos participantes tratados com vosoritida comparado aos participantes não tratados (23).

## Idade óssea

A idade óssea foi avaliada por meio de radiografias da mão e punho esquerdos. A qual continuou a progredir normalmente em todas as crianças durante o período de observação de 104 semanas. Após um ano de tratamento, a alteração média (DP) da linha de base na idade óssea, considerando as avaliações para os grupos placebo e vosoritida, foi de 1,10 anos (0,89) para homens (n = 46) e 1,01 anos (0,94) para mulheres (n = 41) . Após 2 anos, a mudança da linha de base foi de 2,58 (1,33) anos em homens (n = 18) e 1,58 (1,42) anos em mulheres (n = 18) (23).

## Segurança

A adesão ao tratamento foi alta, com 93% dos pacientes originalmente randomizados para receber vosoritida permanecendo em tratamento dois anos depois (20,22).

De maneira geral, a vosoritida foi bem tolerada, os eventos adversos graves observados no estudo foram representativos de doenças comuns da infância e foram considerados não relacionados ao vosoritida. Não surgiram

novos achados de segurança e as alterações da pressão arterial foram consideradas leves, transitórias e autolimitadas (20,22,23). Os resultados detalhados dos eventos adversos estão apresentados no Quadro 5.

*Quadro 5: Eventos adversos relatados nos estudos de eficácia e segurança do vosoritida para o tratamento da acondroplasia.*

Evento adverso	Vosoritida (%)	Placebo (%)
Eritema no local da injeção	75	69
Inchaço no local da injeção	62	36
Vômito	27	20
Urticária no local da injeção	25	10
Artralgia	15	7
Hipotensão arterial	13	5
Gastroenterite	13	8
Diarreia	10	3
Tontura	10	3
Dor de ouvido	10	5
Influenza	10	5

Fonte: adaptação de Paton, 2022 (25).

Nenhum efeito adverso sobre a maturação óssea foi observado nos estudos. Os pesquisadores sugerem que isso, combinado com as melhorias na proporcionalidade do segmento corporal, por períodos mais longos de tratamento com vosoritida, iniciados em idade precoce, podem resultar em aumento sustentado do crescimento esquelético, com consequências clínicas positivas (23).

## 4. PANORAMA DA TECNOLOGIA

O Quadro 6 traz o panorama da vosoritida, apresentando as forças e fraquezas dessa tecnologia para o tratamento da acondroplasia.

Quadro 6: Forças e fraquezas da vosoritida para o tratamento da acondroplasia.

Forças	Fraquezas
<p>O efeito da vosoritida para a velocidade média de crescimento anualizada e do escore Z da altura foi mantido por até dois anos de tratamento, com melhora nas proporções corporais;</p> <p>A vosoritida se mostrou eficaz nos pacientes que receberam placebo por um ano e depois passaram a receber o tratamento;</p> <p>O aumento na velocidade de crescimento anual se aproximou do de crianças de estatura média de idade semelhante;</p> <p>Não houve efeitos adversos graves relacionados ao tratamento e a vosoritida foi bem tolerada.</p>	<p>Na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento com vosoritida é considerado de altíssimo custo, tendo em vista a quantidade de frascos necessários para o tratamento anual de cada paciente;</p> <p>Os pacientes que participaram do estudo ainda não atingiram a altura adulta máxima, para que se comprovem a eficácia do tratamento.</p>

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A acondroplasia é causada por mutações no gene do receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos, que levam à ossificação endocondral prejudicada. O medicamento vosoritida é um análogo do peptídeo natriurético tipo C, que foi desenvolvido para o tratamento de crianças portadoras dessa doença.

Os resultados disponíveis, até a última atualização deste alerta, foram promissores e subsidiaram o registro da vosoritida em vários países, inclusive no Brasil. Mas é importante destacar que devido à variabilidade do crescimento e ao menor pico de crescimento durante a puberdade, em crianças com acondroplasia, os efeitos a longo prazo da vosoritida só serão conhecidos quando as crianças atingirem a altura adulta final (23).

O estudo de extensão coletará outras medidas de saúde, como qualidade de vida e a incidência de complicações esperadas, que serão comparados com dados de registro de crianças com acondroplasia da mesma idade não tratadas. Dessa forma, poderá ser possível detectar se existem efeitos adversos a longo prazo do tratamento com vosoritida, bem como o efeito dessa terapia na aceleração do crescimento dessas crianças durante a puberdade.

Os resultados dos ensaios clínicos em andamento, que estão avaliando a eficácia e segurança da vosoritida em bebês com idade entre 3 e 60 meses, que apresentam risco de necessitar de cirurgia de descompressão cervicomedilar, poderão fornecer informações acerca do tratamento precoce e a longo prazo no crescimento esquelético, tais como: proporções corporais e funcionalidade, bem como a melhora das complicações médicas mais significativas na acondroplasia, especificamente a estenose do forame magno com compressão do tronco cerebral e morte súbita.

Além disso, para que ocorra a oferta desse medicamento no SUS, é necessária sua análise pela Conitec, conforme disposto na Lei nº 12.401/2011, que alterou a Lei nº 8.080/1990.

Os relatórios de recomendação da Conitec levam em consideração as evidências científicas sobre eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, e, também, a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

## REFERÊNCIAS

1. Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Informações do produto (Voxzogo) [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 15]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_pt.pdf)
2. Klag KA, Horton WA. Advances in treatment of achondroplasia and osteoarthritis. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2016 Apr 15 [cited 2022 Aug 15];25(R1):R2–8. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article/25/R1/R2/2355966>
3. Wendt DJ, Dvorak-Ewell M, Bullens S, Lorget F, Bell SM, Peng J, et al. Neutral endopeptidase-resistant C-type natriuretic peptide variant represents a new therapeutic approach for treatment of fibroblast growth factor receptor 3-related dwarfism. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2015 [cited 2022 Oct 6];353(1):132–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25650377/>
4. Anvisa. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 15]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351440107202171/?nomeProduto=voxzogo>
5. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocr Rev* [Internet]. 2000 Feb 1 [cited 2022 Aug 17];21(1):23–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10696568/>
6. Wang X, Ramström O, Yan M. Glyconanomaterials: synthesis, characterization, and ligand presentation. *Adv Mater* [Internet]. 2010 May 4 [cited 2022 Aug 17];22(17):1946–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301131/>
7. Waller DK, Correa A, Vo TM, Wang Y, Hobbs C, Langlois PH, et al. The Population-Based Prevalence of Achondroplasia and Thanatophoric Dysplasia in Selected Regions of the US. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2008 Sep 9 [cited 2022 Aug 17];146A(18):2385. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17917918/>
8. Coi A, Santoro M, Garne E, Pierini A, Addor MC, Alessandri JL, et al. Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 17];179(9):1791–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31294928/>
9. Shirley ED, Ain MC. Achondroplasia. *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition* [Internet]. 2022 May 8 [cited 2022 Aug 15];4–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559263/>
10. Horton WA. Recent milestones in achondroplasia research. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2006 Jan 15 [cited 2022 Aug 17];140(2):166–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16353253/>
11. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause

- the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. Cell [Internet]. 1994 Jul 29 [cited 2022 Aug 17];78(2):335–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7913883/>
12. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pelet A, Rozet JM, Maroteaux P, et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. Nature [Internet]. 1994 [cited 2022 Aug 17];371(6494):252–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8078586/>
  13. Bellus GA, Hefferon TW, de Luna RIO, Hecht JT, Horton WA, Machado M, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. Am J Hum Genet [Internet]. 1995 [cited 2022 Aug 17];56(2):368. Available from: </pmc/articles/PMC1801129/?report=abstract>
  14. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. J Pediatr [Internet]. 1978 [cited 2022 Aug 17];93(3):435–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/690757/>
  15. Wigg K, Tofts L, Benson S, Porter M. The neuropsychological function of children with achondroplasia. Am J Med Genet A [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Aug 17];170(11):2882–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27605460/>
  16. Kitoh H, Kitakoji T, Kurita K, Katoh M, Takamine Y. Deformities of the elbow in achondroplasia. J Bone Joint Surg Br [Internet]. 2002 [cited 2022 Aug 17];84(5):680–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12188484/>
  17. FDA, cder. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. 2021 [cited 2022 Aug 15]; Available from: [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).
  18. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. [cited 2022 Oct 10]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/english/index.html>
  19. NICE. Project information | Vosoritide for treating achondroplasia in children and young people under 18 years [ID3807] | Guidance | NICE [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 17]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10700>
  20. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Bostwick B, Charrow J, Cormier-Daire V, et al. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. New England Journal of Medicine [Internet]. 2019 Jul 4 [cited 2022 Sep 4];381(1):25–35. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1813446>
  21. BioMarin. BioMarin Announces Positive Final Results from Placebo-Controlled Phase 3 Data in Children with Achondroplasia Treated with Vosoritide - Dec 16, 2019 [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 25]. Available from: <https://investors.biomin.com/2019-12-16-BioMarin-Announces-Positive-Final-Results-from-Placebo-Controlled-Phase-3-Data-in-Children-with-Achondroplasia-Treated-with-Vosoritide>
  22. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3,



- placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* [Internet]. 2020 Sep 5 [cited 2022 Sep 15];396(10252):684–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891212/>
23. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Sep 25];23(12):2443–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34341520/>
  24. Wu X, Mbbs Mrcep B, Senanayake R, Goodchild E, Bashari W, Salsbury J, et al. Persistent and Stable Growth Promoting Effects of Vosoritide in Children With Achondroplasia for up to 2 Years: Results From the Ongoing Phase 3 Extension Study. *J Endocr Soc* [Internet]. 2021 May 3 [cited 2022 Sep 15];5(Supplement\_1):A670–1. Available from: [https://academic.oup.com/jes/article/5/Supplement\\_1/A670/6241843](https://academic.oup.com/jes/article/5/Supplement_1/A670/6241843)
  25. Paton DM. Efficacy of vosoritide in the treatment of achondroplasia. *Drugs Today (Barc)* [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 25];58(9):451. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36102905/>

## APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados

### Estratégia de busca na base de dados MEDLINE (via Pubmed)

Data: 16/09/2022

N= 30 artigos

"BMN 111" OR "vosoritide" OR "voxzogo" AND "achondroplasia"

### Estratégia de busca no Embase (via Capes)

Data: 16/09/2022

N= 33 publicações

('achondroplasia'/exp OR achondroplasia) AND ('vosoritide'/exp OR vosoritide OR 'bmn 111'/exp OR 'bmn 111' OR 'voxzogo'/exp OR voxzogo)

### Estratégia de busca na base Clinicaltrials.gov

Data: 17/08/2022

N= 7 estudos

vosoritide | Achondroplasia

### Estratégia de busca na base Cortellis

Data: 17/08/2022

N= 2 artigos

Indexing ( Keywords ( ACHONDROPLASIA ) Drug Names ( VOSORITIDE ) )