



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: VOSORITIDUM**

**INDICAȚIE: în tratamentul acondroplaziei la pacienți cu vârsta de cel puțin 2 ani, ale căror epifize nu sunt închise. Diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin testare genetică corespunzătoare**

<b>Data depunerii dosarelor</b>	<b>21.12.2022</b>
<b>Numărul dosarelor</b>	<b>18973</b>

**PUNCTAJ: 70**





## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Vosoritidum

1.2.1. DC: Voxzogo 0,4 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1.2.2. DC: Voxzogo 0,56 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1.2.3. DC: Voxzogo 0,56 mg

1.3. Cod ATC: M05BX07

1.4. Data eliberării APP: 26.08.2021

1.5. Deținătorul de APP: BioMarin International Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă		
Concentrația	0,4 mg	0,56 mg	1,2 mg
Calea de administrare	subcutanată	subcutanată	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 10 flacoane x 0,4 mg pulbere + 10 seringi preumplute cu solvent x 0,5 ml + 10 ace + 10 seringi de administrare.	Cutie cu 10 flacoane x 0,56 mg pulbere + 10 seringi preumplute cu solvent x 0,7 ml + 10 ace + 10 seringi de administrare.	Cutie cu 10 flacoane x 1,2 mg pulbere + 10 seringi preumplute cu solvent x 0,6 ml + 10 ace + 10 seringi de administrare.

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății Preț conform O.M.S nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 21.12.2022

Forma farmaceutică	Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă		
Concentrația	0,4 mg	0,56 mg	1,2 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	37947,30 lei	37947,30 lei	37947,30 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	3794,73 lei	3794,73 lei	3794,73 lei



1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Voxzogo (1)

Indicație terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului
Voxzogo este indicat în tratamentul acondroplaziei la pacienți cu vârsta de cel puțin 2 ani, ale căror epifize nu sunt închise. Diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin testare genetică corespunzătoare.	Doza uzuală este de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ greutate corporală. Volumul de vosoritidă care trebuie administrat pentru a asigura doza recomandată se bazează pe greutatea pacientului și pe concentrația de vosoritidă conform tabelului 1.	Tratamentul trebuie oprit dacă se confirmă lipsa potențialului de creștere, indicată de o viteză de creștere < 1,5 cm/an și închiderea epifizelor.

**Tabelul 1: Volume doze unice în funcție de greutatea corporală**

Greutate corporală (kg)	Vosoritidă 0,4 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,5 ml concentrație: 0,8 mg/ml	Vosoritidă 0,56 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,7 ml concentrație: 0,8 mg/ml	Vosoritidă 1,2 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,6 ml concentrație: 2 mg/ml
	Volum injecție zilnică (ml)		
10-11	0,30 ml		
12-16		0,35 ml	
17-21		0,40 ml	
22-32		0,50 ml	
33-43			0,25 ml
44-59			0,30 ml
60-89			0,35 ml
≥ 90			0,40 ml

**Grupe speciale de pacienți**

**Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică**

Siguranța și eficacitatea vosoritidei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost evaluate.

**Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea Voxzogo la copiii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2 din RCP, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

## 2. GENERALITĂȚI PRIVIND ACONDROPLAZIA

Acondroplazia este o boală genetică rară, progresivă, caracterizată prin osificare endocondrală deficitară, care are ca rezultat o creștere limitată în mod disproporționat și o statură extrem de mică. Este o boală, autozomal dominantă, care determină inhibarea creșterii endocondrale a oaselor, ceea ce duce la o statură extrem de mică, la o creștere osoasă anormală și la o serie de simptome și complicații grave și



debilitante care evoluează de-a lungul vieții. (2-5). Acondroplazia afectează aproximativ 250.000 de persoane din întreaga lume, cu o incidență estimată la aproximativ 1/25.000 de nașteri vii(6)

Pacienții cu acondroplazie suferă de o gamă evolutivă de simptome și comorbidități grave și debilitante, de o speranță de viață redusă și de afectarea calității vieții (QoL) și a activităților de zi cu zi (ADL) pe tot parcursul vieții.

Osificarea endocondrală este foarte bine reglată de o serie de căi moleculare, inclusiv de căile de semnalizare a factorului de creștere a fibroblastelor (FGF) și a protein-kinazei activate de mitogen (MAPK). Receptorul FGF 3 (FGFR3), un receptor transmembranar din această cale de semnalizare, reduce formarea osului endocondral prin activarea căii MAPK, în timp ce molecula peptidei natriuretice de tip C (CNP; codificată de NPPC), prin intermediul receptorului său, receptorul B al peptidei natriuretice (NPR-B), promovează formarea osului endocondral prin blocarea căii de semnalizare MAPK. (7-9). În creșterea și dezvoltarea normală, aceste căi de semnalizare foarte bine reglementate contribuie la asigurarea unei creșteri osoase normale, ceea ce duce la o statură normală (7, 9-12).

Acondroplazia este cauzată de o mutație în gena FGFR3, care duce la o activitate persistentă a tirozin-kinazei (o componentă intracelulară a receptorului transmembranar FGFR3) și, prin urmare, la o supraactivare a căii MAPK din aval. (8). Practic, toate mutațiile din FGFR3 apar în aceeași pereche de nucleotide și au ca rezultat aceeași substituție de la glicină la arginină (G380R) în proteina FGFR3 (13). Reglarea creșterii endocondrale a oaselor are ca rezultat o osificare endocondrală redusă a oaselor de la baza craniului, de la mijlocul feței, a coastelor, a oaselor lungi și a vertebrelor și, în consecință, o creștere disproporționată (10, 14).

Aproximativ 20% din cazurile de acondroplazie sunt rezultatul unei mutații transmise de un părinte care prezintă boala, iar restul de 80% din cazuri sunt persoane cu părinți de talie medie, mutația cauzală fiind o variantă spontană (de novo) (15).

Acondroplazia este o boală complexă care evoluează pe parcursul vieții pacientului și afectează mai multe sisteme din organism, cu mai multe simptome și complicații care pot avea un impact asupra calității vieții sau chiar asupra duratei de viață a acestuia. Această boala determină o constelație de comorbidități scheletice rezultate din osificarea endocondrală anormală (oase lungi și schelet axial). Produce un fenotip caracteristic cu statură mică disproporționată datorită unei scurtări rizomelice a extremităților și a unei înălțimi de șezut care aproximează înălțimea de referință. (16) Persoanele afectate prezintă macrocefalie, o frunte proeminentă, hipoplazie a mijlocului feței și mâini cu aspect în trei capete. Înălțimea medie estimată a adultului este de 130 cm (interval, 120-145 cm) la bărbați și 125 cm (interval, 115-137 cm) la femei, pe baza curbelor standard de creștere specifice. (17, 18).

Pacienții cu acondroplazie prezintă un risc substanțial mai mare de deces în primul an de viață,

comparativ cu populația generală, în principal din cauza stenozei foramenului magnum și a compresiei cervicomedulare, iar chirurgia invazivă este adesea necesară pentru a atenua acest risc (19, 20, 21). În cazul pacienților cu acondroplazie care supraviețuiesc până la vârsta adultă, speranța medie de viață este cu aproximativ 10 ani mai mică decât cea a populației generale, iar mortalitatea asociată cu bolile cardiace este estimată a fi de peste 10 ori mai mare în rândul adulților tineri cu acondroplazie în comparație cu persoanele de statură normală (19, 20).

Managementul actual se concentrează pe ameliorarea simptomelor și a complicațiilor. Pacienții se bazează pe proceduri chirurgicale invazive, dintre care multe sunt asociate cu un risc ridicat de complicații, și pe medicamente pentru a gestiona gama de simptome și complicații pe care le experimentează de-a lungul vieții lor (3). Gestionarea extinsă a simptomelor și comorbidităților necesare pacienților cu acondroplazie poate duce la o utilizare mai mare a resurselor de asistență medicală (HCRU) în comparație cu populația generală. Acest lucru este determinat în principal de intervențiile chirurgicale multiple la pacienții mai tineri și de dependența mare de medicamente simptomatice la grupele de vârstă mai înaintată.

Pacienții cu acondroplazie sunt adesea incapabili să efectueze în mod independent ADL, cum ar fi sarcinile de îngrijire personală și de igienă, în mare parte legate de mobilitatea deficitară. Mulți pacienți se confruntă, de asemenea, cu dureri cronice din cauza simptomelor lor, ceea ce afectează și mai mult independența funcțională și reprezintă o povară pentru viața de zi cu zi. Calitatea vieții în rândul populației cu acondroplazie, inclusiv la pacienții pediatrici și adulți, este substanțial redusă în comparație cu persoanele de statură normală.

Diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin teste genetice adecvate (1)

### **3. LOCUL ȘI ROLUL VOSORITIDUMULUI ÎN ACONDROPLAZIE**

Vosoritida este primul și singurul tratament farmacologic autorizat care vizează cauza de bază a acondroplaziei. Vosoritida a primit desemnarea de medicament orfan de către EMA aceasta, subliniind raritatea bolii și nevoia considerabilă de o nouă opțiune de tratament pentru acondroplazie care să vizeze cauza de bază a bolii.

La pacienții cu acondroplazie, gena FGFR3, care reglează creșterea, este permanent „activată”. Acest lucru împiedică creșterea normală a oaselor, rezultând oase mai scurte decât în mod normal. Substanța activă din Voxzogo, vosoritida, acționează legându-se de un receptor (țintă) numit receptor de peptidă natriuretică de tip B (NPR-B), care reduce activitatea FGFR3 ceea ce stimulează creșterea oaselor astfel, simptomele bolii se ameliorează.

În ciuda rarității acondroplaziei, eficacitatea și siguranța vosoritidei a fost investigată în cadrul unui



program de dezvoltare clinică extins și robust, incluzând un număr relativ mare de pacienți, ceea ce este neobișnuit în domeniul bolilor rare. Programul include studii de fază II și de fază III controlate cu placebo, studii randomizate controlate (RCT) și studii de cercetare exitinsă, precum și studii non-intervenționale de istoric natural efectuate la pacienți cu vârste cuprinse între 0 și 18 ani. Rezultatele disponibile la pacienții cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani arată că vosoritida a obținut în mod constant rezultate susținute semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește înălțimea:

- Studiu de fază III 111-301 (22), multicentric, randomizat, dublu-orb, în grupuri paralele, comparativ versus placebo la pacienți cu vârste cuprinse între 5 și 18 ani, și studiul de cercetare exitinsă a acestuia: 111-302 (23);
- Studiu de fază II 111-202 (24), constatarea dozei la pacienții cu vârste cuprinse între 5 și 14 ani, și studiul de cercetare exitinsă a acestuia: 111-205 (25);
- Studiu de fază II 111-206 (26), multicentric, randomizat, dublu-orb controlat, versus placebo la pacienți cu vârste cuprinse între 0 și 5 ani, și studiul de cercetare exitinsă a acestuia: 111-208 (27).
- Studiu de istoric natural 111-901 (28), realizat de BioMarin pentru a caracteriza datele de creștere la pacienții pediatrici cu acondroplazie (definiți ca fiind copii sau sugari cu vârsta <2 ani) eligibili pentru includerea în următoarele studii realizate succesiv de BioMarin. Acest studiu a stabilit, de asemenea, cohorta de control istoric, utilizată ca element de comparație pentru studiile de fază II și III 111-205 și 111-302.

Au fost efectuate alte două studii privind istoricul natural al bolii:

- Studiul 111-501 (LIAISE): un studiu observațional multinațional privind asistența medicală, calitatea vieții, costurile și managementul socio-economic, clinic și psihosocial al pacienților cu acondroplazie în șase țări europene (Spania, Italia, Germania, Austria, Suedia și Finlanda).
- Studiul 111-502 (LISA): un studiu multinațional, epidemiologic, observațional, retrospectiv, privind povara bolii la pacienții cu acondroplazie în vârstă de 3 ani și mai mult, realizat în patru locații de studiu din trei țări din America Latină (Brazilia, Argentina și Columbia).

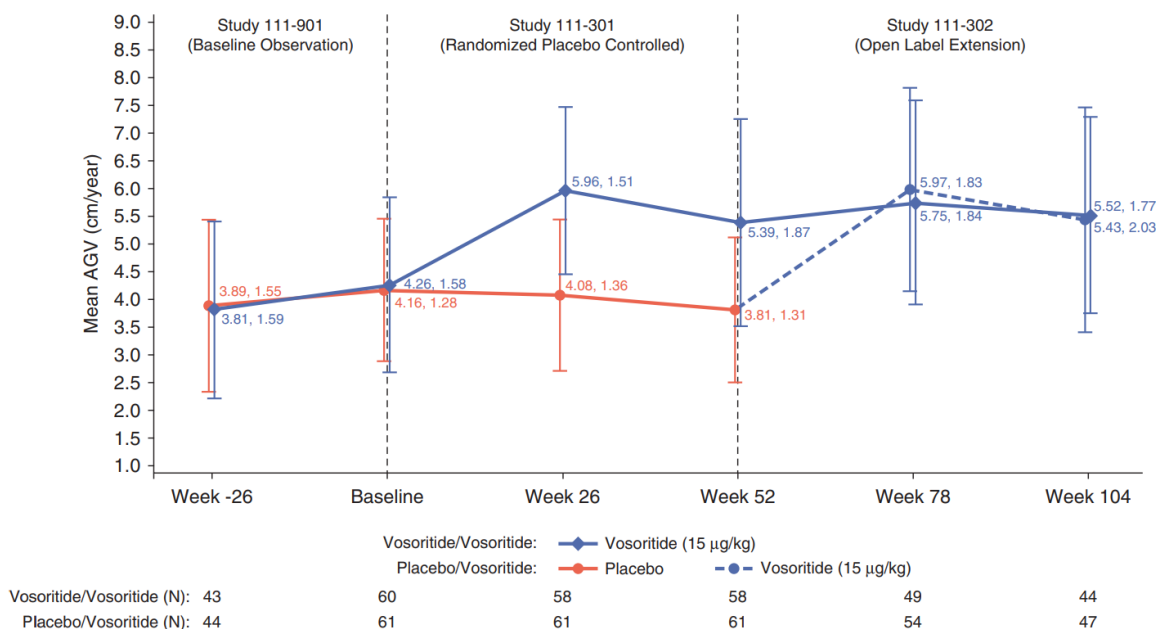
În cele din urmă, un studiu privind "pacienții cu risc" 111-209 (29) este un studiu de fază II efectuat la sugari cu vârsta cuprinsă între 0 și ≤12 luni cu acondroplazie care prezintă un risc ridicat de a fi supuși unei intervenții chirurgicale de decompresie cervicomedulară. Acest studiu este în curs de recrutare și nu sunt disponibile în prezent rezultate.

În **studiul pivotal 111-301 de fază III**, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni, pacienții au fost repartizați aleatoriu în două grupuri, fie vosoritidă (n = 60), fie placebo (n = 61). (30). Doza de vosoritidă de 15 μg/kg a fost administrată subcutanat o dată pe zi. Înainte de randomizare, toți pacienții au participat timp de cel puțin 6 luni la un studiu observațional (Studiul 111-901)



(52). Aceasta a înregistrat înălțimea în poziție ortostatică la momentul inițial și alte evaluări ale creșterii înainte de tratament. Au fost excluși pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală de alungire a membrelor în cele 18 luni anterioare sau cei care au planificat o intervenție chirurgicală de alungire a membrelor în timpul perioadei de studiu. Studiul a inclus o fază de tratament controlată cu placebo de 52 de săptămâni, urmată de un studiu deschis de cercetare extinsă în care toți pacienții au primit vosoritidă (111-302) (31). Principalul criteriu de evaluare a eficacității a fost modificarea față de valoarea inițială a vitezei de creștere anualizată (VCA) la săptămâna 52, comparativ cu placebo. La 52 de săptămâni, VCA medie incrementală a fost de 1,57 cm/an (IC 95%: [1,22; 1,93], p 0,0001) în favoarea vosoritidei. Rezultatul secundar, scorul Z al înălțimii (numărul de deviații standard de la medie), care este un rezultat relevant pentru pacienți, a arătat, de asemenea, rezultate pozitive la 52 de săptămâni. Diferența de variație medie a celor mai mici pătrate între cele două grupuri comparativ cu includerea a fost semnificativă din punct de vedere statistic și în favoarea grupului cu vosoritidă: 0,28 SDS (95% CI: [0,17; 0,39], p <0, 0001). (32).

**Figura 1** Reprezentarea grafică a vitezei medii anuale de creștere la intervale regulate de 6 luni a celor două grupuri de tratament diferite, începând cu studiul observațional 111-901 pentru a colecta informații despre afecțiune la momentul inițial, continuând cu studiul dublu-orb 111-301 cu durata de 52 de săptămâni, până la primele 52 de săptămâni (săptămâna 104) ale studiului de cercetare extinsă 111-302



Pacienții cu acondroplazie au fost tratați cu vosoritidă în doză de 15 µg/kg/zi într-un studiu deschis de escaladare a dozei (**studiul 111-202**) (33) și într-un studiu de extensie pe termen lung (**Studiul 111-205**) (38). Datele pacienților din studiile observaționale au fost colectate pentru a caracteriza istoricul natural al acondroplaziei. Datele privind înălțimea pacienților cu acondroplazie netratați - ajustate în funcție de vârstă și sex - au fost utilizate ca o variabilă de control istoric pentru a evalua efectul asupra înălțimii după un

tratament cu vosoritidă de până la 5 ani. Creșterea incrementală cumulativă pentru pacienții care au primit vosoritidă față de controlul istoric a fost de 9,08 cm pe parcursul a 5 ani\* (59). În studiul de extensie 111-205, a fost raportată o ameliorare a VCA în toate cohortele care a persistat până la 5 ani, variațiile medii (SD) ale VCA la 48 de luni și la 60 de luni în toate cohortele, comparativ cu valoarea inițială, fiind de 1,65 (1,14) și, respectiv, 1,35 (1,07) cm/an, și semnificative din punct de vedere statistic ( $p < 0,0001$ ) (Figura 5). Menținerea efectului asupra VCA peste 60 de luni cu vosoritide se observă în contextul unei tendințe naturale de scădere a vitezei de creștere de aproximativ 0,2 cm/an la copiii cu acondroplazie din această grupă de vârstă (33).

**Studiul 111-206** este un studiu de fază II care a evaluat siguranța și tolerabilitatea vosoritidei la pacienții cu vârste cuprinse între 0 și 5 ani și efectul vosoritidei asupra modificării față de valoarea inițială a scorurilor Z de înălțime/lungime corporală. Obiectivele secundare includ evaluarea vosoritidei asupra modificării față de valoarea inițială a înălțimii, a VCA și a raportului dintre segmentul corporal superior și cel inferior. Datele intermediare din studiul ACH 111-206 au arătat un efect pozitiv asupra creșterii la 4 pacienți cu vârste cuprinse între  $\geq 2$  și 5 ani tratați cu vosoritidă 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$  timp de 2 ani. Rezultatele au fost prezentate recent (Savarirayan et al, 2022 (34)) și au arătat că vosoritida ( $n=43$ ), comparativ cu placebo ( $n=32$ ), a crescut scorul Z al înălțimii cu 0,30 DS (95% CI 0,07, 0,54) și a crescut VCA cu 0,92 cm/an (95% CI 0,24, 1,59)

În concluzie, putem afirma că medicamentul cu DCI Vosoritidum pe lângă aceste beneficii clinice semnificative, a demonstrat un profil de tolerabilitate și siguranță solid în toate studiile, cu incidență scăzută a reacțiilor adverse grave (RAG) legate de tratament și fără întreruperi ale studiului din cauza reacțiilor adverse (RA). În ciuda faptului că vosoritida a dus la îmbunătățirea înălțimii, nu s-au găsit dovezi privind modificări ale morfologiei osoase sau o progresie accelerată a vârstei osoase în tratamentul cu vosoritida (30, 33, 34).

#### 4. PRECIZARI DETM

Aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare a fost solicitată de către reprezentantul DAPP în România, conform informațiilor furnizate în dosarul Voxzogo.

Solicitantul nu a inclus în dosar niciunul dintre următoarele documente:

- autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;
- evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;
- autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat





pentru indicația depusă;

d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.

## 5. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA

### STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Vosoritida a primit desemnarea de medicament orfan (EU/3/12/1094) în 2013 și a fost autorizat de EMA la 26 august 2021 ca terapie pentru pacienții cu acondroplazie, cu vârsta de 2 ani și peste, ale căror epifize nu sunt încă închise. Diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin teste genetice adecvate (1). La 24 ianuarie 2013, denumirea de orfan (EU/3/12/1094) a fost acordată de către Comisia Europeană firmei Biomarin Europe Ltd, din Regatul Unit, pentru pentru peptida natriuretice umană recombinantă de tip C modificată pentru tratamentul achondroplaziei (35).

În februarie 2019 sponsorizarea a fost transferată către BioMarin International Limited, Irlanda(36).

La momentul desemnării, tulburările din spectrul neuromielitei optice afectau aproximativ 0,42 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană (UE). Acest lucru a fost echivalent cu un total de aproximativ 21.000 de persoane și este sub plafonul pentru desemnarea orfanilor, care este de 5 persoane din 10.000. Aceasta se bazează pe informațiile furnizate de sponsor și pe cunoștințele Comitetului pentru produse medicamentoase orfane (COM).

La momentul desemnării, în UE nu au fost autorizate metode pentru tratamentul achondroplaziei. Pacienților li s-au acordat îngrijire de susținere, precum și intervenții chirurgicale pentru a extindea membrelor, pentru a corectarea compresiei coloanei vertebrale sau pentru a corecta genu varus.

## 6. PUNCTAJ

criteriu de evaluare	Nr. puncte
<i>1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	<b>70</b>





2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:	
a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;	
b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;	
c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;	0
d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>70</b>

## 7. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Vosoritidum și DC Voxzogo** întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în „Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever”.

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de introducere pe piață, prin reprezentantul său din România, și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

Totodată, având în vedere precizarea consemnată în RCP Voxzogo: „Diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin testare genetică corespunzătoare”, ceea ce impune necesitatea efectuării testelor pentru identificarea afecțiunii (ce implică costuri corespunzătoare), emitem recomandarea de susținere parțială/totală de către companie a testelor genetice pentru diagnosticarea acondroplaziei.

## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru medicamentul cu **DCI Vosoritidum și DC Voxzogo** pentru indicația: „tratamentul acondroplaziei la pacienți cu vârsta de cel puțin 2 ani, ale căror epifize nu sunt închise. Diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin testare genetică corespunzătoare”.





### Referințe:

1. **European Medicines Agency.** *Summary of Product Characteristics Voxzogo 0,4 mg, Voxzogo 0,56 mg și Voxzogo 1,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă*, [Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210826154417/anx\\_154417\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210826154417/anx_154417_de.pdf)];
2. **Pauli RM.** *Achondroplasia: a comprehensive clinical review.* Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019;14(1):1. doi: 10.1186/s13023-018-0972-6.
3. **Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R.** *Optimal management of complications associated with achondroplasia.* The application of clinical genetics. 2014;7:117-25.
4. **Shirley ED, Ain MC.** *Achondroplasia: manifestations and treatment.* The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2009;17(4):231-41.
5. **Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mäkitie O, Mohnike K, et al.** *Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort.* Am J Med Genet A. 2018;176(8):1723-34.
6. **Orphanet.** *Achondroplasie.* From: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=15](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=15), Last accessed: march 2023.
7. **Bocciardi R, Ravazzolo R.** *C-type natriuretic peptide and overgrowth.* Endocr Dev. 2009;14:61-6.
8. **Hogler W, Ward LM.** *New developments in the management of achondroplasia.* Wien Med Wochenschr. 2020;170(5-6):104-11
9. **Long F, Ornitz DM.** *Development of the endochondral skeleton.* Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2013;5(1):a008334-a.
10. **Foldynova-Trantirkova S, Wilcox WR, Krejci P.** *Sixteen years and counting: the current understanding of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias.* Human mutation. 2012;33(1):29-41.
11. **Foldynova-Trantirkova S, Wilcox WR, Krejci P.** *Sixteen years and counting: the current understanding of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias.* Hum Mutat. 2012;33(1):29-41.
12. **Mackie EJ, Ahmed YA, Tatarczuch L, Chen KS, Mirams M.** *Endochondral ossification: how cartilage is converted into bone in the developing skeleton* Int J Biochem Cell Biol. 2008;40(1):46-62. doi: 10.1016/j.biocel.2007.06.009. Epub 2007 Jun 29.
13. **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. 1994;78(2):335-42.
14. **Horton WA, Hall JG, Hecht JT.** *Achondroplasia.* Lancet. 2007;370(9582):162-72.
15. **Coi A, Santoro M, Garne E, Pierini A, Addor MC, Alessandri JL, et al.** *Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe.* American journal of medical genetics Part A. 2019;179(9):1791-8.
16. **M. Del Pino, V. Fano, P. Adamo** *Growth velocity and biological variables during puberty in achondroplasia* J Pediatr Endocrinol Metab., 31 (2018), pp. 421-428,
17. **W.A. Horton, J.I. Rotter, D.L. Rimoin, C.I. Scott, J.G. Hall** *Standard growth curves for achondroplasia* J Pediatr., 93 (1978), pp. 435-438, [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(78\)81152-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(78)81152-4)
18. **L. Neumeyer, A. Merker, L. Hagenäs** *Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use* Am J Med Genet Part A., 185A (2021), pp. 401-412,
19. **Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT.** *Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up.* Am J Med Genet A. 2007;143a(21):2502-11.
20. **Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF.** *Mortality in achondroplasia.* American journal of human genetics. 1987;41(3):454-64.
21. **Matsushita T, Wilcox WR, Chan YY, Kawanami A, Bükülmez H, Balmes G, et al.** *FGFR3 promotes synchondrosis closure and fusion of ossification centers through the MAPK pathway.* Hum Mol Genet. 2009;18(2):227-40.
22. **NCT03197766, 111-301, Phase III Clinical Trial** [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03197766>].
23. **NCT03424018, 111-302 extension Phase III clinical trial** [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03424018>].
24. **NCT02055157, 111-202, Phase II, clinical study** [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02055157>].
25. **NCT02724228, 111-205, extension study** [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02724228>].
26. **NCT03583697, 111-206, Phase II Clinical Study** [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03583697>].
27. **NCT03989947, 111-208, Phase II extension** [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03989947>].
28. **NCT01603095, 111-901, Natural History Study** [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01603095>].



29. **NCT04554940, 111-209**, *At-risk Phase II clinical trial* [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04554940>].
30. **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.* *The Lancet.* 2020;396(10252):684-92.
31. **Savarirayan R, Irving M, Maixner W, Thompson D, Offiah AC, Connolly DJ, et al.** *Rationale, design, and methods of a randomized, controlled, open-label clinical trial with open-label extension to investigate the safety of vosoritide in infants, and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery.* *Sci Prog.* 2021;104(1):368504211003782.
32. **Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino C, 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.* *Genetics in Medicine.* 2021.
33. **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.* *N Engl J Med.* 2019;381(1):25-35.
34. **Savarirayan R, WW, Harmatz P., Phillips J., Polgreen L.E., Toft L., Ozono K., Arundel P., Irving M., Bacino C.A., Basel T., Bober M.B., Charrow J. MH, Kotani Y., Saal H.M., Jeha G., Han L., Fischeleva E., Huntsman-Labed A., Day J.** *A Randomized Controlled Trial of Vosoritide in Infants and Toddlers with Achondroplasia.* *Endocrine Society's 2022 Annual Meeting: June 11–14, 2022, Atlanta, GA.* 2022.
35. **European Medicines Agency**, Commission Implementing Decision/ 24.1.2013 C(2013)483 (final) privind desemnarea produsului "Peptid natriuretic uman de tip C uman recombinant modificat" ca produs medicamentos orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130124125248/dec\\_125248\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130124125248/dec_125248_ro.pdf), accesat feb. 2023;
36. **European Medicines Agency**, Commission Implementing Decision/ 12.2.2019 C(2019)1348 (final) privind transferul desemnării "Peptidului natriuretic uman de tip C recombinant modificat" ca produs medicamentos orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului, [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190212143697/dec\\_143697\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190212143697/dec_143697_ro.pdf), accesat febr. 2023;
37. **European Medicines Agency.** *Voxzogo: EPAR- Public Assessment Report.* 2021.

Raport finalizat la data de: 23.02.2023

**Coordonator DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**

