



Terapia con vosoritida en niños con acondroplasia de 3 a 59 meses: un ensayo de fase 2 multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo

Ravi Savarirayan, William R Wilcox, Paul Harmatz, John Phillips III, Lynda E Polgreen, Louse Tofts, Keiichi Ozono, Paul Arundel, Melita Irving, Carlos A Bacino, Donald Basel, Michael B Bober, Joel Charrow, Hiroshi Mochizuki, Yumiko Kotani, Howard M Saal, Clare Army, George Jeha, Yulan Qi, Lynn Han, Elena Fischeleva, Alice Huntsman-Labed, Jonathan Day

Lancet Child Adolesc Health
2024;8:40-50

Publicado Online
17 de noviembre de 2023
[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(23\)00265-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(23)00265-1)
Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital, and University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia
(Prof R Savarirayan MD); Department of Human Genetics, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, EE.UU. (Prof W R Wilcox MD); UGSF Benioff Children's Hospital Oakland, Oakland, CA, EE.UU. (Prof Paul Harmatz MD); Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, EE.UU. (J Phillips III MD); Lundquist Institute for Biomedical Innovation at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA, EE.UU. (LE Polgreen MD); Kids Rehab, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, NSW, Australia (L Tofts MBBS); Osaka University Hospital, Osaka, Japón (Prof K Ozono MD); Sheffield Children's NHS Foundation Trust, Sheffield Children's Hospital, Sheffield, R. Unido (P Arundel MBBS); Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Evelina Children's Hospital, Londres, R. Unido (M Irving MD); Baylor College of Medicine, Houston, TX, EE.UU. (Prof C A Bacino MD); Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, EE.UU. (D Basel MBChB); Nemours/Alfred I du Pont Hospital for Children, Wilmington, DE, EE.UU. (Prof M B Bober MD); Ann and Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL, EE.UU. (Prof J Charrow MD); Saitama Children's Hospital, Saitama, Japón (H Mochizuki MD); Tokushima University Hospital, Tokushima, Japón (Y Kotani MD); Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati, College of Medicine, Cincinnati, OH, EE.UU. (H M Saal MD); BioMarin Pharmaceutical, Novato, CA, EE.UU. (C Army BSc, G Jeha MD, Y Qi PhD, L Han PhD); BioMarin (UK), Londres, R. Unido (E Fischeleva MD, A Huntsman-Labed PhD, J Day MBBS)

Correspondence to
Prof Ravi Savarirayan, Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital, University of Melbourne, Parkville, VIC 3054, Australia
ravi.savarirayan@vcgs.org.au

Véase el apéndice Online

Resumen

Antecedentes: Vosoritida es un análogo del péptido natriurético tipo C recombinante que aumenta la velocidad de crecimiento anualizada en niños con acondroplasia de 5 a 18 años de edad. Nuestro objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia de vosoritida en lactantes y niños menores de 5 años.

Métodos: Este ensayo de fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo se realizó en 16 hospitales de Australia, Japón, el Reino Unido y EE. UU. Se inscribieron niños menores de 60 meses con un diagnóstico clínico confirmado de acondroplasia mediante pruebas genéticas y que habían completado un estudio de crecimiento inicial o un período de observación, en una de tres cohortes secuenciales según la edad en el momento de la selección: 24 a 59 meses (cohorte 1); 6-23 meses (cohorte 2); y 0-5 meses (cohorte 3). Cada cohorte incluyó centinelas que recibieron vosoritida para determinar la dosis diaria adecuada del medicamento, y el resto fue aleatorizado (1:1) dentro de cada estrato de edad (excepto en Japón, donde los participantes fueron asignados al azar dentro de cada cohorte) para recibir inyecciones subcutáneas diarias de vosoritida (30,0 µg/kg para lactantes de 0 a 23 meses; 15,0 µg/kg para niños de 24 a 59 meses) o placebo durante 52 semanas. Los participantes, los cuidadores, los investigadores y el patrocinador estaban cegados a la asignación del tratamiento. El primer resultado primario fue la seguridad y la tolerabilidad, evaluadas en todos los participantes que recibieron al menos una dosis del estudio. El segundo resultado primario fue el cambio en la puntuación Z de la altura a las 52 semanas desde el inicio, analizado en todos los participantes asignados al azar. Este ensayo está registrado en EudraCT, 2016-003826-18, y ClinicalTrials.gov, NCT03583697.

Resultados: Entre el 13 de mayo de 2018 y el 1 de marzo de 2021, se reclutaron 75 participantes (37 [49%] mujeres). 11 fueron asignados como centinelas, mientras que 32 fueron asignados al azar para recibir vosoritida y 32 placebo. Dos participantes interrumpieron el tratamiento y el estudio: uno en el grupo de vosoritida (muerte) y otro en el grupo de placebo (retirada). Se produjeron eventos adversos en los 75 (100%) participantes (tasa anual de 204,5 eventos adversos por paciente en el grupo de vosoritida y 73,6 por paciente en el grupo de placebo), la mayoría de los cuales fueron reacciones transitorias en el lugar de la inyección y eritema en el lugar de la inyección. Se produjeron eventos adversos serios en tres (7%) participantes del grupo de vosoritida (disminución de la saturación de oxígeno, bronquiolitis por virus sincitial respiratorio y síndrome de muerte súbita del lactante y neumonía) y en seis (19%) participantes del grupo de placebo (epilepsia de *petit mal*, autismo, gastroenteritis, vómitos e infección por el virus parainfluenza, dificultad respiratoria y fractura de cráneo y otitis media). La diferencia de medias de mínimos cuadrados para el cambio desde el inicio en la puntuación Z de altura entre los grupos de vosoritida y placebo fue de 0,25 (IC del 95%: -0,02 a 0,53).

Interpretación: Los niños con acondroplasia de 3 a 59 meses que recibieron vosoritida durante 52 semanas tuvieron un perfil de eventos adversos leves y una ganancia en el cambio en la puntuación Z de la altura desde el inicio.

Financiamiento: BioMarin Pharmaceutical.

Copyright © 2024 Elsevier Ltd. Todos los derechos reservados

Introducción

La acondroplasia es el trastorno hereditario más frecuente del esqueleto y causa una estatura baja desproporcionada. A nivel mundial, se estima que más de 360.000 personas sufren de acondroplasia, la que presenta un potencial para complicaciones médicas, limitaciones de tipo funcional y desafíos psicosociales.¹ El manejo de la acondroplasia está evolucionando desde el tratamiento puramente sintomático de las complicaciones médicas hasta la identificación de fármacos que mejoran el crecimiento esquelético anormal que sustenta casi toda la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. La acondroplasia está causada por una mutación de

ganancia de función en el gen que codifica el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), que da lugar a una osificación endocondral alterada. Se ha administrado hormona del crecimiento humano a niños con acondroplasia, sin un efecto significativo o duradero sobre el crecimiento.² Vosoritida, un análogo del péptido natriurético tipo C recombinante y el primer fármaco que aborda el defecto molecular subyacente de la acondroplasia, fue aprobado para niños con acondroplasia en 2021 por la Agencia Europea de Medicamentos y la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. basándose principalmente en estudios en niños de 5 años y mayores que respaldaron su perfil de seguridad y

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio

Realizamos búsquedas en PubMed el 5 de septiembre de 2023 para investigaciones originales y revisiones publicadas en inglés desde el 1 de enero de 2000, usando los siguientes términos de búsqueda: “acondroplasia”, “péptido natriurético C”, “hormona de crecimiento”, “FGFR3”, “manejo” y “tratamiento”. El desarrollo de posibles nuevas terapias para niños con acondroplasia ha sido un área de interés en la última década. Vosoritida fue el primer análogo del péptido natriurético tipo C aprobado para niños con acondroplasia: de 5 años o más en los EE. UU.; 2 años o más en Australia, Brasil y Europa; y desde su nacimiento en Japón, hasta el cierre de epífisis. TransCon CNP, un producto natriurético tipo C con una vida media más larga que la vosoritida y diseñado para administración semanal mediante inyección subcutánea, se encuentra en desarrollo clínico para niños con acondroplasia. Otras terapias que abordan la patogénesis subyacente de la acondroplasia en modelos de ratón, y que están en desarrollo clínico, incluyen infigratinib (inhibidor selectivo del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos de tirosina quinasa oral [FGF]), RMB-007 (aptámero FGF2) y meclozina (bloqueador del receptor 1 de histamina que inhibe la vía de la quinasa regulada por señal extracelular FGFR3). Los ensayos clínicos de fase 2 de una molécula de FGFR3 soluble usada como trampa de ligando (recifercept) se suspendieron por inutilidad. En el momento de esta búsqueda, no hay datos de seguridad o eficacia revisados por

pares para TransCon CNP, infigratinib, RMB-007 o meclozina que respalden su uso en niños con acondroplasia.

Valor añadido de este estudio

Hasta donde sabemos, este es el primer ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el equilibrio entre los daños y beneficios de la administración subcutánea diaria del tratamiento con vosoritida en niños con acondroplasia de 3 a 59 meses. La edad a la que se puede iniciar el tratamiento con vosoritida en niños con acondroplasia varía internacionalmente. Los datos de este estudio han informado recientemente sobre las decisiones de las autoridades sanitarias de ampliar este uso desde el nacimiento en EE. UU. y a partir de los 4 meses en Europa.

Implicaciones de toda la evidencia disponible

Informamos los daños y beneficios del tratamiento con vosoritida que son consistentes con los hallazgos del estudio de fase 2, abierto, de búsqueda de dosis y del ensayo de fase 3, aleatorizado y controlado con placebo en niños de 5 años o más. Se realizará un seguimiento de los niños inscritos en estos estudios hasta que alcancen la altura adulta final para evaluar la durabilidad de la respuesta. Hasta donde sabemos, este estudio proporciona la primera evidencia de una terapia de precisión para bebés y niños pequeños con acondroplasia. Servirá como punto de referencia con el que se podrán comparar otras terapias de precisión emergentes para la acondroplasia.

eficacia, según lo evaluado por el aumento de la velocidad de crecimiento anualizada.^{3,4} Se desconoce la seguridad y eficacia del tratamiento con vosoritida en niños más pequeños con acondroplasia.

Los distintos patrones de crecimiento lineal son impulsados por diferencias en la velocidad de crecimiento entre niños con acondroplasia y aquellos de estatura promedio. Las diferencias en la velocidad de crecimiento son particularmente evidentes durante la infancia. La velocidad de crecimiento en niños con acondroplasia menores de 2 años se caracteriza por una amplia variabilidad y una rápida disminución, especialmente durante los primeros 6 meses. El déficit de altura (medido por la disminución de la puntuación Z de altura en referencia a niños con estatura promedio) se acumula rápidamente hasta los 2 años, con una disminución más gradual entre los 2 y los 5 años.⁵ En niños con acondroplasia de 2 a 10 años, la mediana de la velocidad de crecimiento anual es de 4 a 5 cm, en comparación con 5 a 7 cm en niños con estatura promedio.⁵ El estirón de crecimiento puberal durante la adolescencia está ausente en los niños con acondroplasia, y el crecimiento continúa a un ritmo preadolescente que disminuye gradualmente hasta alcanzar la altura final.⁵

Al nacer, los niños con acondroplasia tienen anomalías en la base del cráneo y los límites del foramen magnum debido a una osificación endocondral defectuosa, que da lugar a estenosis del foramen magnum y compresión de las estructuras neurales y vasculares vitales que pasan a través de esta región. Se ha implicado a esta estenosis como la principal causa subyacente de un mayor riesgo de muerte súbita en niños menores de 5 años con acondroplasia.^{6,7}

El objetivo de este estudio fue evaluar el equilibrio de los daños y beneficios de vosoritida en niños con acondroplasia genéticamente confirmada de entre 3 y 59 meses.

Métodos

Diseño del estudio y participantes.

Este fue un ensayo de fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. En 16 hospitales (nueve en EE. UU., tres en Japón, dos en Australia y dos en el Reino Unido), se seleccionaron niños de 3 a 59 meses de edad con un diagnóstico clínico de acondroplasia genéticamente confirmado y una velocidad de crecimiento anualizada al inicio, para los cuales se obtuvo una historia clínica detallada y se completó un examen físico para recolectar datos sobre signos vitales, parámetros de crecimiento, resultados de laboratorio clínico, calidad de vida relacionada con la salud y tratamientos concomitantes. Los criterios de exclusión incluyeron otras afecciones de baja estatura, trastornos endocrinos coexistentes, función cardíaca o ritmo anormales, evidencia de compresión de la médula espinal cervico-medular, peso corporal inferior a 5,0 kg, cirugía de alargamiento de extremidades pasada o planificada y fracturas de huesos largos durante los 6 meses antes de la inscripción. Los criterios de elegibilidad completos se proporcionan en el apéndice (págs. 12-14).

Los participantes elegibles se inscribieron en una de tres cohortes secuenciales según la edad al momento de la selección: 24 a 59 meses (cohorte 1), 6 a 23 meses (cohorte 2) y 0 a 5 meses (cohorte 3; apéndice pág. 55). Al menos tres participantes en cada cohorte fueron asignados directamente como centinelas y recibieron vosoritida. Los análisis anteriores de datos farmacocinéticos de la fase 1 en adultos sanos de 18 años o más (NCT01590446) y de fase 2 en niños con acondroplasia de 5 a 12 años (NCT03583697) habían indicado que el peso corporal tenía un efecto no lineal sobre el aclaramiento de vosoritida, lo que resultaba en la misma dosis basada en el peso que produce una exposición más baja (concentración máxima del fármaco y

área bajo la curva) en niños con acondroplasia que en adultos sanos. Los centinelas proporcionaron datos farmacocinéticos de vosoritida que fueron evaluados por un comité de seguimiento de datos independiente para determinar la dosis diaria de vosoritida a usar para los participantes restantes asignados al azar (apéndice, págs. 7, 23, 24). Una vez finalizado el estudio, los participantes de todos los grupos fueron elegibles para recibir vosoritida en un estudio de extensión abierto en curso (NCT03989947) para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento a largo plazo.

Este ensayo se realizó conforme a la Declaración de Helsinki. El protocolo del estudio (apéndice, págs. 176-311) fue aprobado por las juntas de ética relevantes de cada centro. Los representantes legalmente autorizados de los participantes proporcionaron consentimiento informado por escrito y datos de sexo. Los investigadores y participantes podrían suspender o interrumpir la administración de vosoritida en cualquier momento.

Aleatorización y enmascaramiento

Una vez que se evaluaron los datos centinela, los participantes restantes fueron asignados al azar (1:1) para recibir vosoritida o un placebo idéntico. La aleatorización se realizó por estratos de edad (≥ 24 a < 36 meses y ≥ 36 a < 60 meses en la cohorte 1; 6 a < 15 meses y ≥ 15 a < 24 meses en la cohorte 2; sin estratificación por edad en la cohorte 3) usando un sistema interactivo y automatizado de respuesta de voz o respuesta web de SUVODA (Conshohocken, PA, EE. UU.). La lista de aleatorización se creó con FlexRandomizer (Cytel, Waltham, MA, EE. UU.), con un tamaño de bloque de cuatro aplicado dentro de cada estrato de edad. Para cumplir con los requisitos de registro en Japón, los participantes fueron asignados aleatoriamente por separado (entre los participantes japoneses y no dentro de la cohorte global del ensayo) para garantizar que alrededor de la mitad de los participantes japoneses fueran asignados al tratamiento. La aleatorización japonesa se realizó dentro de cada cohorte pero no dentro de la estratificación por edad debido al pequeño número de participantes.

Un proveedor externo independiente desarrolló el programa de aleatorización de modo que tanto el personal de BioMarin (Londres, Reino Unido y Novato, CA, EE. UU.) como el personal del centro del ensayo estuvieran cegados respecto de las asignaciones de tratamiento. Los participantes, los investigadores, los cuidadores que administraban las inyecciones y los evaluadores que analizaban los datos de los resultados también estaban cegados a la asignación del tratamiento. También se utilizó un plan de enmascaramiento para garantizar que el personal del estudio no pudiera ser desenmascarado por ciertos datos posteriores al inicio, como parámetros farmacocinéticos y de laboratorio específicos. La lista de aleatorización fue recibida por el grupo de ciencia de datos de BioMarin después del cierre final de la base de datos.

Procedimientos

Durante 52 semanas, los participantes recibieron vosoritida o placebo, según la aleatorización al tratamiento, por inyección subcutánea diaria. Inicialmente, el personal del centro administró vosoritida o placebo (con rotación de centro) en la clínica. Una vez que los participantes toleraron la vosoritida o el placebo y se cumplieron los criterios especificados (apéndice pág. 69), el tratamiento fue administrado en el hogar por cuidadores autorizados que estaban capacitados en el

almacenamiento, la reconstitución y la administración de vosoritida, así como en la notificación de eventos adversos y la vigilancia para detectar signos de hipotensión.

Los participantes debían asistir al centro del estudio para las visitas programadas los días 1, 2, 3 y 8, en las semanas 3, 6 y 20, y en los meses 3, 6, 9 y 12 después del inicio del tratamiento. En cada visita se completaron evaluaciones clínicas médicas completas, evaluación de signos vitales y mediciones antropométricas. La presión arterial y la frecuencia del pulso se controlaron con frecuencia durante las visitas iniciales del estudio, durante 2 h después de cada dosis durante los primeros 3 días de tratamiento y durante 1 h en las visitas posteriores. Se recogieron muestras para evaluación de inmunogenicidad sérica antes de la dosis el día 1 y en las semanas 3, 13, 26 y 52. Las evaluaciones de los estudios se describen en su totalidad en elapéndice (págs. 16-17).

Se usó un sistema electrónico de captura de datos (EDCS; Medidata Rave New York City, NY, EE. UU.) para recopilar datos del estudio en cada centro. El personal del centro ingresó los datos en el EDCS, el asociado de investigación clínica responsable de cada centro verificó los datos fuente y todos los datos se revisaron y limpiaron mediante una combinación de verificaciones de edición electrónica, verificaciones manuales y revisión de listas de datos. Los eventos adversos serios se conciliaron con la base de datos de seguridad Argus. Las afecciones médicas y los medicamentos se codificaron con Medidata Coder utilizando el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (versión 24.1) y los diccionarios WHO Drug Global B3 (para estudios que comenzaron después del 1 de marzo de 2021) y se clasificaron según la gravedad usando los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer. (versión 4.03). Los datos de los proveedores externos se sometieron a procedimientos de conciliación formales al recibirlos, y todos los datos almacenados en el EDCS fueron aprobados mediante firma electrónica por el investigador principal de cada centro. Tanto el financiador como un comité de seguimiento de datos externo e independiente revisaron periódicamente todos los datos farmacocinéticos y de seguridad.

Resultados

Este ensayo tuvo dos resultados coprimarios, el primero de los cuales fue la seguridad y tolerabilidad de una dosis subcutánea de vosoritida una vez al día en niños con acondroplasia de 3 a 59 meses. La seguridad se evaluó mediante la incidencia de eventos adversos, eventos adversos serios, resultados de pruebas de laboratorio, signos vitales, resultados del examen físico, resultados de electrocardiograma y ecocardiograma, evaluación clínica de la cadera y respuestas de inmunogenicidad anti-vosoritida. Las evaluaciones por imágenes proporcionaron mediciones de la columna y los huesos largos de las piernas, junto con datos sobre la placa de crecimiento, la densidad mineral ósea y la edad ósea (apéndice pág. 8). El segundo resultado coprimario fue el cambio en la puntuación Z de altura entre el inicio y la semana 52.

Los resultados secundarios de eficacia fueron el cambio, desde el inicio hasta la semana 52, en la altura de pie o la longitud corporal, la velocidad de crecimiento anualizada y la proporción de segmentos corporales superiores a inferiores. También comparamos los efectos de vosoritida sobre la apnea del sueño mediante polisomnografía (apéndice pág. 7), la morfología del cráneo y el cerebro mediante resonancia magnética (apéndice pág. 8), la farmacocinética y la inmunogenicidad de vosoritida,

el cambio desde el inicio en los marcadores del metabolismo óseo, que incluyen el marcador de colágeno tipo X en suero (un biomarcador de osificación endocondral⁸), cambio desde el inicio en las proporciones corporales de las extremidades y la calidad y edad de los huesos. Usamos el Cuestionario de calidad de vida en la infancia temprana (ITQoL), la Medida de Independencia Funcional en niños II (WeeFIM II, versión 6.4) y las Escalas Bayley de Desarrollo Infantil (Tercera edición; BSID-III) para evaluar los cambios en la calidad de vida relacionada con la salud e independencia funcional.

Análisis estadístico

No se realizaron cálculos formales del tamaño de la muestra para la potencia del estudio porque no hubo pruebas de confirmación. El plan de análisis estadístico se redactó antes de bloquear la base de datos y, por tanto, antes de desenmascarar el estudio.

La población de seguridad incluyó a todos los participantes que recibieron al menos una dosis de vosoritida o placebo durante el estudio. Se preespecificaron dos poblaciones de análisis en el plan de análisis estadístico para evaluar la eficacia: todos los participantes tratados y todos los participantes asignados al azar. Los resultados de eficacia se resumen

únicamente por asignación de tratamiento en participantes asignados al azar y por cohorte. No se informan los resultados para toda la población tratada. Los resultados de seguridad se resumen para la población general según la asignación de tratamiento.

Para el resultado de eficacia primaria y los resultados de eficacia secundarios, usamos modelos ANCOVA para determinar la diferencia media de mínimos cuadrados para el cambio desde el inicio entre vosoritida menos placebo. Los modelos incluyeron las siguientes covariables: edad al inicio, sexo, estratos de aleatorización, velocidad de crecimiento anualizada y valores iniciales para los resultados del estudio. Todos los análisis son descriptivos, sin control del error tipo I. Se produjeron modelos ANCOVA para la población de análisis de eficacia primaria y por cohorte. Los datos faltantes en la semana 52 se imputaron a los modelos aplicando interpolación lineal o imputación múltiple usando datos de placebo de participantes de la misma cohorte. Hicimos análisis de sensibilidad para evaluar el efecto de los datos faltantes, incluyendo solo a los participantes con una evaluación de la altura dentro de la ventana de análisis en la semana 52.

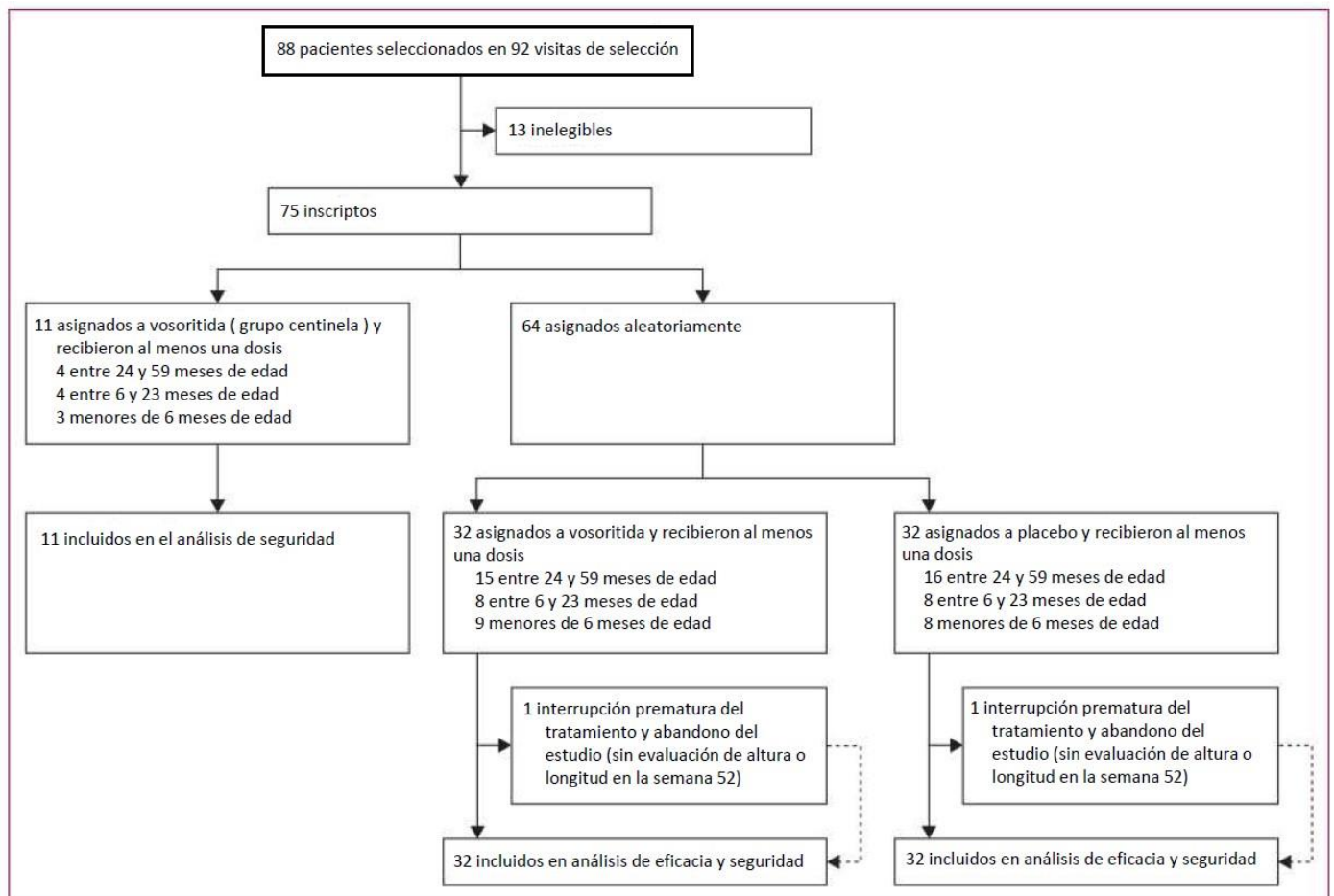


Figura 1: Perfil total

Los participantes inscriptos habían completado al menos 3 meses (para aquellos de <6 meses) o al menos 6 meses (para aquellos de 6 a 59 meses) de un estudio observacional de crecimiento previo a la aleatorización (el presente estudio o NCT01603095) para establecer la velocidad de crecimiento anualizada de referencia

Para la puntuación Z de altura, las mediciones de altura se convirtieron a una puntuación estandarizada por edad y por sexo con referencia a la altura para niños de estatura promedio en las tablas de altura de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU.⁸ Hicimos un análisis estadístico post hoc para evaluar el aumento de altura porcentual (cambio en la media de mínimos cuadrados desde el inicio) para los participantes del estudio *versus* la estatura promedio de niños de la misma edad y sexo, según los datos de altura del percentil 50 de las tablas de altura.⁸ Los datos se imputaron para los dos participantes con datos faltantes en la semana 52 sólo para estos análisis basados en modelos. Se usó SAS (versión 9.4) para todos los análisis. El ensayo se registró en EudraCT, 2016-003826-18, y ClinicalTrials.gov, NCT03583697.

Papel de la fuente de financiación

Existían acuerdos de confidencialidad entre el financiador y los investigadores. El financiador diseñó el estudio con el aporte de los investigadores del ensayo, proporcionó a los centros del estudio vosoritida y un placebo equivalente, y analizó de manera centralizada los datos recopilados en los centros del ensayo. El financiador pagó a un redactor médico para que ayudara con la preparación del manuscrito. El financiador no tuvo ningún papel en la recopilación de datos.

Resultados

Los participantes fueron reclutados para el ensayo entre el 13 de mayo de 2018 y el 1 de marzo de 2021. De 88 bebés y niños evaluados para determinar su elegibilidad (figura 1), 13 fueron inelegibles (apéndice, págs. 18 y 19). De los 75 participantes elegibles (37 [49 %] mujeres; edades de 4,4-59,8 meses el día 1

de tratamiento), 11 fueron asignados como centinelas para recibir vosoritida, 32 fueron asignados aleatoriamente para recibir vosoritida y 32 fueron asignados aleatoriamente asignados para recibir placebo. Como resultado de un error administrativo, un niño que cumplió con todos los criterios de elegibilidad fue inscrito antes de que el estudio fuera registrado en EudraCT.

Vosoritida se absorbió rápidamente en participantes con acondroplasia de 3 a 59 meses de edad, con valores medios de tiempo máximo que oscilaron entre 5,0 min (RIC 5,0-9,5) y 15,5 min (15,0-16,0) después de la inyección subcutánea. Vosoritida se eliminó rápidamente del plasma, con una vida media que osciló entre 19,2 min y 41,1 min en promedio. Los participantes centinela de la cohorte 1 recibieron una dosis diaria de 15,0 µg/kg y mantuvieron una exposición que estaba dentro de la exposición caracterizada en el estudio de fase 2 en niños con acondroplasia de 5 a 12 años, lo que indica que la dosis diaria de 15,0 µg/kg fue adecuada para el resto de la cohorte. Por lo tanto, todos los participantes de la cohorte 1 recibieron una dosis diaria de 15,0 µg/kg. Los participantes centinela de la cohorte 2 recibieron inicialmente 15,0 µg/kg por día de vosoritida, pero la exposición media fue menor que la caracterizada en los estudios de fase 2 con la dosis de 15,0 µg/kg por día. Por lo tanto, la dosis diaria se ajustó a 30,0 µg/kg tanto para los centinelas como para los participantes aleatorizados en esta cohorte mientras fueron menores de 2 años. Posteriormente, tanto los centinelas como los participantes asignados al azar en la cohorte 3 también recibieron 30,0 µg/kg por día de vosoritida, lo que dio lugar a exposiciones dentro del mismo intervalo observado en los estudios de fase 2. Los participantes de las cohortes 2 y 3 recibieron 30,0 µg/kg mientras fueron menores de 2 años. La

	Población total		Cohorte 1 (edad 24-59 meses)		Cohorte 2 (edad 6- 23 meses)		Cohorte 3 (edad < 6 meses)	
	Vosoritida (n=32)	Placebo (n=32)	Vosoritida (n=15)	Placebo (n=16)	Vosoritida (n=8)	Placebo (n=8)	Vosoritida (n=9)	Placebo (n=8)
Edad al día 1*, meses	24-39 (16-83)	27-82 (19-25)	39-62 (10-11)	44-33 (11-54)	17-00 (5-79)	16-87 (6-21)	5-56 (0-44)	5-76 (0-59)
Sexo								
Masculino	17 (53%)	13 (41%)	7 (47%)	7 (44%)	5 (63%)	5 (63%)	5 (56%)	1 (13%)
Femenino	15 (47%)	19 (59%)	8 (53%)	9 (56%)	3 (38%)	3 (38%)	4 (44%)	7 (88%)
Raza								
Blanca	21 (66%)	25 (78%)	8 (53%)	13 (81%)	6 (75%)	6 (75%)	7 (78%)	6 (75%)
Asiática	10 (31%)	6 (19%)	6 (40%)	3 (19%)	2 (25%)	1 (13%)	2 (22%)	2 (25%)
Japonesa	4 (13%)	4 (13%)	2 (13%)	3 (19%)	1 (13%)	1 (13%)	1 (11%)	0
Otra	6 (19%)	2 (6%)	4 (27%)	0	1 (13%)	0	0	0
Múltiple	1 (3%)	0	1 (7%)	0	0	0	0	0
Hawaiano nativo u otro isleño del pacífico	0	1 (3%)	0	0	0	1 (13%)	0	0
Etnia hispanica o latina	3 (9%)	3 (9%)	1 (7%)	1 (6%)	0	0	2 (22%)	2 (25%)
Puntuación Z de altura†	-3.79 (0.97)	-4.28 (1.48)	-4.27 (0.81)	-5.13 (1.15)	-3.39 (0.84)	-4.21 (1.24)	-3.34 (1.02)	-2.65 (0.79)
Velocidad de crecimiento anualizada, cm por año	11.06 (7.57)	9.60 (7.74)	4.74 (1.68)	4.20 (1.78)	11.51 (4.66)	10.55 (4.78)	21.19 (2.80)	19.45 (7.55)
Relación entre segmentos superior e inferior	2.60 (0.41)	2.52 (0.36)	2.35 (0.17)	2.25 (0.19)	2.65 (0.30)	2.68 (0.33)	2.99 (0.47)	2.87 (0.21)

Los datos son medias (DE) o n (%). Los porcentajes están dados como enteros y pueden no sumar 100 como resultado del redondeo. *Día 1 de tratamiento. † Las puntuaciones Z se derivaron usando datos de referencia específicos de edad y de sexo (medias y DE) para niños de estatura promedio según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE. UU.⁸ Para la altura usada para el cálculo de IMC, en participantes menores de 24 meses, la longitud corporal tuvo prioridad antes que la altura de pie. En participantes menores de 24 meses al inicio del estudio y de 24 meses o mayores a la semana 52, tuvo prioridad la longitud corporal. Las puntuaciones Z de IMC se derivaron solo para los participantes de 24 meses o mayores.

Tabla 1: Características al inicio del estudio y parámetros de crecimiento de la población asignada aleatoriamente

	Asignados aleatoriamente a placebo (n=32; exposición total al tratamiento 32-03 años persona)		Asignados aleatoriamente a vosoritida (n=32; exposición total al tratamiento 31-63 años persona)		Participantes centinela que recibieron vosoritida (n=11; exposición total al tratamiento 11-10 años persona)		Todos con vosoritida (n=43; exposición total al tratamiento 42-73 años persona)	
	Frecuencia*	Tasa de eventos†	Frecuencia*	Tasa de eventos†	Frecuencia*	Tasa de eventos†	Frecuencia*	Tasa de eventos†
Participantes con cualquier evento adverso serio	6 (19%)	8 (0.2)	3 (9%)	4 (0.1)	0	0	3 (7%)	4 (0.1)
Participantes con cualquier evento adverso	32 (100%)	2357 (73.6)	32 (100%)	6564 (207.5)	11 (100%)	2173 (195.8)	43 (100%)	8737 (204.5)
Reacción en lugar de inyección	13 (41%)	154 (4.8)	26 (81%)	2304 (72.8)	8 (73%)	753 (67.9)	34 (79%)	3057 (71.5)
Eritema en lugar de inyección	13 (41%)	1738 (54.3)	25 (78%)	3849 (121.7)	8 (73%)	1251 (112.7)	33 (77%)	5100 (119.4)
Fiebre	19 (59%)	37 (1.2)	14 (44%)	35 (1.1)	2 (18%)	2 (0.2)	16 (37%)	37 (0.9)
Vómitos	17 (53%)	47 (1.5)	5 (16%)	8 (0.3)	6 (55%)	14 (1.3)	11 (26%)	22 (0.5)
Infección de vías aéreas superiores	11 (34%)	30 (0.9)	12 (38%)	28 (0.9)	4 (36%)	7 (0.6)	16 (37%)	35 (0.8)
Dentición	10 (31%)	19 (0.6)	8 (25%)	21 (0.7)	4 (36%)	11 (1.0)	12 (28%)	32 (0.7)
Nasofaringitis	9 (28%)	15 (0.5)	7 (22%)	12 (0.4)	5 (45%)	9 (0.8)	12 (28%)	21 (0.5)
Diarrea	7 (22%)	15 (0.5)	7 (22%)	13 (0.4)	1 (9%)	1 (0.1)	8 (19%)	14 (0.3)
Infección de oídos	6 (19%)	13 (0.4)	5 (16%)	6 (0.2)	3 (27%)	7 (0.6)	8 (19%)	13 (0.3)
Rinorrea	6 (19%)	11 (0.3)	6 (19%)	10 (0.3)	2 (18%)	3 (0.3)	8 (19%)	13 (0.3)
Conjuntivitis	6 (19%)	8 (0.2)	6 (19%)	7 (0.2)	0	0	6 (14%)	7 (0.2)
Congestión nasal	6 (19%)	8 (0.2)	5 (16%)	9 (0.3)	1 (9%)	1 (0.1)	6 (14%)	10 (0.2)
Otitis media	6 (19%)	14 (0.4)	4 (13%)	7 (0.2)	2 (18%)	2 (0.2)	6 (14%)	9 (0.2)
Infección viral	4 (13%)	8 (0.2)	5 (16%)	19 (0.6)	3 (27%)	9 (0.8)	8 (19%)	28 (0.7)
Tos	7 (22%)	9 (0.3)	3 (9%)	4 (0.1)	1 (9%)	1 (0.1)	4 (9%)	5 (0.1)
Moretón en el lugar de inyección	6 (19%)	39 (1.2)	4 (13%)	16 (0.5)	1 (9%)	10 (0.9)	5 (12%)	26 (0.6)
Erupción cutánea	4 (13%)	4 (0.1)	4 (13%)	7 (0.2)	3 (27%)	3 (0.3)	7 (16%)	10 (0.2)
Caída	3 (9%)	5 (0.2)	3 (9%)	3 (0.1)	4 (36%)	6 (0.5)	7 (16%)	9 (0.2)
Hinchazón en el lugar de inyección	2 (6%)	3 (0.1)	7 (22%)	30 (0.9)	1 (9%)	6 (0.5)	8 (19%)	36 (0.8)
Picadura de artrópodo	2 (6%)	2 (0.1)	6 (19%)	6 (0.2)	0	0	6 (14%)	6 (0.1)
Dolor de oídos	4 (12.5%)	6 (0.2)	2 (6%)	3 (0.1)	2 (18%)	2 (0.2)	4 (9%)	5 (0.1)
Gastroenteritis	5 (16%)	5 (0.2)	2 (6%)	6 (0.2)	1 (9%)	3 (0.3)	3 (7%)	9 (0.2)

Se incluyeron los eventos adversos que aparecieron o empeoraron después del inicio del fármaco en estudio y hasta 30 días después de la interrupción del mismo. Los eventos adversos se codificaron según el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (versión 24.1) y se graduaron por gravedad usando los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (versión 4.03). * Los porcentajes se calcularon usando el número total de participantes en la población de seguridad de cada columna como denominador. Los participantes con más de un evento adverso del mismo término preferido se contabilizaron solo una vez para ese término preferido. †Las tasas de eventos ajustadas por exposición se calcularon dividiendo el número total de eventos por la exposición total al tratamiento hasta la última dosis. Las ocurrencias múltiples de un evento adverso con el mismo término preferido se contabilizaron para cada ocurrencia para ese término preferido.

Tabla 2: Incidencia y tasas de eventos ajustadas por exposición de eventos adversos emergentes del tratamiento por término preferido (>10% de incidencia general) en la población de seguridad

dosis diaria para la cohorte 2 se ajustó a 15,0 µg/kg durante la visita inmediatamente anterior al segundo cumpleaños del participante. Después de establecer la dosis centinela, todos los participantes aleatorizados también se sometieron a una evaluación farmacocinética con los datos analizados después de completar el estudio (apéndice, págs. 23, 24).

Los 75 participantes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio se incluyeron en la población de seguridad. En el análisis primario de eficacia se incluyeron 64 participantes aleatorizados. Las características al inicio y los parámetros de crecimiento fueron en general representativos de la población pediátrica con acondroplasia, pero algunas características de crecimiento variaron entre los grupos de tratamiento (tabla 1). 46 (619%) participantes eran blancos y 16 (21%) eran asiáticos. Dos participantes interrumpieron el tratamiento y abandonaron el estudio: uno en el grupo de vosoritida en la cohorte 3 (debido a una muerte inicialmente notificada como muerte súbita del lactante, pero luego se aclaró

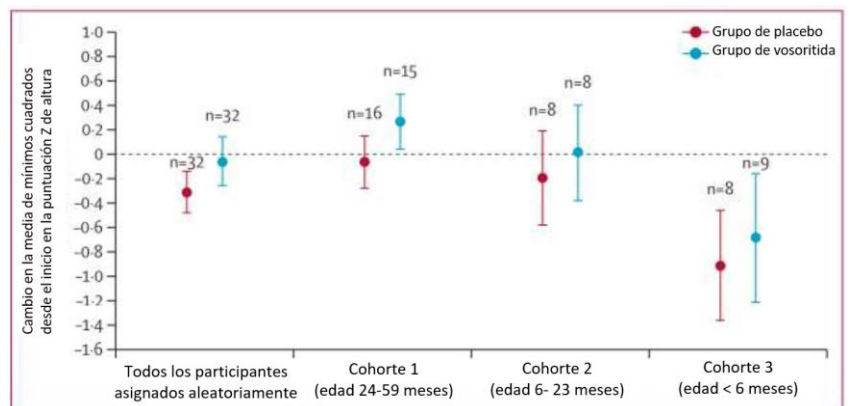


Figura 2: Cambio en la media de mínimos cuadrados (IC del 95%) desde el inicio para la puntuación Z de altura a la semana 52 en la población asignada aleatoriamente. Se muestran los cambios en la media de mínimos cuadrados en la puntuación Z para altura desde el inicio hasta la semana 52 para las cohortes 1,2 y 3. Para los participantes menores de 24 meses al inicio, la longitud corporal tuvo prioridad antes que la altura de pie. El gráfico muestra la media de mínimos cuadrados (símbolo circular) y los percentilos 2,5 y 97,5 (bigotes).

que se produjo en presencia de una morbilidad subyacente significativa); y uno en el grupo de placebo (retirada) en la cohorte 2. Para el 26 de enero de 2022, se completó el estudio controlado con placebo de 52 semanas y la base de datos del estudio se cerró el 14 de febrero de 2022.

La duración media del tratamiento fue similar entre los grupos de vosoritida y placebo (media 363,0 días [DE 25-3] vs 365,5 días [10-2]), y se omitieron pocas dosis (media 4,8 [DE 8,1] vs 7,5 [10,9]; apéndice pág. 21). La duración total de la exposición al tratamiento fue de 42,7 años-persona para vosoritida y de 32,0 años-persona para placebo (apéndice pág. 31).

Todos los participantes de la población de seguridad informaron al menos un evento adverso durante el estudio, la mayoría de los cuales fueron reacciones transitorias en el lugar de la inyección y eritema en el lugar de la inyección. Se registraron 8737 eventos adversos en 43 participantes del grupo de vosoritida (tasa anual de 204,5 eventos adversos por paciente) y 2357 eventos adversos en 32 participantes del grupo de placebo (tasa anual de 73,6; tabla 2).

Se produjeron eventos adversos serios en tres (7%) participantes del grupo de vosoritida (disminución de la saturación de oxígeno, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio y síndrome de muerte súbita del lactante y

neumonía) y seis (19%) participantes del grupo de placebo (epilepsia de *petit mal*, autismo, gastroenteritis, vómitos e infección por el virus parainfluenza, dificultad respiratoria y fractura de cráneo y otitis media) (apéndice págs. 31-39). Se produjo la muerte de un participante del grupo de vosoritida: un niño de 1 año de edad con disfagia faríngea preexistente, congestión nasal, reflujo gastroesofágico y síndrome de apnea obstructiva del sueño que requería oxígeno suplementario. El niño tuvo múltiples infecciones del tracto respiratorio durante el estudio, que incluyeron bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, que requirió hospitalización y tratamiento con presión positiva continua en las vías aéreas. Estos problemas médicos, combinados con la compresión de la región cervico-medular de la médula espinal debido a la estenosis del foramen magnum, se consideraron la causa de su muerte.

Los eventos adversos de interés especial incluyeron fracturas, que ocurrieron en un participante (29%) que recibió vosoritida y en uno (3%) que recibió placebo (apéndice, págs. 31-39). Se informó síndrome de apnea obstructiva del sueño en tres participantes que recibieron vosoritida, pero no se asoció con el deterioro de los índices del estudio del sueño. No se informaron reacciones de hipersensibilidad de grado 3 o superior ni casos de anafilaxia.

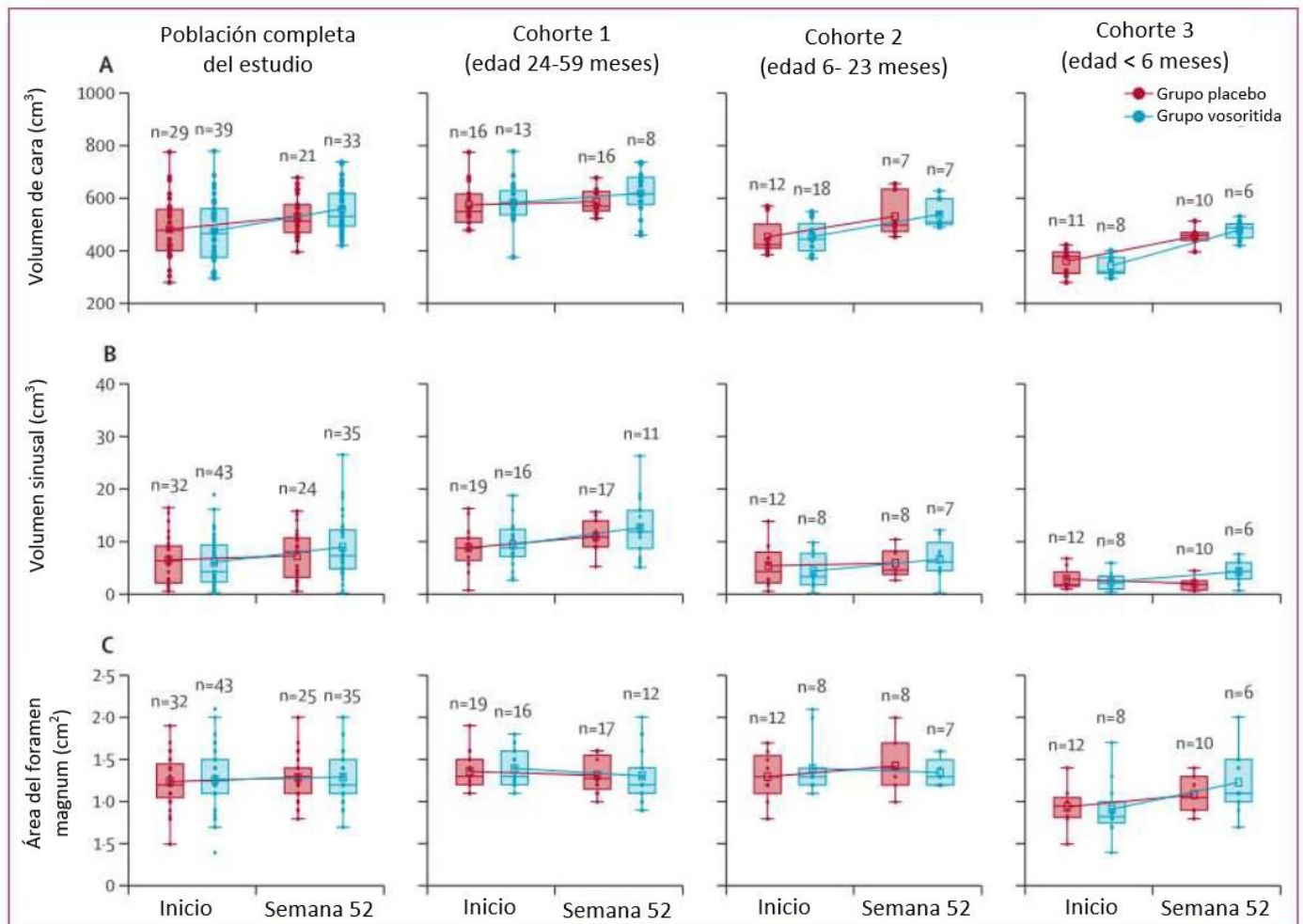


Figura 3: Cambios en el volumen del rostro (A), volumen sinusal (B) y área del foramen magnum (C) en la población de seguridad.

Los datos fueron obtenidos por RMN. Los gráficos de caja muestran los percentilos 25 y 75 (extremos de las cajas), la mediana (línea media), la media (símbolo de cuadrado abierto) y los percentilos 2,5 y 97,5

No se observaron cambios cardiovasculares clínicamente significativos; Se informaron disminuciones posteriores a la dosis en la presión arterial sistólica de menos de 70 mm Hg (más el doble de la edad) en cuatro (9%) participantes que recibieron vosoritida y en ocho (25%) que recibieron placebo. Hubo disminuciones posteriores a la dosis en la presión arterial diastólica de menos de 40 mm Hg en 20 (47%) participantes que recibieron vosoritida y en 12 (38%) que recibieron placebo (apéndice pag. 41). Todos los cambios en la presión arterial

fueron leves, transitorios y asintomáticos, excepto en un participante que recibió vosoritida que tuvo un único evento de hipotensión sintomática que se resolvió sin intervención.

Ocho (19%) de 43 participantes en el grupo de vosoritida fueron positivos para anticuerpos anti-fármaco (ADA). Todos los participantes ADA positivo fueron negativos para anticuerpos neutralizantes en todos los puntos temporales. El desarrollo de ADA no tuvo ningún efecto sobre la seguridad, eficacia o farmacocinética de vosoritida.

	Cohorte 1 (edad 24-59 meses)		Cohorte 2 (edad 6- 23 meses)		Cohorte 3 (edad < 6 meses)	
	Vosoritida (n=15)	Placebo (n=16)	Vosoritida (n=8)	Placebo (n=8)	Vosoritida (n=9)	Placebo (n=8)
ITQoL*: puntuación general de salud						
Inicio						
n	15	14	8	7	9	6
Media (DE)	82.67 (17.71)	82.14 (15.90)	87.50 (13.36)	93.57 (8.02)	84.44 (15.50)	95.00 (7.75)
Semana 52						
n	12	14	7	6	8	8
Media (DE)	88.33 (14.97)	87.50 (10.52)	87.86 (14.39)	90.83 (15.25)	88.13 (18.11)	85.63 (12.37)
Cambio desde inicio a la semana 52+						
n	12	12	7	5	8	6
Media (DE)	5.42 (16.85)	3.75 (17.60)	-3.57 (12.82)	-5.00 (15.41)	0.63 (14.74)	-5.00 (7.75)
ITQoL*: capacidades físicas						
Inicio						
n	15	15	8	8	6	7
Media (DE)	68.44 (31.25)	77.90 (21.07)	75.16(16.95)	72.80 (26.89)	87.88(10.79)	77.76 (18.51)
Semana 52						
n	14	15	8	7	8	8
Media (DE)	79.29 (16.70)	74.74 (23.35)	78.98 (16.70)	84.97 (8.46)	76.90 (19.33)	82.13 (17.29)
Cambio desde inicio a la semana 52+						
n	14	14	8	7	5	7
Media (DE)	7.38 (23.94)	-6.01 (9.83)	3.82 (18.05)	3.36 (8.62)	-14.64 (25.19)	2.35 (29.29)
ITQoL*: puntuaciones de crecimiento y desarrollo						
Inicio						
n	15	15	8	8	9	8
Media (DE)	77.00 (17.22)	76.17 (13.95)	71.56 (29.82)	82.50 (12.46)	83.61 (9.36)	85.49 (9.33)
Semana 52						
n	14	15	8	7	8	8
Media (DE)	83.13 (16.03)	82.83 (8.85)	78.13 (26.52)	84.29 (14.34)	79.06 (20.04)	89.06 (5.66)
Cambio desde inicio a la semana 52+						
n	14	14	8	7	8	8
Media (DE)	3.66 (9.05)	4.82 (11.62)	6.56 (30.79)	-0.71 (8.75)	-5.00 (12.10)	3.57 (6.35)
WeeFIM II*: puntuación total						
Inicio						
n	15	14	7	8	NA†	NA†
Media (DE)	63.7 (29.5)	74.8 (20.4)	32.3 (13.1)	28.3 (13.5)
Semana 52						
n	15	16	7	6	8	8
Media (DE)	76.0 (26.0)	85.2 (18.1)	47.0 (12.3)	43.5 (11.3)	34.5 (10.8)	32.9 (12.4)
Cambio desde inicio a la semana 52+						
n	15	14	7	6	NA†	NA†
Media (DE)	12.3 (18.1)	11.2 (11.1)	14.7 (18.9)	16.2 (14.6)

(La tabla 3 continúa en la página siguiente)

	Cohorte 1 (edad 24-59 meses)		Cohorte 2 (edad 6- 23 meses)		Cohorte 3 (edad < 6 meses)	
	Vosoritida (n=15)	Placebo (n=16)	Vosoritida (n=8)	Placebo (n=8)	Vosoritida (n=9)	Placebo (n=8)
(Continúa de la página anterior)						
BSID-III*: puntuación compuesta motora						
Inicio						
n	9	9	8	8	9	8
Media (DE)	82.6 (20.6)	84.1 (17.9)	80.1 (18.1)	79.0 (11.3)	71.1 (14.4)	76.4 (15.6)
Semana 52						
n	3	2	6	4	6	5
Media (DE)	80.0 (17.6)	100.0 (17.0)	81.0 (6.2)	81.3 (18.2)	88.0 (11.2)	85.6 (7.2)
Cambio desde inicio a la semana 52†						
n	3	2	6	4	6	5
Media (DE)	3.3 (13.7)	-2.0 (5.7)	-7.5 (11.8)	12.0 (17.5)	15.8 (18.4)	5.4 (22.2)
<small>BSID-III= Escalas Bayley de Desarrollo Infantil, Tercera edición. ITQoL= Cuestionario de Calidad de Vida en la Infancia Temprana. NA= No aplica. WeeFIM II= Escala de Medición de Independencia Funcional en Niños (versión 6.4). *Para BSID-III e ITQoL, una puntuación más alta indica un mejor desempeño. Para WeeFIM II, una puntuación más alta refleja un mayor nivel de independencia. †El cambio desde el inicio se basó en los participantes con mediciones disponibles para ambos puntos temporales. El inicio se define como el día 1 o la selección si no está disponible una evaluación del día 1. ‡ WeeFIM II solo está validada para en niños de 6 meses a 18 años de edad; por lo tanto, los participantes en la Cohorte 3 que eran mayores de 6 meses no tuvieron puntuaciones WeeFIM II al inicio. Para BSID-III, las puntuaciones compuestas se escalaron a una métrica con una media de 100, un DE de 15 y un intervalo de 40 a 160.</small>						
Tabla 3: Cambio desde el inicio a la semana 52 para las puntuaciones ITQoL, WeeFIM II y BSID -III por cohorte en la población asignada aleatoriamente						

En la semana 52, los análisis ANCOVA mostraron una ganancia de 0,25 (IC del 95% -0,02 a 0,53) en el cambio en la media de mínimos cuadrados desde el inicio en la puntuación Z de altura en el grupo de vosoritida en relación con los grupos de placebo (figura 2; apéndice pág. 42). La diferencia en la media de mínimos cuadrados en la puntuación Z de altura fue consistente en las tres cohortes, aunque el IC del 95 % se amplió de la cohorte 1 a la cohorte 3. El grupo de vosoritida también mostró una ganancia en la media de mínimos cuadrados de velocidad de crecimiento anualizada de 0,78 cm por año. (IC del 95%: 10,02 a 1,54) en relación con el grupo de placebo (apéndice, págs. 43, 56).

El grupo de vosoritida mostró un aumento en la media de mínimos cuadrados en la altura de pie o la longitud corporal de 0,77 cm por año (IC del 95%: -0,02 a 1,56) en relación con el grupo de placebo (apéndice, págs. 44, 57). La diferencia en la media de mínimos cuadrados en la altura fue consistente entre las cohortes, con IC del 95% que aumentaron de la cohorte 1 a la cohorte 3. El aumento de altura en el grupo de vosoritida *versus* el grupo de placebo, como porcentaje del aumento de altura en niños (misma edad y sexo) de estatura promedio⁹ fue 91% *versus* 77% en la cohorte 1, 84% *versus* 75% en la cohorte 2 y 72% *versus* 68% en la cohorte 3 (apéndice pág. 45).

Para el cambio desde el inicio hasta la semana 52 en la relación entre la parte superior e inferior del cuerpo, para el cual un cambio negativo es sinónimo de mejora, los análisis ANCOVA mostraron una diferencia media de mínimos cuadrados entre el grupo de vosoritida y el grupo de placebo de -0,07 (IC del 95%: -0,17 a 0,04; apéndice, págs. 46, 58).

Los cambios en otras medidas de crecimiento de la proporción corporal desde el inicio hasta la semana 52 se detallan en el apéndice (pág. 47). No encontramos evidencia de crecimiento esquelético desproporcionado, aceleración de la edad ósea o morfología ósea anormal según lo evaluado mediante absorciometría de rayos X de energía dual.

En el apéndice (pág. 51) se resumen los cambios desde el inicio hasta la semana 52 en la morfología del cráneo y el cerebro, que incluyen el foramen magnum y las dimensiones del

parénquima ventricular y cerebral. El crecimiento más rápido se observó en los niños más pequeños de la cohorte 3 y fue más pronunciado entre los que recibieron vosoritida (figura 3). La comparación de las variables de RMN desde el inicio hasta la semana 52 del grupo de vosoritida *versus* el grupo de placebo dentro de la cohorte 3 mostró que el volumen facial aumentó en un 44% frente a un 34%, el volumen de los senos nasales aumentó en un 129% frente a un 48%, y el área del agujero magno aumentó en un 44% *versus* 25% (apéndice pág. 51). En los niños mayores de las cohortes 1 y 2, el crecimiento en relación con los valores al inicio fue menos rápido y la magnitud de estos cambios fue menor, sin diferencias aparentes entre el grupo de vosoritida y el grupo de placebo.

Después de la administración de vosoritida, el cGMP plasmático medio en el grupo de tratamiento aumentó con respecto a los niveles previos a la dosis y alcanzó un máximo 1 h después de la dosis, pero el cGMPi plasmático medio en el grupo de placebo se mantuvo sin cambios. El cambio medio en el marcador de colágeno X sérico con vosoritida fue mayor que en el grupo de placebo (apéndice pág. 24).

No se observó ningún empeoramiento en los índices del sueño del estudio con vosoritida en la semana 52 en comparación con placebo. La mayoría de los índices de los estudios del sueño indicaron pequeñas mejoras numéricas con vosoritida, mientras que los resultados en el grupo de placebo fueron mixtos (apéndice pág. 30).

No encontramos diferencias clínicamente significativas en el cambio desde el inicio hasta las 52 semanas en la calidad de vida relacionada con la salud entre los grupos de placebo y vosoritida (tabla 3; apéndice, págs. 25-29).

Discusión

En este estudio aleatorizado de fase 2, doble ciego y controlado con placebo, vosoritida administrada por vía subcutánea en una dosis diaria de 15,0 µg/kg o 30,0 µg/kg en niños con acondroplasia de 3 a 59 meses de edad no se asoció con ningún evento adverso serio relacionado con el tratamiento y dio como resultado cambios en las puntuaciones Z de altura y en el

volumen facial, el volumen de los senos nasales y el área del foramen magnum. Todos los datos deben interpretarse con precaución ya que todos los análisis, que fueron predefinidos en el plan de análisis estadístico, son descriptivos sin control del error tipo I.

En los participantes a los que se les administró vosoritida, la mayoría de los eventos adversos fueron reacciones leves en el lugar de la inyección (enrojecimiento e hinchazón) que se resolvieron espontáneamente en 1 hora. No encontramos diferencias en la incidencia de eventos adversos serios entre los grupos de vosoritida y placebo (7% frente a 19%). Dada la preocupación sobre los posibles efectos adversos vasculares de vosoritida en este grupo de edad, se controlaron con frecuencia la presión arterial y la frecuencia del pulso durante las visitas iniciales. No hubo cambios clínicamente significativos en la presión arterial ni en el pulso en los participantes que recibieron vosoritida *versus* placebo, ninguno se informó como evento adverso y todos los cambios registrados en la presión arterial se resolvieron sin intervención.

Las diferencias en la media de mínimos cuadrados de los modelos ANCOVA para el cambio desde el inicio en las puntuaciones Z de altura después de 52 semanas de tratamiento con vosoritida en comparación con placebo para el grupo de edad de 3 a 59 meses fueron consistentes con las observadas en niños con acondroplasia de 5 años o más tratados con vosoritida durante 1 año.³ Una diferencia negativa en la media de mínimos cuadrados entre los grupos de vosoritida y placebo para el cambio del criterio de valoración desde el inicio en la proporción de segmentos corporales superior a inferior nos lleva a concluir que vosoritida no causó un empeoramiento de la proporcionalidad.³ En la cohorte más joven (cohorte 3, <6 meses), encontramos mayores cambios en el volumen facial, el volumen de los senos faciales y el área del foramen magnum a las 52 semanas entre el grupo de vosoritida que en el grupo de placebo.

La principal limitación de este estudio de 52 semanas es que no se pudo evaluar el efecto del tratamiento con vosoritida sobre la altura y funcionalidad adulta final esperada, la calidad de vida y las complicaciones médicas en estos niños pequeños. Para evaluar estos importantes resultados de salud y cualquier posible daño a largo plazo del tratamiento, todos los participantes que completaron este estudio se inscribieron en un estudio de extensión (NCT03989947) y se les realizará un seguimiento hasta la edad adulta. Otra limitación, común a muchos ensayos clínicos de enfermedades raras, es el número total relativamente pequeño de participantes en el estudio. El efecto del tratamiento sobre la velocidad de crecimiento en los participantes más jóvenes de la cohorte 3 refleja esto, con mediciones que muestran una amplia variabilidad y grandes IC.

El efecto del tratamiento con vosoritida sobre la velocidad de crecimiento anualizada en este estudio fue de 0,78 cm por año después de 52 semanas, mientras que los niños con acondroplasia mayores de 5 años mostraron una velocidad de crecimiento de 1,57 cm por año en respuesta a vosoritida.³ Esta discrepancia puede explicarse por la velocidad de crecimiento altamente variable y rápidamente decreciente en niños muy pequeños con acondroplasia, en quienes una pequeña diferencia de edad puede tener un gran efecto en las mediciones de crecimiento. También es posible que la terapia con vosoritida simplemente no sea tan efectiva para promover el crecimiento vertebral y de los huesos largos, especialmente en niños menores de 6 meses.

Aunque la diferencia entre los grupos de vosoritida y placebo en el cambio desde el inicio en la puntuación Z de altura es similar a la observada en participantes de 5 años o más, debido a la mayor variabilidad en la distribución de la altura entre niños mayores y más pequeños, esto no se traduce en la misma mejora en altura. Esto es evidente en los gráficos de puntuación Z de altura de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, en los que la distribución de la altura aumenta con la edad, de modo que 1 puntuación Z es de 3,49 cm para un niño de 2 años, en comparación con 5,83 cm para un niño de 8 años de edad.¹⁰ Por lo tanto, la consistencia del efecto del tratamiento con vosoritida en todos los grupos de edad se ilustra mejor por su efecto sobre la puntuación Z de altura.

Vosoritida ahora está aprobada para niños pequeños con acondroplasia en muchos países y desde el nacimiento en Japón y EE. UU. Los niños pequeños tratados con este medicamento deben recibir un seguimiento estrecho y sistemático para recopilar más evidencia del mundo real (cualitativa y cuantitativa) sobre sus efectos sobre el crecimiento, la funcionalidad, la calidad de vida y las complicaciones médicas en comparación con los datos de la historia natural. Los datos sobre la altura y los resultados de salud a largo plazo informarán y facilitarán en gran medida la toma de decisiones para los médicos y las familias que estén considerando la terapia con vosoritida para sus pacientes y niños.

Son dignos de mención los cambios en la RMN observados en participantes menores de 6 meses (cohorte 3). La osificación endocondral craneofacial y de la base del cráneo anormal, combinada con la fusión prematura de las sincondrosis craneales, conduce a hipoplasia de la parte media de la cara y estenosis del foramen magnum y contribuye de manera importante a la incidencia excesiva de muerte súbita (observada en un participante de este estudio) reportada en niños con acondroplasia menores de 5 años^{11,12} al causar trastornos respiratorios durante el sueño y compresión del tronco encefálico¹¹. Vosoritida mejora las anomalías esqueléticas craneofaciales y del foramen magnum en modelos de acondroplasia en ratones^{11,12} y acelera la osificación endocondral en niños con acondroplasia^{3,4}, por lo que estos cambios en la RMN podrían reflejar un efecto directo de vosoritida sobre el crecimiento craneofacial y del foramen magnum. En el estudio de seguimiento a largo plazo se evaluará si estos cambios observados en la resonancia magnética se traducen en una disminución en la incidencia de muerte súbita infantil, trastornos respiratorios durante el sueño y la necesidad de descompresión neuroquirúrgica del foramen magnum en estos bebés. (NCT03989947).

Otro estudio en curso que compara el estándar de atención actual *versus* el tratamiento con vosoritida en bebés menores de 1 año con acondroplasia en riesgo de requerir descompresión quirúrgica del foramen magnum también abordará directamente este tema (NCT04554940).¹⁵ Se observaron cambios en la RMN solo en los participantes de la cohorte 3, consistentes con el hecho de que el crecimiento del foramen magnum, en especial en el plano transversal, es insignificante después de los 6 meses de edad.¹⁶ Se observó un crecimiento menos rápido en relación con los valores al inicio en los niños mayores de las cohortes 1 y 2, y la magnitud de estos cambios fue menor y no hubo diferencias evidentes entre vosoritida y placebo. La mejora en el crecimiento craneofacial observada en los participantes tratados con vosoritida en la cohorte 3 podría traducirse en una reducción en la necesidad de tratamientos de ortodoncia y cirugía craneofacial correctivos, que a menudo se requieren en personas

mayores con acondroplasia, y se evaluará como parte del estudio de seguimiento a largo plazo. (NCT03989947).

Esperamos que estos datos ayuden a los pediatras y otros especialistas de la salud que están evaluando los riesgos y beneficios de iniciar el tratamiento con vosoritida en niños con acondroplasia menores de 5 años. Estos datos también proporcionan una base de referencia contra la cual se pueden medir los daños y beneficios de otras posibles terapias de precisión para la acondroplasia¹⁷ en niños pequeños.

Colaboradores

RS escribió el primer borrador del manuscrito, con la ayuda de JD y un redactor médico (que proporcionó información sobre formato y estilo). JD, AH-L, EF, YQ y GJ redactaron el primer borrador del protocolo y las enmiendas con aportes de RS, WRW, MI, CA, YQ y LH. AH-L y LH realizaron el análisis estadístico. RS, WRW, PH, JP, LEP, LT, KO, PA, MI, CAB, DB, MBB, JC, HM, YK y HMS reclutaron e inscribieron participantes en el ensayo y los manejaron durante el período del ensayo de acuerdo con el protocolo. RS, EF, YQ, LH, AH-L, CA y JD han accedido a los datos tal como se informaron, dan fe de los datos tal como se informaron, lo que incluye la adherencia del ensayo al protocolo y el informe completo de todos los eventos adversos. Todos los autores fueron responsables de la decisión de enviarlos para su publicación.

Declaración de intereses

Todos los autores fueron investigadores de este ensayo clínico con excepción de CA, GJ, YQ, LH, EF, AH-L y JD, que son empleados del financiador (BioMarin). RS y LT han recibido honorarios de consultoría y subvenciones de BioMarin. MI y WRW han recibido honorarios de consultoría de BioMarin. JC y DB han recibido subvenciones de BioMarin. LEP y PA han recibido honorarios de BioMarin. CAB ha recibido honorarios de consultoría, honorarios y subvenciones de BioMarin. MBB ha recibido honorarios de consultoría y subvenciones de BioMarin, Ascendis, Therachon, QED y Alexion; y subvenciones de BioMarin, Ascendis, Therachon, QED, Medlife, SOBI y Shire. PH, JP, KO, HM, YK y HMS no declaran tener intereses en competencia.

Datos compartidos

Los datos de los participantes individuales no identificados que subyacen a los resultados informados en este artículo (incluidos texto, tablas, figuras y apéndices) estarán disponibles junto con el protocolo de investigación y los diccionarios de datos, para fines académicos no comerciales. Es posible que haya documentos de respaldo adicionales disponibles previa solicitud al autor correspondiente. Los investigadores podrán solicitar acceso a estos datos y documentos de respaldo a través de www.BioMarin.com a partir de 6 meses y hasta 2 años después de la publicación. Los datos asociados con cualquier programa de desarrollo en curso estarán disponibles dentro de los 6 meses posteriores a la aprobación del producto correspondiente. Las solicitudes deben incluir una propuesta de investigación que aclare cómo se utilizarán los datos, lo que incluye la metodología de análisis propuesta. Las propuestas de investigación se evaluarán en relación con los criterios disponibles públicamente en www.BioMarin.com para determinar si se otorgará acceso, dependiendo de la ejecución de un acuerdo de acceso a datos con BioMarin Pharmaceutical.

Agradecimientos

Este ensayo fue financiado por BioMarin Pharmaceutical. Agradecemos a los participantes y sus familias por su participación.

Referencias

1. 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**: 173-89.
2. Harada D, Namba N, Hanioka Y, et al. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. *Eur J Pediatr* 2017; **176**: 873-79.
3. 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**: 684-92.
4. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, et al. C-type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia. *N Engl J Med* 2019; **381**: 25-35.
5. Hoover-Fong JE, Schulze KJ, McGready J, Barnes H, Scott CI. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. *Am J Clin Nutr* 2008; **88**: 364-71.
6. Pauli RM, Scott CI, Wassman ER Jr, et al. Apnea and sudden unexpected death in infants with achondroplasia. *J Pediatr* 1984; **104**: 342-48.
7. Hashmi SS, Gamble C, Hoover-Fong J, et al. Multicenter study of mortality in achondroplasia. *Am J Med Genet A* 2018; **176**: 2359-64.
8. Coghlan RF, Oberdorf JA, Sienko S, et al. A degradation fragment of type X collagen is a real-time marker for bone growth velocity. *Sci Transl Med* 2017; **9**: eaand669.
9. National Center for Health Statistics. Growth charts: United States. 2010. <https://www.cdc.gov/growthcharts/index.htm> (accessed 00Oct 25, 2021)
10. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Clinical Growth Charts. https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm (accessed Jan 24, 2022)
11. Hecht JT, Nelson FW, Butler IJ, et al. Computerized tomography of the foramen magnum: achondroplastic values compared to normal standards. *Am J Med Genet* 1985; **20**: 355-60.
12. Hoover-Fong J, Cheung MS, Fano V, et al. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone* 2021; **146**: 115872
13. Lorget F, Kaci N, Peng J, et al. Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. *Am J Hum Genet* 2012; **91**: 1108-14.
14. Yamanaka S, Nakao K, Koyama N, et al. Circulatory CNP rescues craniofacial hypoplasia in achondroplasia. *J Dent Res* 2017; **96**:1526-34
15. Savarirayan R, Irving M, Maixner W, 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**: 368504211003782.
16. Hecht JT, Horton WA, Reid CS, Pyeritz RE, Chakraborty R. Growth of the foramen magnum in achondroplasia. *Am J Med Genet* 1989; **32**:528-35
17. Savarirayan R. Emerging drug targets for achondroplasia *Expert Opin Ther Targets* 2022; **26**: 389-91.