



Vosoritida: un tractament dirigit per a l'acondroplàsia

**Paula Estrada-Petrus¹, Natalia Espasandin-Hueter¹, Núria González-Llorens²,
María Clemente León²**

¹ Servei de Pediatria i ² Secció d'Endocrinologia Pediàtrica, Servei de Pediatria. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

■ Introducció

L'acondroplàsia és la displàsia esquelètica més freqüent, amb una prevalença d'un de cada 10.000-30.000 nounats. Presenta una herència autosòmica dominant causada per una variant patogènica (c.1138G>A o c.1138G>C) en heterozigosi del gen del receptor 3 del factor de creixement dels fibroblasts (FGFR3). El 80% de les mutacions són *de novo*, i presenten una penetrància del 100%. Aquesta variant implica la inhibició de l'ossificació endocondral i impedeix el desenvolupament correcte dels ossos llargs, les vèrtebres, els ossos de la pelvis i els ossos de la base del crani.

Clínicament es caracteritza per una talla baixa disharmònica a causa de l'escurçament rizomèlic dels membres. Les troballes fenotípiques més rellevants consisteixen en front prominent, depressió del pont nasal, prognatisme mandibular, mà en trident, i extremitats i dits curts. També comporta complicacions que poden afectar el sistema nerviós central, incloent-hi anomalies de la unió craniocervical, compressió cervicomedul·lar i estenosi del canal vertebral, així com diverses alteracions clínicament rellevants en els camps otorinolaringològic, cardiorespiratori i ortopèdic.

Correspondència

Paula Estrada Petrus
Servei de Pediatria. Hospital Universitari Vall d'Hebron
Pg. de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
paula.estrada@vallhebron.cat

Treball rebut: 13.06.2024 - Treball acceptat: 13.06.2024

Estrada-Petrus P, Espasandin-Hueter N, González-Llorens N, Clemente-León M.

Vosoritida: un tractament dirigit per a l'acondroplàsia.
Pediàtr Catalana. 2024;84(2):57-9.

El maneig clàssic de l'acondroplàsia implica un seguiment multidisciplinari i se centra en el control dels símptomes i en l'abordatge quirúrgic de les complicacions associades quan és necessari. Recentment s'han desenvolupat nous tractaments específics i dirigits per a l'acondroplàsia, entre els quals destaca l'anàleg del pèptid natriurètic tipus C (CNP), conegut com vosoritida, aprovat a la Unió Europea l'any 2021.

■ Exposició

La mutació del gen FGFR3, causant de l'acondroplàsia, provoca un guany de funció de la proteïna que codifica. Això es tradueix en una activació de la via de senyalització intracel·lular de proteïna-cinasa activada per mitogen (MAPK, també coneguda com a via MAPK/ERK o via Ras-Raf-MEK-ERK), que provoca la inhibició de la proliferació i de la diferenciació dels condrocits en la placa de creixement (Fig. 1).

L'anàleg del CNP o vosoritida actua com un potent estimulador de l'ossificació endocondral mitjançant l'anul·lació de l'activitat inhibidora derivada de FGFR3. La unió de la molècula al receptor del pèptid natriurètic B inhibeix l'abans esmentada via de senyalització MAPK (activada per la variant patogènica del gen FGFR3), i incrementa la proliferació i la diferenciació dels condrocits a l'epífisi (Fig. 1).

El tractament amb vosoritida en pacients afectats d'acondroplàsia ha demostrat un increment significatiu en la velocitat de creixement anual (diferència mitjana ajustada d'1,57 centímetres més per any a la setmana 52 de tractament) respecte al tractament amb placebo en un assaig clínic de fase III en infants d'entre 5 i 18 anys.

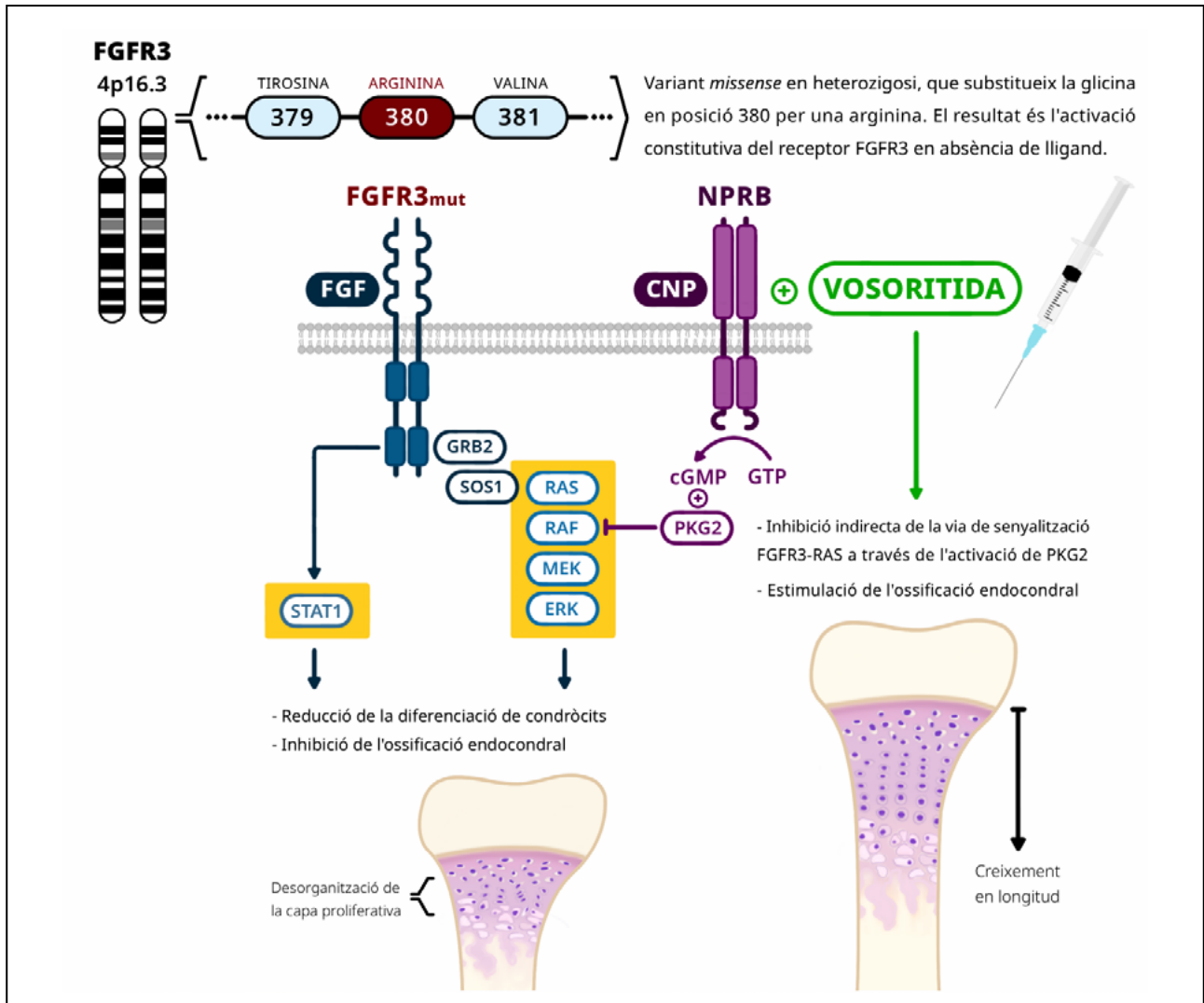


Fig. 1. Mecanisme molecular d'acció de la vosoritida inhibint la via derivada de l'activació constitutiva del FGFR3 mutat.

L'administració es basa en injeccions subcutànies diàries, amb una dosi recomanada de 15 µg/kg/dia. És un tractament raonablement ben tolerat i els efectes adversos més freqüents són reaccions locals lleus al lloc de la injecció, vòmits i hipotensió (transitòria i autolimitada). La suspensió del tractament està indicada davant l'absència de potencial creixement, definida per una velocitat de creixement de menys d'1,5 centímetres/any i el tancament de les epífisis.

Indicacions actuals (finançades) del tractament amb vosoritida a l'estat espanyol

- Diagnòstic d'acondroplàsia confirmat genèticament.
- Edat de més o igual a 2 anys.
- Potencial creixement de talla definit per epífisis obertes i velocitat de creixement superior a 1,5 centímetres/any.

Contraindicacions actuals del tractament amb vosoritida

- Hipersensibilitat als principis actius o excipients.
- Talla baixa ocasionada per altres causes.
- Epífisis tancades.
- Pacients amb malaltia activa no controlada o sotmesos a procediments que puguin afectar el desenvolupament ossi.

Línies d'investigació amb vosoritida

Tot i que en el moment de redactar aquest treball el tractament amb vosoritida per a l'acondroplàsia només està finançat a Espanya en infants de més de 2 anys, els resultats favorables d'assaigs de fase III en infants de 4 mesos a 2 anys han permès indicar-lo a partir dels 4 mesos a l'àmbit europeu. A més, està en estudi la indicació possible per altres causes de

talla baixa, com la hipocondroplàsia o les síndromes de Turner o Noonan, entre altres (assaigs de fase II).

Altres fàrmacs en desenvolupament i perspectives amb vosoritida

S'ha dissenyat un CNP de vida mitjana més llarga amb administració subcutània setmanal (navepegritida) que ha demostrat, en un estudi de fase II, ser efectiu i segur en pacients d'entre 2 i 10 anys diagnosticats d'acondroplàsia.

D'altra banda, s'estan estudiant altres molècules, com l'ifigratinib, un inhibidor oral selectiu de la tirosina-cinasa dels FGFR1-3, actualment en assaig clínic de fase III en pacients amb acondroplàsia.

La vosoritida és el primer tractament dirigit per a l'acondroplàsia que ha demostrat resultats prometedors en assaigs clínics de fase III. No obstant això, es tracta d'un tractament nou i caldrà avaluar-ne l'impacte real quan s'administri a un nombre més alt de pacients i fer anàlisis de cost-benefici, així com identificar els possibles pacients amb mala resposta. En aquest sentit, per exemple, avui en dia es desconeix l'efecte del fàrmac en la consolidació de fractures òssies, fet que motiva que encara estigui per definir la pauta d'actuació en pacients en tractament amb vosoritida als quals calgui fer cirurgies o procediments ossis.

■ Missatges clau

- El desenvolupament de la vosoritida i l'obertura d'un camp específic de teràpies dirigides comporta una millora important en el tractament de l'acondroplàsia.
- Es tracta d'un tractament que es pot administrar a domicili, ben tolerat i amb pocs efectes adversos.
- Són necessaris més estudis que proporcionin més dades sobre els efectes de la vosoritida a llarg termini.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(3):173-9.
2. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino C, Hoover-Fong J, et al. Articles Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;396(10252):684-92.
3. Savarirayan R, Wilcox WR, Harnatz P, Phillips J 3rd, Polgreen LE, Tofts L, et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3-59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2024;8(1):40-50.
4. Savarirayan R, Hoernschemeyer DG, Ljungberg M, Zarate YA, Bacino CA, Bober MB, et al. Once-weekly TransCon CNP (navepegritide) in children with achondroplasia (ACcomplish): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *EClinicalMedicine.* 2023;65:102258.
5. Savarirayan R, De Bergua JM, Arundel P, McDevitt H, Cormier-Daire V, Saraff V, et al. Infigratinib in children with achondroplasia: the PROPEL and PROPEL 2 studies. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221084848.