ยาโวโซริไทด์ในการรักษาภาวะแคระแกร็นจากความผิดปกติของกระดูก

ธีรภัทร จินตนธรรม[1], วีนณ์ นาคทอง[1], เชิญพร นาวานุเคราะห์[1], กิติวรรณ วิปุลากร[2] , ธีระ ฤทธิรอด[1*]
[1]คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
[2]คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Vosoritide for the Treatment of Achondroplasia

Teerapat Jintanatham[1], Wynne Nakthong[1], Chernporn Navanukraw[1],
Kitiwan Vipulakorn[2], Theera Rittirod[1*]
[1]Faculty of Pharmaceutical sciences Khon kaen university
[2]Faculty of Medicine Khon kaen university

Received: 26 May 2023 / Revised: 4 July 2023 / Accepted: 5 July 2023

บทคัดย่อ

บทความนี้ มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาข้อมูลของยาโวโซริไทด์ ในการรักษาภาวะแคระแกร็นจากความผิดปกติของกระดูกและเพื่อเป็นแหล่งความรู้ให้กับผู้ที่มีความสนใจเกี่ยวกับยาโวโซริไทด์ โดยผู้เขียนได้ทำการศึกษาจากงานวิจัยต่าง ๆ และค้นคว้าหาข้อมูลเพิ่มเติม จากหลายแหล่งข้อมูล แม้ว่าจะยังมีงานวิจัยหรือข้อมูลที่ถูกเผยแพร่อาจยังไม่มาก เนื่องจากเป็นยาที่อยู่ในกระบวนการการศึกษา แต่ผู้เขียนสามารถจับใจความสำคัญได้ในเนื้อความที่จะกล่าวต่อไป จากการศึกษางานวิจัยทางคลินิก พบว่า ยาโวโซริไทด์ สามารถใช้รักษาผู้ที่เป็นโรคกระดูกอ่อนไม่เจริญเติบโตได้จริง โดยยังไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงใด ๆ

คำสำคัญ: โวโซริไทด์, ผู้ที่เป็นโรคกระดูกอ่อนไม่เจริญเติบโต, งานวิจัยทางคลินิก, อาการข้างเคียงที่รุนแรง

Abstract

Vosoritide is still an investigational dug, therefore not much information has been published, but essential information has been extracted and discussed in this article. According to our review, vosoritide has shown potential clinical outcome to treat achondroplasia without any known serious adverse effects.

Keywords: vosoritide, achondroplasia, clinical studies, adverse effects

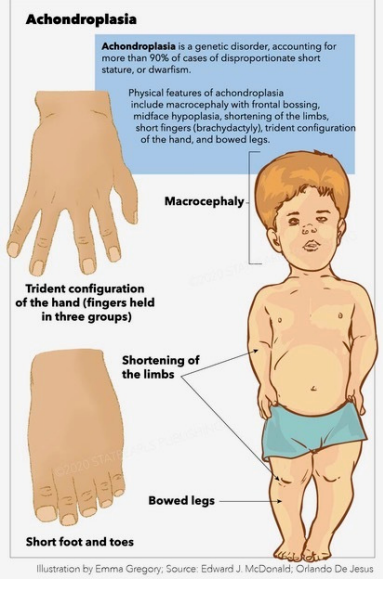
*Corresponding author: Theera Rittirod, E-mail: theerarit@gmail.com

บทนำ

ภาวะแคระแกร็น (achondroplasia) จากความผิดปกติของกระดูก เป็นโรคทางพันธุกรรมที่ถูกควบคุมโดยจีนเด่นของโครโมโซมร่างกาย เป็นสาเหตุหลักของการเกิดภาวะแคระแกร็น ซึ่งโรคนี้เกิดขึ้นจากการกลายแบบ missense ของจีน fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) ทำให้เกิดการกระตุ้น Mitogen-activated protein kinase pathway (MAPK pathway) และ Signal transducer and activator of transcription 1 pathway (STAT-1 pathway) โดยทั้ง 2 pathway นี้จะเป็น pathway ที่ทำให้เกิดการยับยั้งการเจริญของกระดูก[1-3]

ปัจจุบัน มีการค้นพบวิธีการรักษา achondroplasia โดยใช้ C-type Nutriuretic peptide (CNP) analog ซึ่งดัดแปลงจากธรรมชาติโดยการเติม Proline-Glycine ที่ N-terminus ซึ่งทำให้มี half-life ที่มากกว่าธรรมชาติถึง 10 เท่า[1,2] โดย CNP จะไปจับกับ natriuretic peptide receptor-B (NPR-B) ซึ่งเป็น receptor ของ CNP ให้เกิดการสร้าง Cyclic guanosine monophosphate; cGMP จากนั้น cGMP จะไปยับยั้ง MAPK pathway ซึ่งเป็น pathway ที่ยับยั้งการเจริญของกระดูก ดังนั้น ยานี้จึงสามารถกระตุ้นการเจริญของกระดูกได้โดยไปขัดขวาง pathway ที่ยับยั้งการเจริญของกระดูก[3,4]

จากการค้นคว้าพบว่ามี 250,000 รายทั่วโลกได้รับผลกระทบจากโรค achondroplasia และมากกว่าร้อยละ 95 มีการกลายพันธุ์ ที่จีน FGFR3 โดยมากกว่าร้อยละ 80 ในจำนวนนี้เกิดการกลายพันธุ์ใหม่ขึ้น[5] โดยผู้ใหญ่ที่เป็นโรค achondroplasia นั้นจะมีความสูงอยู่ที่ประมาณ 42-56 นิ้ว หรือราว ๆ 106-142 ซม.[6] ซึ่งจะมีความสูงอยู่ที่ประมาณหน้าอกของคนทั่วไป (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ลักษณะของผู้ป่วย Achondroplasia
ที่มา: https://www.livelifetaller.com/en/k/achondroplasia--21?fbclid=IwAR2n_BEzQSB1pLOhH0X-qvQgTjj5KSW5mPewx9m1VYXn8666YnI6iUy7ExL0

อุบัติการณ์เกิดโรค

อุบัติการณ์เกิดของโรคนี้ ยังไม่เป็นที่แน่ชัดเนื่องจากค่าประมาณอุบัติการณ์เกิดโรคในแต่ละงานวิจัยที่เผยแพร่ข้อมูลเกี่ยวกับโรคนี้ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1950 - 2019 มีความแตกต่างกันอย่างมาก ไม่ว่าจะเป็นงานวิจัยใน PubMed, Scielo, Embase, แม้กระทั่ง Google Scholar ซึ่งงานวิจัยในคู่มือค้นหาวิจัยเหล่านี้นั้น ก็ล้วนแล้วแต่ผ่าน peer-reviewed มาแล้วทั้งสิ้น และจากการวิเคราะห์โดยใช้ meta-analysis พบว่าความชุกของการเกิดโรค achondroplasia ทั่วโลกอยู่ที่ประมาณ 4.6 ต่อแสนประชากร หรือ คิดเป็นร้อยละ 0.0046 ซึ่งเป็นร้อยละที่ต่ำมาก และในแอฟริกาเหนือและตะวันออกกลาง เมื่อเปรียบเทียบกับภูมิภาคอื่น ๆ นั้น มีความชุกที่สูงกว่าอย่างเห็นได้ชัด[7] โดยพบเด็กมากกว่าร้อยละ 80 ที่เป็นโรค achondroplasia ซึ่งมีพ่อแม่ที่มีรูปร่างปกติ เป็นผลมาจากการกลายพันธุ์ของจีนที่เกิดขึ้นได้เอง โดยอัตราอุบัติการณ์ทั่วโลกของโรค achondroplasia อยู่ที่ประมาณ 1 ใน 25,000 ของการเกิด[8]

ผลกระทบจากการเป็นโรค achondroplasia

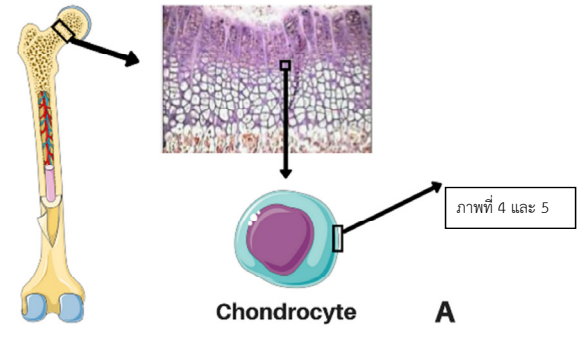
achondroplasia เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการตีบตันของ foramen magnum และช่องไขสันหลัง ซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตได้เนื่องมาจากภาวะ cervicomedullary compression ในทารก และการตีบของกระดูกสันหลังเมื่ออายุย่างเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ นอกจากนี้ยังส่งผลให้เกิดภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ ขาโก่ง hypoplasia กลางใบหน้า การแกว่งอย่างถาวรของหลังส่วนล่าง การติดเชื้อที่หูซ้ำ ๆ และอาการปวดเรื้อรังในระยะยาวได้ การศึกษาแสดงให้เห็นอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นในทุกช่วงอายุ[9]

กลไกการออกฤทธิ์ของยาโวโซริไทด์ vosoritide

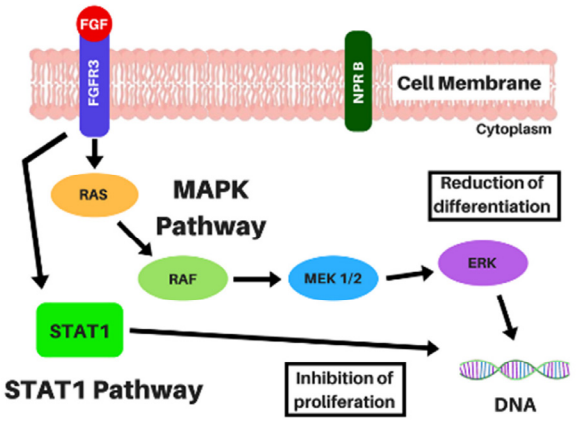
achondroplasia เป็นโรคแต่กำเนิด เนื่องมาจากการกลายแบบ missense ของจีน FGFR3 บนโครโมโซม 4p16.3 ซึ่งเกิดการกลายของนิวคลีโอไทด์ที่ตำแหน่ง 1,138 เกิดโดยการเปลี่ยนจาก G เป็น A ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการเจริญของกระดูก ในสภาวะปกติจีน FGFR3 จะแสดงออกมาในระหว่างการพัฒนาเป็นตัวอ่อนและหลังคลอด แต่มีบทบาทที่แตกต่างกันในแต่ละระยะ โดยระหว่างการพัฒนาในระยะแรก ๆ นั้น จีน FGFR3 จะส่งสัญญาณให้เกิดการเพิ่มจำนวนของ Chondrocytes ในขณะที่หลังคลอดการเจริญของกระดูกจะถูกยับยั้งโดยจีน FGFR3 เป็นผลให้การกระตุ้นทางพยาธิวิทยาของจีน FGFR3 ที่พบในผู้ป่วยเป็นโรค achondroplasia มีผลทำให้เกิดการนำไปสู่การยับยั้งการเจริญเติบโตของกระดูก[1,2]

ยา vosoritide เป็นตัวเลียนแบบของ C-type natriuretic peptide เป็นตัวที่ทำหน้าที่หลักในการกระตุ้น Chondrocytes ซึ่งอยู่ในกระดูก (รูปที่ 2) และกระตุ้นการเจริญของกระดูกยาว โดยการจับกันของ CNP (หรือ vosoritide) กับ NPR-B (รูปที่ 4) ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยน

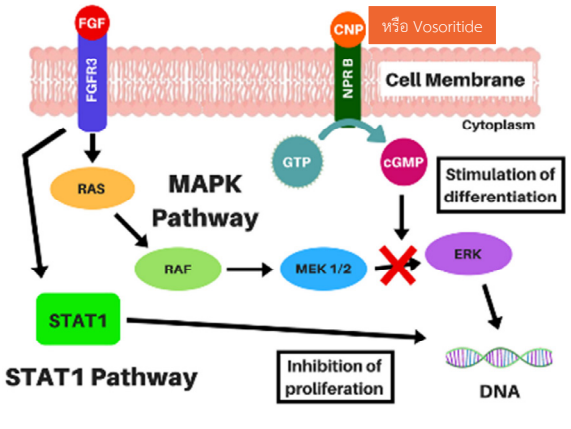
Guanosine 5'-triphosphate เป็น cGMP ส่งสัญญาณไปยับยั้ง MAPK/ERK pathway โดยไปยับยั้งที่ rapidly accelerated fibrosarcoma - 1 (RAF-1) ซึ่งส่งผลให้เกิดการเพิ่มจำนวนและส่งเสริมการเปลี่ยนแปลงของ Chondrocytes ทำให้เกิดการเจริญของกระดูก[1-3] ในทางกลับกัน หากไม่มีการจับกันของ CNP และ NPR-B จะส่งผลให้ไม่มีการเปลี่ยน Guanosine 5'-triphosphate เป็น cGMP ให้ไม่เกิดการยับยั้ง MAPK/ERK pathway (รูปที่ 3)



รูปที่ 2 ที่อยู่ของ Chondrocytes



รูปที่ 3 การส่งสัญญาณของ FGFR3 กรณีที่ไม่มี CNP



รูปที่ 4 การออกฤทธิ์ของ CNP และ vosoritide ในเซลล์[3-5]
ที่มา: https://www.beyondachondroplasia.org/en/health/treatments/emergent-treatments/22-

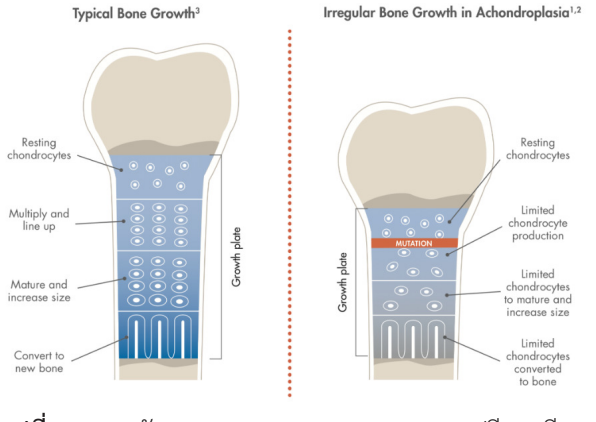
การทดลองทางคลินิกของ Chan และคณะ[9] ได้ศึกษาความสัมพันธ์ของเภสัชจลศาสตร์กับ ผลการตรวจพลาสมา ประสิทธิผล ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ และความปลอดภัย ในการทดลองทางคลินิกระยะที่ 2 แบบ open-label, dose-escalation study ในผู้ป่วยอายุ 5-14 ปี จำนวน 35 ราย ซึ่งได้รับยาผ่านการฉีดใต้ผิวหนังเป็นระยะเวลา 24 เดือน และในการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 แบบ double-blind, placebo-controlled study กับกลุ่มผู้ใหญ่ที่อายุระหว่าง 5-18 ปี จำนวน 60 ราย โดยสุ่มได้รับยาทางการฉีดใต้ผิวหนังเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ ซึ่งพารามิเตอร์ทางเภสัชจลศาสตร์สำหรับการศึกษาใน 2 ระยะข้างต้น ได้ถูกคำนวณจากการวิเคราะห์แบบ non-compartmental analysis โดยความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยา vosoritide กับ อัตราการเจริญเติบโตต่อปี จะใช้ collagen type X marker เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของกระบวนการ endochondral ossification อีกทั้ง ใช้ cGMP เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา จากนั้นประเมินอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิตทั้งตอนที่หัวใจบีบตัวและคลายตัว ได้ผลความสัมพันธ์ของการตอบสนองสำหรับการเปลี่ยนแปลงทั้งความเร็วการเติบโตต่อปีและตัวบ่งชี้ทางชีวภาพว่า CXM จะอิ่มตัวที่ 15 µg/kg ในขณะที่ cGMP ในปัสสาวะ มีค่าใกล้เคียงค่าสูงสุดหรืออิ่มตัวเมื่อได้รับยาในปริมาณสูงที่สุดที่ 30 µg/kg สิ่งนี้แสดงให้เห็นว่าการออกฤทธิ์ทางชีวภาพนั้นน่าจะเกิดขึ้นที่เนื้อเยื่อ มากกว่าเกี่ยวกับ endochondral bone formation ในการศึกษาระยะที่ 3 หลังจากฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง 15 µg/kg แก่ผู้ป่วยที่เป็นโรค achondroplasia อายุ 5-18 ปี vosoritide ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วด้วยเวลามัธยฐานถึงความเข้มข้นสูงที่สุดใน plasma (C_{max}) ที่ 15 นาที และค่อย ๆ หายไปด้วยครึ่งชีวิต 27.9 นาที หลังจากการรักษา 1 ปี การได้รับสารโวโซริไทด์ (C_{max} และพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้น-เวลา [AUC]) มีความสม่ำเสมอตลอดการนัดตรวจ CXM ไม่มีการสะสมของยาจากการใช้ยาวันละครั้ง ตรวจพบการตอบสนองของ Anti-Vosoritide Antibody (TAb) ในผู้ป่วย 25 จาก 60 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 42 โดยไม่มีผลกระทบที่ชัดเจนของการมี TAb ในการศึกษาระยะที่ 3 ไม่พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญระหว่างการได้รับยา vosoritide และความเร็วของการเติบโตต่อปี CXM หรือการเปลี่ยนแปลงจาก Predose heart rate และสังเกตความดันโลหิต systolic หรือ diastolic จากผลการศึกษา จึงแนะนำให้ฉีดยา vosoritide 15 µg/kg สำหรับการฉีดใต้ผิวหนัง วันละครั้ง ในผู้ป่วย achondroplasia ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 5 ปี ที่ epiphyseal plate ยังไม่ปิด

การทดลองทางคลินิกของ Savarirayan และคณะ[10] จัดทำการศึกษาเพิ่มเติมระยะที่ 3 เพื่อทดสอบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา vosoritide อย่างต่อเนื่องทุกวัน ในเด็กที่เป็นโรค achondroplasia และรายงานผลลัพธ์ภายในระยะสองปี หลังจากเสร็จสิ้นอย่างน้อย 6 เดือนของการศึกษาและ

การติดตามการเจริญเติบโตเชิงพื้นฐาน และ 52 สัปดาห์ ในการศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled ผู้เข้าร่วมการศึกษามีสิทธิ์รับการรักษาต่อในการศึกษาขยายแบบ open-label โดยที่ผู้เข้าร่วมทั้งหมดได้รับยา vosoritide ในขนาด 15.0 µg/kg/วัน ในเด็กที่ได้รับยา vosoritide แบบสุ่ม อัตราการเติบโตต่อปีเพิ่มขึ้นจาก 4.26 ซม./ปี เป็น 5.39 ซม./ปี ในสัปดาห์ที่ 52 และ 5.52 ซม./ปี ในสัปดาห์ที่ 104 เด็กที่ข้ามจากยาหลอกไปเป็นยา vosoritide ในการศึกษาเพิ่มเติม อัตราการเจริญเติบโตต่อปีเพิ่มขึ้นจาก 3.81 ซม./ปี ในสัปดาห์ที่ 52 เป็น 5.43 ซม./ปี ในสัปดาห์ที่ 104 ไม่พบผลข้างเคียงใหม่ของยา vosoritide ซึ่งจากการศึกษาทำให้ทราบว่าการรักษาด้วยยา vosoritide มีผลส่งเสริมการเจริญเติบโตที่ปลอดภัยและต่อเนื่องในเด็กที่มีภาวะ achondroplasia ที่ได้รับการรักษาทุกวันเป็นเวลาสองปี

เภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์

ยา vosoritide คือ ตัวเลียนแบบของ C-type natriuretic peptide มีผลในการส่งเสริมกระบวนการเจริญกระดูกในเด็กที่มีสภาวะ achondroplasia ทั้ง urinary cGMP และ serum collagen type X marker (CXM) ที่สูงขึ้นจากการรักษาด้วยยา vosoritide เป็น biomarkers ที่สำคัญ ในการแสดงให้เห็นถึงการเจริญของกระดูก โดยปริมาณของ cGMP เป็นตัวบ่งบอกถึง Binding activity ของ NPR-B และ CXM บ่งบอกถึงการเกิดเมแทบอลิซึมของกระดูก[1] สามารถสังเกตความต่างระหว่างกระดูกของบุคคลทั่วไปกับผู้ที่เป็นโรค achondroplasia ได้ (รูปที่ 5) โดยข้อมูลทั่วไปของยา vosoritide (ตารางที่ 1) และข้อมูลทางเภสัชจลศาสตร์ (ตารางที่ 2)



รูปที่ 5 ภาพตัดตามยาวของกระดูกแสดงการเปรียบเทียบระหว่างกระดูกของคนทั่วไปกับกระดูกของคนที่เป็นโรค achondroplasia[8]
ที่มา: https://checkrare.comfirst-participant-dosed-in-phase-2-study-of-vosoritide-for-children-with-achondroplasia/

ตารางที่ 1 ข้อมูลโดยทั่วไปของยา vosoritide[1]

ข้อมูลโดยทั่วไปของยา vosoritide	
Brand Names	Voxzogo ®
Generic Name	vosoritide
DrugBank Accession Number	DB11928
Type	Biotech
Groups	Approved, Investigational
Biologic Classification	Protein Based Therapies Peptides
Protein Chemical Formula	$C_{176}H_{290}N_{56}O_{51}S_3$
Protein Average Weight	4100.0 Da
External IDs	BMN 111/BMN-111
บริษัทผู้ผลิต	BioMarin

ที่มา:https://go.drugbank.com/drugs/DB11928?fbclid=IwAR21 n06dVNcP44eiqDHxTGW4B15s6To_BVsjwDivtwY9ycNcn7BZ XH9Rnl0

ตารางที่ 2 ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยา vosoritide[1,9]

ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยา Vosoritide (รูปแบบยาฉีด 15 mcg/kg/day)	
Absorption	เฉลี่ย C_{max}: 4.71-7.18 ng/mL เฉลี่ย AUC_{0-t}: 161-290 ng-min/mL มัธยฐาน T_{max}: 15 min.
Volume of distribution	2,880 to 3,020 mL/kg
Half-life	21.0 to 27.9 minutes
Clearance	79.4 to 104 mL/min/kg

ที่มา:https://go.drugbank.com/drugs/DB11928?fbclid=IwAR21n06dVNcP44eiqDHxTGW4B15s6To_BVsjwDivtwY9ycNcn7BZXH9Rnl0

ผลข้างเคียงของยา vosoritide

จากการทดลองทางคลินิกระยะที่ 2 พบผลข้างเคียงเล็กน้อย คือ ปวดบริเวณที่ฉีด ปวดศีรษะ ความดันต่ำ ปวดหลัง และไอ แต่อย่างไรก็ตาม ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของยา vosoritide ในระยะยาวยังไม่ทราบแน่นอน[3]

การพัฒนายา vosoritide

ขณะนี้ ยา vosoritide ถูกทดลองทางคลินิกอยู่ในระยะที่ 3 และถูกทดลองทางคลินิกในระยะที่ 2 อยู่ทั่วโลก สำหรับเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ซึ่งการทดลองระยะนี้ได้เริ่มขึ้นปี ค.ศ. 2018 และกำลังดำเนินการ[3]

ปฏิกิริยาระหว่างยา (Drug interactions)

ผู้ป่วยต้องระวังหากรับประทานร่วมกับยาลดความดัน[1] เนื่องจากพบว่ายา vosoritide อาจทำให้ความดันลดลงชั่วคราว ในทางทฤษฎี การใช้ยาร่วมกับยาลดความดันโลหิตหรือสารอินทรีย์ในเตรตอาจเพิ่มโอกาสเกิดภาวะความดันเลือดต่ำ ในการทดลองทางคลินิก ร้อยละ 13 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา vosoritide มีความดันโลหิตลดลงชั่วคราวเมื่อเทียบกับร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก เวลาเฉลี่ยที่เริ่มมีอาการจากการฉีดคือ 31 นาที[11]

ปฏิกิริยาระหว่างอาหาร (Food interactions)

ผู้ป่วยควรดื่มน้ำ 240-300 มล. หรือประมาณ 1 แก้ว และทานอาหารให้เพียงพอ 1 ชั่วโมงก่อนให้ยา เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดความดันเลือดต่ำ[1]

ปฏิกิริยาระหว่างโรค (Disease Interactions)

ไม่แนะนำให้ใช้ยา vosoritide ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตโดยประมาณ (eGFR) น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม[11]

สรุป

โรคแคระแกร็น (achondroplasia) เป็นโรคที่เกิดจากการทำงานที่ผิดปกติของจีนที่ควบคุมเกี่ยวกับความสูง ซึ่งเป็นผลทำให้ผู้ที่เป็นภาวะดังกล่าวมีลักษณะแคระ แขนขาสั้น และมีลักษณะเหมือนไม่สมส่วน เนื่องจากกระดูกอ่อนที่ไม่เจริญไปเป็นกระดูก ภาวะนี้อาจพบได้ยาก และมีอันตรายถึงชีวิต เนื่องจากกระดูกที่ไม่เจริญสามารถส่งผลต่อความดันหรือการตีบในบริเวณอวัยวะที่สำคัญซึ่งส่งผลถึงชีวิตได้ ภาวะนี้สามารถรักษาได้โดยใช้ยา vosoritide ซึ่งอยู่ในระหว่างการศึกษาเพิ่มเติมในปัจจุบัน ซึ่งเป็นลักษณะของยาฉีดใต้ผิวหนัง โดยใช้ระยะเวลาในการรักษาประมาณ 2 ปี โดยมีเงื่อนไขว่า epiphyseal plate ยังไม่ปิด อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง[1-11]

เอกสารอ้างอิง

1. DRUGBANK online. (2021). Vosoritide. [cited May 13, 2023] Available from: https://go.drugbank.com/drugs/DB11928?fbclid=IwAR2bF7mgbiGXz-VU_00Zko2NHBn1nkqBL4JWUswwFR0UxnmW-67cadWU9WqWI
2. Paton DM. Efficacy of vosoritide in the treatment of achondroplasia. Drugs Today (Barc). 2022; 58(9):451-6. doi.org/10.1358/dot.2022. 58.9.3422313
3. Beyond Achondroplasia. 2023. BMN-111 Mechanism of Action. [cited May 13, 2023] Available from: https://www.beyondachondroplasia.org/en/health/treatments/emergent-treatments/22-vosoritide?fbclid=IwAR0t99LfZbOpeZfzaQnCNso4Uk_2akncPaPFl0IMcqSEyGE0Ojbwa7hMQII
4. Duggan S. Vosoritide: first approval. Drugs 2021; 81(17):2057-62. doi.org/10.1007/s40265-021-01623-w.
5. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. Lancet 2007;370(9582):162-172. doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61090-3.
6. Live life taller. 2021. What is Achondroplasia?. [cited May 13, 2023] Available from: https://www.livelifetaller.com/en/k/achondroplasia--21?fbclid=IwAR2SHlA_U9okq6aepUrmzZdH6yO5zyXxTB-yrkAbOFN_XrK_w4qg2IgViDk
7. Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, van den Bosch J, Shediac R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. Am J Med Genet A 2020;182(10): 2297-316. doi.org/10.1002/ajmg.a.61787.
8. Ciszewski P. First Participant Dosed in Phase 2 Study of Vosoritide for Children with Achondroplasia. 2018. [cited May 24, 2023] Available from: https://checkrare.com/first-participant-dosed-in-phase-2-study-of-vosoritide-for-children-with-achondroplasia/
9. Chan ML, Qi Y, Larimore K, Cherukuri A, Seid L, Jayaram K, et al. Pharmacokinetics and Exposure-Response of Vosoritide in Children with Achondroplasia. Clin Pharmacokinet 2022;61(2): 263-80. doi.org/10.1007/s40262-021-01059-1.
10. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. Genet Med 2021;23:2443–7. doi.org/10.1038/s41436-021-01287-7
11. Drugs.com. (2023). Vosoritide Interactions. [cited June 16, 2023] Available from: https://www.drugs.com/drug-interactions/vosoritide.html

SMJ