

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria sobre efectividad y seguridad de productos Biosimilares de Hormona de Crecimiento

Autor/es : Analía Amarilla, Natalia Tassara, Clelia Chaves, Verónica Sanguine

Fecha de realización: 22/02/2016

Resumen ejecutivo

Tecnología:

La hormona de crecimiento (HC) o somatotrofina es una proteína compuesta por 191 aminoácidos, que es sintetizada en la adenohipófisis. La deficiencia de HC produce talla y/o velocidad de crecimiento bajas y su exceso, gigantismo en la infancia y acromegalia en la adultez.

Algunas de las causas no nutricionales de retraso de crecimiento pueden ser tratadas con hormona de crecimiento exógena.

Indicaciones:

Actualmente en Argentina el uso de hormona de crecimiento está indicado en el déficit aislado de HC por secreción hipofisaria insuficiente, en el síndrome de Turner, en la Insuficiencia Renal Crónica y en la Restricción del Crecimiento Intrauterino¹⁰. Su uso está propuesto y aprobado, en otros países, para indicaciones adicionales como el Síndrome de Prader Willi, el Síndrome de Noonan y la baja talla idiopática, entre otros.

Características de la tecnología:

La terapéutica con hormona de crecimiento se inició hace más de medio siglo y pasó por diferentes etapas de obtención y producción.

La hormona de crecimiento humana (original y biosimilares) que se utiliza en la actualidad, proviene del uso de tecnología de ADN recombinante y su molécula es exactamente igual a la hormona de crecimiento endógena. Se trata de una molécula relativamente sencilla, bien caracterizada y con un amplio historial de efectividad y seguridad. A pesar de ello, los especialistas se resisten al cambio entre las diferentes marcas comerciales fundamentando su preocupación en el desarrollo de inmunogenicidad y sus posibles consecuencias clínicas y terapéuticas. Existe una amplia variación en los costos relacionados el tratamiento en función del diagnóstico, la dosis y la marca comercial utilizada.

Pregunta de investigación:

1. ¿El cambio o switching entre marcas comerciales durante el tratamiento aumenta el riesgo de efectos adversos o disminuye la efectividad?
2. ¿Los productos biosimilares de hormona de crecimiento tienen la misma efectividad que la molécula original en el tratamiento de pacientes pediátricos con indicación de recibir HC?
3. ¿Los productos biosimilares de hormona de crecimiento disponibles, son seguros para su aplicación en pacientes pediátricos con indicación aprobada de su uso?

Búsqueda y Análisis de la evidencia científica:

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, TripDatabase, LILACS, Cochrane, BVS), en buscadores genéricos de Internet como google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTAi, INAHTA, CADTH), en Agencias Nacionales e Internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos (ANMAT, FDA, EMA), en financiadores de salud (NICE, AETNA, CIGNA) y en bases de literatura gris (Teseo, NCSU Conference Papers Index). Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad. Se incluyeron además, ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

Se realizó, adicionalmente, una búsqueda del precio de la tecnología en el Manual Farmacéutico Kairos actualizado en Julio 2015. La calidad de los estudios incluidos en esta ETS (evaluación de posibles sesgos) se realizó mediante una estrategia de lectura crítica en base a herramientas. Para algunos estudios, de moderada a baja calidad que reportaron sus resultados en forma incompleta, se calcularon los desvíos estándar y los intervalos de confianza respectivos.

Resumen de los resultados: La evidencia disponible para el abordaje de la pregunta de investigación acerca de switch entre biosimilares es escasa y proveniente de estudios de baja a moderada calidad metodológica. El bajo número de estudios y número total de pacientes constituye también una debilidad de la evidencia disponible. La baja frecuencia de efectos adversos relacionados al tratamiento se traduce en falta de poder estadístico para la detección de diferencias clínicas o estadísticamente significativas entre los grupos tratados. En cuanto a la efectividad de la HC, no se desprende del cuerpo de la evidencia que haya diferencias clínicas o estadísticas significativas en los parámetros de crecimiento entre los diferentes productos biosimilares, tanto cuando se realizaron comparaciones directas como cuando los pacientes cambiaron de marca comercial durante su tratamiento. Los escasos estudios que reportaron la frecuencia de aparición de anticuerpos anti-HC, lo hicieron de manera incompleta; sin embargo de su análisis no surge sospecha de influencia de este evento sobre el perfil de eficacia o seguridad de las drogas. Tanto financiadores públicos como privados reconocidos mundialmente por sus decisiones basadas en evidencia científica, coinciden en que no hay evidencia científica de que existan diferencias en términos de efectividad y/o seguridad entre los biosimilares de hormona de crecimiento disponibles en el mercado pero sí en términos de costos.

Conclusiones:

No hay suficiente evidencia científica que permita establecer que el switching entre los diferentes biosimilares disponibles en el mercado aumente el riesgo de los pacientes en tratamiento en términos de efectividad y seguridad (Ib-2b).

No se encontró evidencia científica de superioridad de un biosimilar sobre otro en términos de efectividad y seguridad (IB-2B).

Se requiere de un mayor número de estudios de buena calidad metodológica y sin conflictos de interés con la Industria Farmacéutica que permitan analizar más profundamente estos aspectos.

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

Tabla de contenido

1. Contexto	4
2. Preguntas de investigación	4
3. Información epidemiológica y definición de baja talla	4
4. Descripción de la Tecnología	5
a. Indicaciones y formas de administración	6
b. Criterios Clínicos Generales para ingresar al Programa Nacional de Asistencia con Hormona de Crecimiento.....	8
c. Riesgos relacionados al empleo de la tecnología Sanitaria en estudio	9
d. Reacciones adversas	9
5. Estrategia para la búsqueda sistemática de Información Científica	9
6. Descripción de los Resultados	10
7. Organismos Reguladores de Medicamentos y Tecnología Médica	20
8. Políticas de cobertura	21
9. Conclusiones	21
10. Referencias Bibliográficas	22
ANEXO I	23
ANEXOII	25
ANEXO III	27

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

1. Contexto

Se recibe en la Dirección de Calidad de Servicios de Salud del mismo Ministerio, una solicitud de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) sobre “Efectividad y Seguridad de Biosimilares de Hormona de Crecimiento en niños con indicación aprobada de tratamiento”.

En el marco de las Resoluciones Ministeriales N° 1025/93, 1346/07, 1347/07, 2091/10, se creó la Asistencia de Hormona de Crecimiento que funciona actualmente dentro de la Dirección Nacional de Medicina Comunitaria y que provee dicha hormona a aquellos niños que la requieran y cumplan con los requisitos exigidos por dichas resoluciones, con el objetivo de fortalecer el acceso oportuno e igualitario al tratamiento a todas aquellas personas que no cuentan con otra forma de acceso a dicho tratamiento hormonal.

En el año 2014 se crea, mediante la resolución 2329/14¹, PROGRAMA NACIONAL DE ENFERMEDADES POCO FRECUENTES Y ANOMALÍAS CONGÉNITAS bajo la órbita de la Dirección Nacional de Medicina Comunitaria, dependiente de la SUBSECRETARIA DE MEDICINA COMUNITARIA, MATERNIDAD E INFANCIA, del MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN entre cuyos objetivos se incluye la siguiente acción “Garantizar el acceso al tratamiento con hormona de crecimiento a todas las personas que lo requieran conforme a lo establecido por el Anexo I de la presente Resolución Ministerial y que posean cobertura pública exclusiva.”³ El Anexo I de la Resolución 2329/14 fija las Normativas de Procedimientos para solicitud de Hormona de Crecimiento y se adjunta como Anexo 1 en éste informe de ETS.

A la fecha de realización del presente informe de ETS se encuentran bajo Asistencia con Hormona de Crecimiento 199 pacientes. Estos reciben hormona de crecimiento de diferentes marcas comerciales, no habiéndose producido hasta el momento sustitución de una marca comercial por otra basándose en la recomendación de expertos en endocrinología quienes sostienen que el cambio entre las diferentes marcas comerciales, podría inducir la aparición de efectos no deseados vinculados al potencial inmunogénico de las proteínas.

Esta situación ha impedido la compra de la medicación mediante llamado a licitación y por ende la optimización de los recursos económicos se ve limitada.

En este contexto surge la necesidad de evaluar la efectividad y seguridad de los productos biosimilares de hormona de crecimiento y específicamente si un cambio (también llamado switching en idioma inglés) en la marca comercial una vez instituido el tratamiento podría generar efectos adversos en los pacientes.

2. Preguntas de investigación

1. ¿El cambio o switching entre marcas comerciales durante el tratamiento aumenta el riesgo de efectos adversos o disminuye la efectividad?
2. ¿Los productos biosimilares de hormona de crecimiento tienen la misma efectividad que la molécula original en el tratamiento de pacientes pediátricos con indicación de recibir HC?
3. ¿Los productos biosimilares de hormona de crecimiento disponibles, son seguros para su aplicación en pacientes pediátricos con indicación aprobada de su uso?

3. Información Epidemiológica y definición de baja talla.

El crecimiento es un proceso complejo determinado por múltiples factores tanto endógenos (genéticos, hormonales, étnicos, metabólicos, etc.) como exógenos (nutritivos, afectivos, etc.) que actúan durante el embarazo, la niñez y la adolescencia². La talla final de un individuo, por lo tanto, no está determinada sólo por su herencia familiar sino que es el resultado de la interacción de una diversidad de otros condicionantes que actúan incluso antes del nacimiento. El retraso en el crecimiento o baja talla para la edad, es considerado por la Organización Mundial de la Salud como uno de los impedimentos para el desarrollo humano más significativos, que afecta globalmente a 162 millones de niños por debajo

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

de los 5 años de edad y que produce efectos a largo plazo sobre los individuos y las sociedades, afectando tanto el desarrollo cognitivo y físico de los individuos como así también su estado general de salud y su capacidad productiva. Las causas que más contribuyen con esta cifra se relacionan fundamentalmente con la malnutrición infantil, las prácticas en la alimentación, las infecciones y la deficiencia nutricional y del estado general de salud materna antes, durante y luego del embarazo ya que se encuentra directamente relacionada con el retraso del crecimiento intrauterino y la malnutrición del niño, entre otras cosas³. La baja talla se relaciona también con otras causas menos frecuentes como el déficit hipofisario de hormona de crecimiento, la insuficiencia renal crónica de inicio en edad infantil, algunos síndromes genéticos, como el síndrome de Turner y síndrome de Prader Willy, y la baja talla idiopática, entre otras.

Existe una variación individual de la talla de acuerdo al sexo y edad de los individuos. Las llamadas “tablas de crecimiento” permiten expresar de manera gráfica la variación individual de la estatura. Fueron creadas para dar respuesta a una necesidad clínica, como un método de pesquisa o de “screening”, para detectar individuos que no crecen normalmente. Los percentiles señalan puntos en la distribución de frecuencias que expresan el porcentaje de niños cuya estatura está por debajo de dicho percentil. Así, por ejemplo, si la estatura de un niño está en el percentil 3, esto significa que hay un 3% de niños sanos cuya talla es aún más baja que la del niño en estudio. Es importante considerar que para la tarea clínica, los pacientes de un país deben ser comparados con la población sana del mismo país, habida cuenta que los países difieren en la estatura de sus poblaciones.

Se considera que una persona presenta baja talla cuando se encuentra por debajo de los dos desvíos estándar respecto de la talla media poblacional para su sexo y edad. La talla de la población de un país generalmente se mantiene estable, aunque se producen lentos cambios acumulativos producto de la mejoría (o empeoramiento) de las condiciones de vida de sus habitantes.

En Argentina, la estatura promedio en adultos de 19 o más años de edad es de 1.62 metros (+/- 2DS; 1.54 a 1.68 m) para las mujeres y de 1.74 metros (+/-2DS; 1.82 a 1.64m) para los hombres⁴.

Es importante destacar, no obstante, que el crecimiento es un proceso dinámico y la velocidad de crecimiento es el parámetro que permite referirse a la modificación de la estatura a lo largo del tiempo, a diferencia de la talla que brinda información estática y representa la altura de un individuo en un instante puntual del tiempo (talla para edad y sexo)

4. Descripción de la Tecnología

La hormona de crecimiento (HC) o somatotrofina es una proteína compuesta por 191 aminoácidos, que es sintetizada en la adenohipófisis y cuya liberación es regulada por un factor liberador hipotalámico y por un factor inhibidor, la somatostatina. La deficiencia de HC produce talla y/o velocidad de crecimiento bajas y su exceso, gigantismo en la infancia y acromegalia en la adultez. Su principal acción se ejerce sobre el hueso y el tejido conectivo estimulando el crecimiento, pero también tiene importantes funciones metabólicas; favorece la síntesis proteica y permite la disponibilidad de sustratos por medio de la lipólisis y la glucogenólisis.

La terapéutica con hormona de crecimiento se inició hace más de medio siglo. Los primeros datos de efectividad de la hormona de crecimiento fueron publicados por el endocrinólogo Maurice Raben⁵ en 1958 quien utilizó hormona de crecimiento extraída de hipófisis humana cadavérica, en un paciente con déficit hipotálamo-hipofisario. A partir de entonces, el tratamiento se generalizó rápidamente y se diseñaron métodos de obtención de hormona de crecimiento a mayor escala. En el año 1979, gracias a los notables avances de las técnicas de ingeniería genética, comenzó la síntesis de hormona de crecimiento recombinante que desplazó paulatinamente el uso de la de origen hipofisario⁶.

El término “biológico” se refiere a aquellos productos utilizados para el diagnóstico, la prevención, el tratamiento o la cura de una amplia variedad de enfermedades y condiciones clínicas y que, característicamente, provienen de materiales originados en organismos vivos y de la tecnología de ADN recombinante e incluye una gran variedad de sustancias como proteínas, elementos sanguíneos, alérgenos, vacunas, hormonas, tejidos, terapias génicas, etc. En esta clasificación se incluyen los anticuerpos monoclonales como, por ejemplo, rituximab e infliximab y proteínas como, por ejemplo la eritropoyetina y la hormona de crecimiento humana, entre muchos otros.

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

Cuando el uso de un biológico tiene como finalidad la terapéutica, se hace referencia a él como biofármaco. Los biofármacos, a diferencia de los fármacos de composición química, se caracterizan por tener una estructura compleja y de alto peso molecular (Imagen 1), lo que conlleva la necesidad de contar con tecnología altamente sofisticada para su producción. La utilización de este tipo de tecnología en el desarrollo de biofármacos y productos biológicos explica, al menos en parte, el alto costo de los productos finales. Adicionalmente a esta complejidad en la estructura de los productos biológicos, sus diferencias respecto al comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, su particular perfil de efectos adversos y sus condiciones específicas de conservación entre otras condiciones, obligó a las agencias reguladoras al desarrollo de normativas y procedimientos de autorización para su comercialización que difieren de las utilizadas para los fármacos o moléculas convencionales.

En el caso de la agencia de regulación de Estados Unidos, Food and Drug Administration o FDA, por ejemplo, los productores (representantes de la industria farmacéutica o biotecnológica) deben solicitar un permiso especial mediante

Imagen 1. Estructura molecular de la HC una “Aplicación para Licencia Biológica” (“Biologic Licence Application o BLA”) y la aprobación para su comercialización requiere que la FDA determine, a través de

evaluaciones específicas, que el producto biológico es seguro y efectivo para el uso propuesto y que se asegura la calidad en su proceso de producción⁷.

En este contexto, el desarrollo de versiones genéricas de los productos biológicos de referencia (aquellos que recibieron la primera aprobación y consecuente patente para su comercialización), llamados **biosimilares**, resulta mucho más complejo que para las drogas convencionales.

Dentro de sus regulaciones, la FDA define que existe **biosimilitud** cuando un producto es altamente similar al biológico de referencia (aún cuando existan diferencias menores en componentes clínicamente inactivos) y no existen diferencias clínicamente significativas en términos de seguridad, pureza y potencia del producto⁸.

Una de las preocupaciones que se generan alrededor de los productos biológicos de referencia y biosimilares es su potencialidad para inducir inmunogenicidad, característica propia de las estructuras proteicas. En este contexto, la inmunogenicidad se refiere a la respuesta inmune por parte del paciente (huésped) contra la proteína terapéutica e incluye tanto la respuesta humoral como la celular, aunque en la práctica se evalúa sólo la respuesta humoral mediante el dosaje de anticuerpos llamados, en forma genérica, anticuerpos anti-droga (ADA). Cuando los ADA se dirigen contra el sitio activo del producto biológico, se denominan anticuerpos neutralizantes ya que interfieren directamente con la acción terapéutica del biológico. La potencialidad de generar inmunogenicidad se relaciona con múltiples factores, entre los que se incluyen el origen del producto (animal, humano o de fusión), el medio que se utiliza para su producción (líneas celulares, técnicas de ADN recombinante, etc.), los atributos específicos del producto (estructura molecular, cambios en la secuencia primaria, patrones de glicosilación que no están en la molécula nativa, etc.), factores específicos del paciente (sexo, edad, genética, estado inmunológico, portación de anticuerpos que puedan generar reacciones cruzadas o por exposiciones previas) y con otras características del producto como la vía, dosis y frecuencia de administración, entre otros.

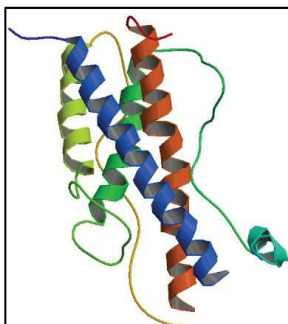
El impacto clínico del desarrollo de inmunogenicidad es variable y puede relacionarse con aspectos de seguridad (neutralización de la actividad de la proteína endógena con el consecuente desarrollo de síndromes por deficiencia o reacciones de hipersensibilidad), con la eficacia del producto (disminución de la eficacia por desarrollo de anticuerpos neutralizantes), con la farmacocinética (cambios en la vida media o en la biodistribución) o, por el contrario, pueden desarrollarse ADA sin que se correlacionen con un impacto clínico o farmacológico evidente. A pesar de esta potencialidad inmunogénica, y aun cuando se desarrollen ADA, la frecuencia de efectos adversos clínicamente relevantes o la repercusión en los efectos terapéuticos sería baja⁹.

La hormona de crecimiento humana que se utiliza actualmente, como ya se mencionó, proviene del uso de tecnología de ADN recombinante y su molécula es exactamente igual a de la hormona de crecimiento endógena. Se trata de una molécula relativamente sencilla, bien caracterizada y con un amplio historial de efectividad y seguridad por lo cual es

esperable que la producción de ADA y sus posibles consecuencias clínicas y terapéuticas sea baja. A pesar de ello, los especialistas se resisten al cambio entre las diferentes marcas comerciales fundamentando su preocupación en el desarrollo de inmunogenicidad y sus posibles consecuencias clínicas y terapéuticas.

a. Indicaciones y formas de administración

Actualmente en Argentina la cobertura de hormona de crecimiento está indicada en el déficit aislado de HC por secreción hipofisaria insuficiente, el síndrome de Turner, en la



Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

Insuficiencia Renal Crónica y en la Restricción del Crecimiento Intrauterino¹⁰, aunque su uso está propuesto y aprobado, en otros países, para indicaciones adicionales como el Síndrome de Prader Willi, el Síndrome de Noonan y la baja talla idiopática.

El **déficit aislado de hormona de crecimiento** es un trastorno hormonal en general idiopático que puede estar presente hasta en un 25% de los niños con muy baja talla (<3 o más desvíos estandar). La dosis recomendada es de 0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal por día o de 0,7 a 1,0 mg/m² de superficie corporal por día. Los criterios principales para inicio de tratamiento se muestran en la **Tabla 1**.

El **Síndrome de Turner**, por su parte, es una entidad clínica causada por una anomalía cromosómica caracterizada por la ausencia total o parcial del segundo cromosoma sexual X en línea pura o como parte de un mosaicismo cromosómico. La incidencia es de 1/2500 a 3000 recién nacidas vivas. El crecimiento de estas niñas se encuentra alterado con disminución de la velocidad de crecimiento que se hace notoria a partir de los 4 años de edad siendo la talla promedio final de las niñas con Turner en argentina de 137,9 cm, aproximadamente 20 cm menos que la talla media poblacional^{11,12}. La dosis recomendada es de 0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día ó 1,4 mg/m² de superficie corporal por día. Los criterios principales para inicio de tratamiento se muestran en la **Tabla 1**.

Los niños nacidos con bajo peso y/o talla para la edad gestacional, probablemente hayan sufrido un **Retraso en el Crecimiento Intrauterino** (RCIU) cuya etiología está vinculada a diversas causas tanto maternas como placentarias, fetales y ambientales. La mayor parte de estos niños presentan recuperación de la talla en los primeros 2-3 años de vida (catch up). Aproximadamente un 7 a 8% de los niños con RCIU finalizan con una talla adulta por debajo de lo normal¹³. La dosis recomendada para niños con RCIU sin catch up es de 0,035 mg/kg de peso corporal al día ó de 1 mg/m² de superficie corporal al día. Los criterios principales para inicio de tratamiento se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Criterios para iniciar tratamiento con HC aprobados en Argentina

Diagnóstico	Edad (años)	Estatura (referencia nacional)	VC (Estándar británico)	Edad ósea (años)
IH		Percentilo <3	Percentilo <10	≤13 niñas; ≤14 niños
ST	≥4	Percentilo <3	Percentilo <10	≤12
RCIU	≥5	Percentilo <3 o talla baja para padres	Percentilo <50	≤13 niñas; ≤14 niños

IH=Insuficiencia hipofisaria; ST=Sme. de Turner; RCIU= Retraso del crecimiento intrauterino

Los niños con **Insuficiencia Renal Crónica (IRC)** presentan frecuentemente retraso del crecimiento de origen multifactorial como consecuencia de comorbilidades asociadas a la IRC tales como la anemia, oteodistrofia, anomalías hipófiso-hipotalámico y uso de corticoides, entre otras. Los criterios principales para iniciar tratamiento con HC se detallan en la **Tabla 2**. La dosis recomendada en IRC es de 0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día ó 1,4 mg/m² de superficie corporal por día.

Tabla 2. Criterios para iniciar el tratamiento con HC aprobados en Argentina para niños con IRC.

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

Pre trasplante		Post trasplante
Talla (percentilo)	<3	<3
Velocidad de crecimiento (percentilo)	≤10	≤10
Edad Cronológica (años)	>4	>4
Edad ósea (años)	<12;<13	<12;<13
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m ²)	>50	>50
Hemoglobina(mg/dl)	≥10	≥10
Bicarbonato (mmol/ml)	≥20	≥20
Hormona paratiroidea (veces sobre el valor normal)	<4	
Albúmina (g/dl)	≥3	≥3
Relación peso/talla (sin edemas) (%)	>78	>78
Tiempo post trasplante (año)		1
Dosis de metilprednisona (mg/kg/d)		<0.25

La administración de hormona de crecimiento se realiza por vía subcutánea 6 a 7 veces por semana. Existen diferentes formas comerciales cuyas diferencias principales se encuentran relacionadas con la forma de presentación (frasco ampolla, jeringa prellenada, etc.) y no con el principio activo, ya que todas contienen la hormona de crecimiento recombinante estructuralmente idéntica a la humana.

Actualmente, en Argentina se encuentran disponibles 9 marcas comerciales, las cuales tienen diferentes presentaciones, pero todas ellas provienen del uso de tecnología de ADN recombinante (el detalle de las mismas y su costo se presentan en la **Tabla 3**. Una evaluación de Tecnología Sanitaria del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) en el año 2003, realizó un análisis de seguridad y efectividad de las diferentes presentaciones de hormona de crecimiento no encontrando evidencia de superioridad de una forma de presentación o de aplicación sobre otra. Sí, en cambio, encontraron diferencias entre los precios de las diferentes presentaciones disponibles por lo que sugieren que la elección entre las diferentes opciones sea realizada en función de otros aspectos, como la preferencia de los pacientes, la adherencia al tratamiento y los costos¹⁵.

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

Tabla 3. Marcas y formas comerciales disponibles en Argentina

Nombre Comercial	Laboratorio	Presentación	Forma de administración	Precio AR\$	País de origen
Biotropin	Ivax Arg.	12UI	Subcutánea	\$ 3498.98	Israel
Genotropin	Pfizer	16UI	Subcutánea	\$ 5315.44	USA
Genotropin	Pfizer	36UI	Subcutánea	\$ 11959.79	USA
HHT	Sidus	4UI	Subcutánea	\$ 548.72	Argentina
HHT	Sidus	16UI	Subcutánea	\$ 2195.87	Argentina
Hutrope	Eli Lilly	18UI	Subcutánea	\$ 6032.63	USA
Hutrope	Eli Lilly	36UI	Subcutánea	\$ 12531.36	USA
Norditropin Nordiflex	Novo Nordisk	Lapicera 10mg	Subcutánea	\$ 8878.32	Dinamarca
Norditropin Nordiflex	Novo Nordisk	Lapicera 15mg	Subcutánea	\$ 13317.47	Dinamarca
Norditropin Nordiflex	Novo Nordisk	Lapicera 5mg	Subcutánea	\$ 4439.12	Dinamarca
Norditropin Nordilet	Novo Nordisk	Iny. 5 mg	Subcutánea	\$ 2812.10	Dinamarca
Norditropin Simplexx	Novo Nordisk	10mg	Subcutánea	\$ 5624.12	Dinamarca
Norditropin Simplexx	Novo Nordisk	15mg	Subcutánea	\$ 8436.32	Dinamarca
Norditropin Simplexx	Novo Nordisk	5mg	Subcutánea	\$ 2812.10	Dinamarca
Omnitrope	Sandoz	10mg	Subcutánea	\$ 9911.16	Suiza
Omnitrope	Sandoz	5mg	Subcutánea	\$ 4955.61	Suiza
Saizen 12mg	Merck Serono	12mg	Subcutánea	\$ 14030.62	USA Canada
Saizen 6mg	Merck Serono	6mg	Subcutánea	\$ 7015.32	USA Canada
Saizen 8mg Click Easy	Merck Serono	8mg	Subcutánea	\$ 9075.85	USA Canada
Zomacton	Ferring	10mg	Subcutánea	\$ 9783.30	Suecia
Zomacton	Ferring	4mg	Subcutánea	\$ 3913.32	Suecia

Fuente: Manual Farmacéutico Kairos 2015¹⁴

b. Criterios Clínicos Generales para ingresar al Programa Nacional De Asistencia con Hormona de Crecimiento¹

Para solicitar la asistencia con hormona de crecimiento se evalúan todos los siguientes criterios:

- La estatura del/a paciente deberá estar por debajo del percentilo 3 de acuerdo a las tablas elaboradas por el Ministerio de Salud de la Nación. Este criterio podrá no cumplirse sólo en caso de pacientes con insuficiencia de hormona de crecimiento (orgánica adquirida o de detección neonatal-infantil), en cuyo caso se considerará de mayor relevancia la velocidad de crecimiento baja.
- La velocidad de crecimiento deberá ser menor a la del percentilo 10 referidas en el standard británico refrendado por las guías de crecimiento de la OPS y de este Ministerio. El cálculo de la misma debe surgir de al menos dos determinaciones de estatura en el transcurso de un (1) año y debe referirse en centímetros por año (cm/año). La única excepción al período de un año para la determinación de la velocidad de crecimiento es la Insuficiencia Hipofisiaria de inicio neonatal.
- La edad ósea debe ser igual o menor a 13 años en las niñas e igual o menor a 14 años en los varones.

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

- d) La baja estatura del niño/a debe cumplir un papel central en la salud biopsicosocial del/a paciente y el aumento de la estatura inducido por el tratamiento debe participar, como factor importante, en una mejoría de su calidad de vida.
- e) En caso de tratamientos previos con hormona de crecimiento éstos deben haber demostrado su efectividad mediante la inducción del aumento significativo de la velocidad de crecimiento del paciente. Se considerarán excepciones a esta situación de acuerdo a las argumentaciones presentadas por el equipo de salud. Si el fracaso previo de tratamiento o discontinuidad del mismo estuviera relacionado a la no adherencia del paciente y su familia al tratamiento, el equipo tratante deberá reforzar la contención y seguimiento del paciente. Desde el Programa se realizará seguimiento personalizado del caso y si se produjera nuevo abandono de tratamiento o no cumplimiento de los requisitos, se dará de baja a la asistencia con hormona de crecimiento.

c. Riesgos relacionados al empleo de la Tecnología Sanitaria en estudio:

Contraindicaciones para la administración de Hormona de Crecimiento:

- # Evidencia de tumor en actividad
- # Promoción del crecimiento en los niños cuando las epífisis están cerradas.
- # Pacientes con enfermedad crítica aguda.
- # Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

d. Reacciones adversas:

La frecuencia de reacciones adversas es baja, entre las reportadas se encuentran las siguientes:

- # Desarrollo de anticuerpos contra la proteína. El anticuerpo contra la hormona de crecimiento con ligadura inferior a 2mg/l no se ha relacionado con la atenuación del crecimiento.
- # Reacciones en el lugar de la inyección como dolor o ardor relacionado a la misma, fibrosis, nódulos, enrojecimiento, inflamación, pigmentación, sangrado o lipoatrofia.
- # Cefalea.
- # Hematuria.
- # Hipotiroidismo.
- # Hiperglucemia leve: los pacientes con Diabetes Mellitus, intolerancia a la glucosa, factores de riesgo para el desarrollo de la misma o antecedentes familiares de diabetes tipo II deben ser controlados. En los pacientes bajo tratamiento con insulina puede ser necesario el ajuste de la dosis de la misma, dado que la hormona de crecimiento puede inducir a un estado de resistencia a la insulina.
- # Un número escaso de pacientes pediátricos tratados con hormona de crecimiento desarrolló Leucemia, tanto con la hormona de crecimiento de origen en la pituitaria como con somatotrofina recombinante.

5. Estrategia para la Búsqueda de Información Científica

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, TripDatabase, LILACS, Cochrane, BVS), en buscadores genéricos de Internet como google, en Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTAi, INAHTA, CADTH), en Agencias Nacionales e Internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos (ANMAT, FDA, EMA), en financiadores de salud (NICE, AETNA, CIGNA) y en bases de literatura gris (Teseo, NCSU Conference Papers Index). La búsqueda fue realizada en forma independiente por 3 investigadores y las diferencias fueron discutidas y consensuadas en una reunión presencial. Como estrategia de búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave: biosimilars OR biological medicinal product OR recombinant human growth hormone OR human growth hormone, OR somatotropin OR, somatropin OR hGH, safety OR adverse effects OR harm, switching, immunogenicity. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad. Se incluyeron además, ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés y español a los que se pueda tener acceso a texto completo sin filtro por año de publicación. La búsqueda se limitó a menores de 18 años. Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo. Se aplicó luego una selección final en base a la referencia del título y al abstract siendo excluidos aquellos estudios que no aplicaron para el objetivo de la ETS.

Se realizó además una búsqueda del precio de la tecnología en el Manual Farmacéutico Kairos actualizado en Julio 2015. En la **Tabla 4** se resumen la estrategia de búsqueda utilizada y los trabajos seleccionados para el análisis.

La calidad de los estudios incluidos en esta ETS (evaluación de posibles sesgos) se realizó mediante una estrategia de lectura crítica en base a herramientas estandarizadas para éste fin de acuerdo a si se tratara de ECCA (Guyatt-Sackett-Cook modificado⁵) o RS/Metanálisis (AMSTAR acortado⁶). Para algunos estudios, de moderada a baja calidad que reportaron sus resultados en forma incompleta, se calcularon los desvíos estándar y los intervalos de confianza respectivos, mediante la utilización de la fórmula estadística correspondiente al tipo de datos analizados y los resultados fueron confirmados mediante el uso del software estadístico Stata.

Tabla 4. Estrategia de búsqueda y selección de artículos

<i>Sitio de búsqueda</i>	<i>Palabras Clave</i>	<i>Trabajos encontrados</i>	<i>Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión</i>	<i>Trabajos incluidos luego de revisión de Título y Abstract</i>
TRIP DATA BASE/EXCELENCIA CLINICA	<i>Somatotropin OR somatropin OR hurman growth hormone AND biosimilar AND switching</i>	4	3	1 (ya encontrado en pubmed-Peterkova)
COCHRANE DATA BASE	<i>somatropin or somatotropin and effect and switching and biosimilar</i>	60	17	0
LILACS	<i>(somatropin) OR (somatotropin) AND (effect) AND (biosimilar)</i>	3	2	1 (ya encontrado en pubmed-Peterkova)
PUBMED	<i>children AND(biosimilars OR recombinant human growth hormone) AND (human growth hormone OR somatotropin OR somatropin OR hGH) AND (safety OR adverse effects OR harm) OR</i>	2864	387	2 (Peterkova y Rommer 2009)
INAHTA	<i>Por consulta vía mail</i>	11	11	3 (Cadth 2014 para Turner Cadth 2014 para DHC; Bryant)
Literatura gris	<i>Human Growth hormone AND switching</i>	78	4	2 (Rashid y Foldmark)

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

6. Descripción de los resultados

A. Rashid y col.¹⁶ 2014 realizaron un estudio de cohortes retrospectivo, de moderada a baja calidad (2b), basándose en información proveniente de un sistema de salud integrado del sur de California. Para ello, incluyeron un total de 103 pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de déficit de HC (n= 57), baja talla idiopática (n=26) y síndrome de Turner (n=20) que habían recibido tratamiento con hormona de crecimiento de marcas comerciales diferentes a Omnitrope® durante más de 15 meses y que, durante el tratamiento, cambiaron (“switch”) a la marca comercial Omnitrope®. Se consideró un período de análisis de 15 meses pre y post cambio. Los resultados primarios medidos fueron la talla (T), la variación en el desvío standard de la talla(Δ DST), la velocidad de crecimiento (VC) y la variación en el desvío standard de la velocidad de crecimiento (Δ DSVC). Todos los pacientes contaban con un registro de talla 7 días previos al switch. Los resultados se reportaron en forma parcial ya que no se informaron el desvío standard y/o intervalo de confianza por lo que fueron calculados por los autores del actual informe de ETS. El análisis de los resultados mostró que la talla pre-switch se incrementó en promedio 7.71cm +/- 2.65 (IC95%; 10.36-5.06 cm)[♦] y la post-switch de 6.52cm +/- 2.61 (IC 95% ; 11.6 a 1.4 cm)[♦] En ambos casos la diferencia resultó ser estadísticamente significativa. Cuando se analizó por subgrupos de patología, la diferencia promedio fue similar en cada grupo. El desvío estándar se incrementó en promedio en 0.04 puntos post switch vs. 0.10 en el preswitch. La velocidad de crecimiento disminuyó en los 6 meses previos al switch en un promedio de 0.43 cm/año +/- 0.41 (IC95%, -0.37 a 1.23)[♦] y continuó en descenso luego del switch con una reducción promedio de 1.06cm/año +/-0.41 (IC 95%, 1.86 a 0.26)[♦] Este descenso se acompañó de una disminución promedio del desvío estándar de 0.52 puntos a los 15 meses post-switch. Los autores consideran que este descenso puede ser atribuido a la edad de los pacientes, el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento (disminución de la VC post-catch up) y el estado puberal de la población en estudio. No obstante esta disminución de la VC, Rashid y col concluyen que su estudio demuestra que, luego del switch a Omnitrope® los pacientes continuaron creciendo dentro de la trayectoria o curva de crecimiento preswitch y que por lo tanto, el cambio de HC No Omnitrope® a Omnitrope® es posible de realizarse sin riesgo de impacto negativo en el crecimiento de los pacientes.

Además de las limitaciones propias de los estudios observacionales retrospectivos, la validez del estudio de Rashid y col. resulta cuestionada por la declaración de conflictos de interés de varios de los autores quienes se declaran consultores arancelados de Sandoz, laboratorio productor de Omnitrope. El estudio fue financiado en su totalidad por la misma firma farmacéutica.

[♦] Desvío estándar e intervalos de confianza calculados por autores de la actual ETS en base a la media, desvío estándar y n de pacientes de cada grupo.

B. La Agencia de Medicamentos y Tecnologías en Salud de Canadá (CADTH) realizó en el año 2014 una RS¹⁷ de buena calidad(2a), cuyo objetivo fue comparar la efectividad y seguridad del tratamiento con HC Genotropin® vs otras marcas comerciales disponibles en Canadá (Humatrope®, Nutropin®, Omintrope® y Saizen®) en niñas con baja talla asociada a Síndrome de Turner. Los autores no encontraron ningún ECCA que cumpliera los criterios de inclusión y sólo incluyeron en su análisis dos Revisiones Sistemáticas realizadas en contexto de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias y que presentaron como limitantes la búsqueda sólo en idioma inglés, la falta de mención de posible sesgo de publicación y en una de ellas, Takeda et al., los autores no reportaron la existencia o ausencia de conflictos de interés.

Las dos RS incluidas fueron:

1) la realizada por **Takeda y col. en 2010** que incluyó seis ECCA sobre la efectividad de hormona de crecimiento de 3 diferentes marcas comerciales (Humatrope®, Norditropin® y Genotropin®) vs. no tratamiento o vs. placebo en niñas con Sme. de Turner (la RS completa de estos autores incluyó también el análisis de estudios que evaluaron la efectividad de GH para otras indicaciones como DHC, SHOX, Sme de Prader Willi, IRC y RCIU)

2) otra de **Li y col de 2007**(también de CADTH) que incluyó 6 ECCA (tres de ellos incluidos en la RS de Takeda) y nueve estudios observacionales (en los que no se hizo referencia al nombre comercial de la somatotropina utilizada). Ambas RS utilizaron diferentes métodos para clasificar la calidad de la evidencia proveniente de los ECCA, por lo cual aquellos estudios incluidos en ambas RS fueron categorizados de manera diferente por los autores, en cuanto a calidad se refiere.

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

El detalle de los estudios incluidos en ambas RS, la duración del/los tratamientos considerados y los comparadores utilizados se detallan en la **Tabla 5**

Tabla 5. Características de los estudios de Li 2007 y Takeda

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

Estudios Incluidos	Duración del tratamiento	Intervención y comparadores	Incluidos en Li y col. 2007	Incluidos en Takeda y cols. 2010
Ensayos Clínicos Controlados y Aleatorizados				
Stephure y CGHAC 2005	5,7 +/- 1,6 años (anexo: seguimiento a 10,6 +/- 1,7 años desde la aleatorización)	Humatrope 0,30 mg/kg/sem (n=61) vs no tratam (n=43)	X	X
Quigley y cols. 2002	1,5 años	Humatrope 0,27 mg/kg/sem (n=45) vs Humatrope 0,36 mg/kg/sem (n=49) vs placebo (n=41)	X	X
Davenport y cols. 2007	2 años	Humatrope 50 mcg/kg/día (n=41) vs no tratam (n=37)		X
Gravholt y cols. 2002	2 meses	Norditropin 0,1 UI/kg/día vs placebo, n=12. crossover		X
Gravholt y cols. 2005	2 meses	Norditropin (1,3 +/- 0,3) mg/día vs placebo, n=9. crossover		X
Johnston y cols 2001	> 5 años (Randomizado: 1 año)	Genotropin 28 a 30 UI/m2/sem (n=22) vs Genotropin+estrógenos- ES- (n=23) vs (ES 50 a 75 ng/kg/día, n=13) (1 año después todas las pacientes del grupo ES recibieron ES+Genotropin, 2 años después todas las pacientes mayores de 12 años recibieron Genotropin+ES)	X	X
Kollmann y cols. 1991	1 año	Somatropin 2UI/ m2/día (n=29) vs Somatropin 3UI/ m2/día (n=26) vs no Somatropin (n=29)	X	
Rosenfeld 1990 y Rosenfeld y cols. 1987	1 año (luego del primer año se administró tratam activo al grupo control)	Somatropin (n=17) vs Somatropin+ oxandrolona (n=17) vs Oxandrolona sola, (n=18) vs no somatropin ni oxandrolona (n=18)		
Ross y cols. 1997	1 a 7 años	Humatrope 0,1 mg/kg 3 veces por sem (n=20) vs placebo (n=20)	X	
Estudios Observacionales				
Bakalov y cols. 2004	5,0 +/- 2,1 años	Somatropin (n=23) vs no somatropin (n=23), detalles no reportados	X	
Bechtold y cols. 2006	5,2 +/- 2,5 años	Somatropin (n=26) vs no somatropin (n=12), detalles no reportados	X	
Bertelloni y cols. 2000	5,3 +/- 1,4 años	Somatropin + estrógenos (n=14) vs estrógenos (n=12), dosis somatropin: 0,8 a 1 UI/kg/sem	X	
Dacou-Voutetakis y cols. 1998	2,2 +/- 1,2 años	Somatropin (n=82) vs no somatropin (n=41) somatropin=0,78 +/- 0,12 UI/kg/sem	X	
Hochberg y Zadik 1999	5,1 +/- 1,9 años	Somatropin+estrógenos (n=25) vs estrógenos (n=24), detalles no reportados	X	
Naeraa y cols. 1994	Datos reportados por dos años	Somatropin+estrógenos (n=18) vs estrógenos (n=8) vs somatropin. Dosis somatropin: 0,1UI/kg/día	X	
Pasquino y cols 1996	3 a 6 años	Somatropin (n=18) vs no somatropin (n=18). Dosis somatropin: 0,5 UI/kg/sem	X	
Pasquino y cols 2005	8,2 +/- 1,4 años pacientes menores a 11 años; 5,3 +/- 1,6 años pacientes mayores de 11 años	Somatropin (n=60) vs no somatropin (n=59), Dosis somatropin: 0,33 mg/kg/sem	X	
Taback y cols. 1996	No reportado	Somatropin (n=17) vs no somatropin (n=14). Dosis somatropin: 0,05 mg/kg/día 6 días por semana	X	

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

1) Los 6 ECCA incluidos en la RS de **Takeda et al.** fueron considerados de baja calidad metodológica y dado el reporte pobre y heterogéneo de sus resultados, los autores no pudieron realizar un meta-análisis para obtener una medida sumaria de los mismos por lo que se describen los resultados individuales de los estudios.

La talla final (T) alcanzada fue reportada en 4 de los 6 ECCA. Dos de ellos, (*Stephure and CGHAC 2005* y *Johnston y col. 2001*) fueron los que reportaron mayor duración de tratamiento e incluyeron pacientes con un promedio de edad de 10.3 y 9.1 años y una talla media inicial de 119.1 y 114 cm respectivamente. La talla promedio final reportada en ambos estudios fue similar, y alcanzó en el estudio de Stephure and CGHAC 2005 (Humatrope® vs no tratamiento), luego de 5.7±1.6 años de seguimiento, los 147,5 cm ±8.9, correspondiendo a una diferencia de medias de 28.3 cm ± 8.9 resultando ser estadísticamente significativa respecto al grupo control 19.0 cm±/ 6.1 (p<0.001) mientras que en Johnston et al (Genotropin® vs. Estrógenos) la talla media final fue de 146.2 cm ±/ 5.3 pero no se reportó la diferencia de medias entre ambos grupos (los autores de la presente ETS no pudieron calcularla por insuficiencia de datos). *Stephure et al* realizaron una extensión de su ECCA hasta alcanzar un promedio de tratamiento de 10.6 años desde la randomización. Los resultados de estos estudios se muestran en la **Tabla 6**.

Davenport et al (Humatrope® vs. no tratamiento), por su parte, reportaron un cambio promedio en la talla final de 20.4 cm±/ 3.3 constituyendo una diferencia estadísticamente significativa respecto al control cuyo promedio fue de 13.6 cm ±/ 3.5 (p<0.001).

Diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Humatrope® vs no tratamiento) también fueron reportadas para la variación en el desvío estándar de la talla (Δ DST) en el estudio de *Stephure et al* (1.6 puntos ±/ 0.6 vs. 0.3 puntos ±/ 0.4 respectivamente; p<0.001). Diferencias en la variación del desvío estándar de la talla fueron reportadas también por *Johnston et al* pero su significancia estadística no fue mencionada. **Tabla 6**.

Stephure et al y *Davenport et al* reportaron también la VC que fue más favorable para el grupo tratado con Humatrope® (6.00 cm/año ±/1.1 y 8.4 cm/año ±/ 1.6 respectivamente medida al finalizar el segundo año de tratamiento) que en el grupo control sin tratamiento (3.8 cm/año ±/ 1.2 y 5.5 cm/año ±/1.8, respectivamente). En ambos estudios se reportó una disminución de la VC entre el primer y segundo año de tratamiento (probablemente vinculado al catch up que ocurre al iniciar tratamiento). Estos resultados y la variación en el desvío estándar de la VC (Δ DSVC) se describe en la **Tabla 6**.

Quigley et al también compararon la VC de niñas con Turner que fueron tratadas con dos diferentes dosis de Humatrope® vs placebo. La VC resultó ser mayor en los grupos que recibieron Humatrope®: 6.6 cm/año ±/ 1.1 y 6.8 cm/año ±/ 1.1 en las ramas tratamiento vs 4.2 cm/año ±/ 1.1 en la rama placebo (p< 0.001). **Tabla 6**.

2) **Li et al** incluyeron un total de 6 ECCA en su RS, 3 de los cuales fueron incluidos en la RS de Takeda, por lo que no serán comentados aquí (*Stephure, Quigley y Johnston*). Dos de estos 6 ECCA fueron considerados de alta calidad metodológica (*Quigley et al. 2002* y *Stephure et al 2005*), tres de buena calidad (*Johnston et al 2001, Kollman et al. 1991* y *Rossenfeld et al. 1990*) y uno de moderada a baja calidad metodológica (*Ross et al. 1997*).

Kollman et al compararon la variación en el desvío estándar de la talla (Δ DST) entre pacientes que recibieron tratamiento con somatotropina (no informan nombre comercial de la HC utilizada) en dos diferentes dosis vs. no tratamiento. Las ramas que recibieron HC mejoraron un promedio de 0.62 DS ±/ 0.92 y 0.82 DS ±/ 1.07 puntos mientras que el promedio de puntaje en el grupo control prácticamente no se modificó: -0.01DS ±/ 0.95. **Tabla 6**

Rossenfeld et al, por su parte, reportaron sus resultados en términos de **VC y Δ DSVC**. Randomizaron a los pacientes en tres ramas, una que recibió tratamiento con HC (no informan marca comercial de HC administrada) más oxandrolona, otra que recibió HC sola y la tercera de no tratamiento. La VC fue significativamente mayor en las ramas que recibieron HC con y sin oxandrolona, 9.8 cm/año ±/ 1.4 y 6.6 cm/año ±/ 1.2 respectivamente vs. 3.8 cm/año ±/ 1.1 en la rama de no tratamiento (p<0.05). **Tabla 6**

En cuanto a los 9 estudios observacionales (5 retrospectivos y 4 prospectivos) incluidos en la RS de Li y col. solo 1 fue considerado de buena calidad (*Hochberg and Zadik 1999*). Entre el resto, seis estudios se clasificaron como moderada calidad metodológica (*Bakalov et al 2004, Dacou-Voutetakis et al 1998, Naeraa et al 1994, Pasquino ETA al 1996, Pasquino et al 2005 y Taback et al 1996*) y los dos restantes de baja (*Bechtold et al 2004 y Bertelloni et al 2000*).

Li y col meta-analizaron los resultados de los estudios prospectivos y concluyeron que la talla final en los pacientes tratados con somatotropina fue significativamente mayor que en los pacientes que no recibieron HC con una diferencia de medias ponderada (WMD o weighted mean difference) de 5.86 cm (IC95%, 4.30 a 7.41) favoreciendo al grupo tratado

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

con HC. Dos de estos estudios reportaron también la variación en el desvío estándar de la talla que también favoreció al grupo tratamiento, WMD=1.08 puntos (IC95%, 0.78 a 1.38).

Los estudios retrospectivos no cumplieron los criterios de homogeneidad para ser meta-analizados por lo que sus resultados fueron reportados en forma independiente. Los resultados principales se muestran en el **Tabla 7**.

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

Tabla 6. Resultados principales de los estudios incluidos en la RS

Estudio	Diseño	Estudios individuales incluidos (para RS)	Población	Comparador	Puntos finales				Nivel de Evidencia
					Talla (T) (diferencia de medias respecto al basal)	ΔDST (diferencia de medias respecto al basal)	CV (diferencia de medias respecto al basal)	ΔDVC (diferencia de medias respecto al basal)	
Rashid y col (DHC; BTI; ST)	CR		N=103 <18 años Diagnóstico: DHC (N=57), BTI(N=26)y ST (N=20)	Misma población antes y después del cambio de marca comercial	Preswitch	Preswitch	Preswitch	Preswitch	2b
					7.71cm +/- 2.65 DS (IC95% 10.36-5.06 cm)	Disminuyó 0.04	0.43cm/año +/- 0.41DS (IC95% -0.37 a 1.23 cm)	NR	
					Postswitch	Postswitch	Postswitch	Postswitch	
					6.52 +/- 2.61 DS; (IC 95% de 11, 63 a 1.4 cm)	Disminuyó 0.10	1.06cm/año +/- 0.41 DS (IC 95%, 1.86 a 0.26)	Disminuyó 0.52	
Takeda y col 2010 (CADTH 2014 - Síndrome de Turner)	RS	Stephure y CGHAC 2005- ECCA (5,7+/- 1,6 años desde la randomización)	Grupo 1(N=61): HC (Humatrope® 0,30 mg/kg/sem)	Grupo 2 (N=43) control sin tratamiento	Grupo 1: 28,3 cm +/- 8,9 DS Grupo 2: 19 cm +/- 6,01 DS P<0,001	Grupo1: 1,6 +/- -0,6 Grupo2: 0,3 +/- -0,4 P<0,001	Grupo 1: 7,6 cm/año +/- 1,2 Grupo 2: 4,2 cm/año +/- 1,1	No reportado	2a
		Stephure 2005- ECCA (10,6 +/- 1,7 años desde la randomización)	Grupo 1(N=61): HC (Humatrope® 0,30 mg/kg/sem)	Grupo 2 (N=43): control sin tratamiento	Grupo 1: 30,3cm +/- 8,3 DS Grupo 2: 21,6 cm +/- 6,2 DS P<0,001	Grupo 1: 1,1 +/- -0,5 Grupo 2: 0,0 +/- -0,5 P<0,001	Grupo 1: 6,0cm/año +/- 1,1 Grupo 2: 3,8cm/año +/- 1,22	No reportado	
		Quigley 2002 - ECCA	Grupo 1: Humatrope® 0,27 mg/kg/sem Grupo 2: Humatrope® 0,36 mg/kg/sem + placebo	Grupo 3: placebo +placebo	No reportado	No reportado	Grupo 1: 6,6 cm/año +/- 1,1 Grupo2: 6,8cm/año +/- 1,1 Grupo 3: 4,2 cm/año +/- 1,1 P < 0,001	No reportado	
		Davenport 2007- ECCA	Grupo 1 (N= 45): Humatrope®	Grupo 2 (N=44): no tratamiento	A los 2 años Grupo 1: 20,4 +/- 3,3 cm Grupo 2: 13,6 +/- 3,5 cm. P>0,001		Año 1: Grupo 1: 11,7 +/- 2,4 cm/año Grupo 2: 8,0 +/- 2,4 cm/año Año 2: Grupo 1: 8,4 +/- 1,6 cm/año Grupo 2: 5,5 +/- 1,8 cm/año.	Año 1 Grupo 1: 1,75 +/- 1,25 Grupo 2: 0,83 +/- 0,95 Año 2: Grupo 1: 0,70 +/- 1,11, Grupo 2: -1,63 +/- 1,29	
		Johnston 2001- ECCA	Grupo 1 (N=22): Genotropin® Talla basal 113.2 (93.2 to 135.1) Grupo 2 (N=23): Genotropin® + etinilestradiol. Talla basal 114.9 (93.6 to 139.2)	Grupo 3 (N=13): Estinilestradiol. Talla basal 114.0 (94.6 to 140.0)	Diferencia de medias NO reportada. Talla final al año: Grupo 1: 146.2 ± 5.3 Grupo 2: 148.2 ± 4.6 Grupo 3: 145.5 ± 4.6 P: no reportada	Al año: Grupo 1: 0.7 ± 0.7 Grupo 2: 1.0 ± 0.9 Grupo 3: 0.4 ± 0.9 A los 5 años: Grupo 1: 1.6 ± 0.9 Grupo 2: 1.8 ± 0.9 Grupo 3: 1.2 ± 0.7	No reportado	No reportado	
		Gravholt 2002 ECCA	Grupo 1 (N= 12): HC	Grupo 2(N=26): placebo	No reportados (Reporta efectos metabólicos de la HC)				
Gravholt 2005 ECCA	Grupo 1: HC + placebo Grupo 2: HC + etinilestradiol	Grupo 3: placebo solo	No reportados (Reporta efectos metabólicos de HC)						
Li y col 2007 (CADTH 2014 Síndrome de Turner)	RS	Stephure 2005- ECCA	ver RS Takeda					2a	
		Quigley 2002 - ECCA	Ver RS Takeda						
		Johnston 2001- ECCA	ver RS Takeda						
		Kallman 1991 ECCA	Grupo 1 (N=29):: HC 2UI/m2/día Grupo2 (N=26): HC 3UI/día	Grupo 3 (N=29): no tratamiento	No reportado	Grupo 1: 0,62 DS +/- 0,92 Grupo 2: 0,82 DS +/- 1,07 Grupo3: -0,01 DS +/- 0,95	No reportado		No reportado
		Rosenfeld 1990 ECCA	Grupo 1: HC Grupo 2: HC+oxandrolona	Grupo 3: no tratamiento	No reportado	No reportado	Grupo 1: 9,8 cm/año +/- 1,4 Grupo 2: 6,6 cm/año +/- 1,2 Grupo 3: 3,8 cm/año +/- 1,1 P<0,05		Grupo 1: 6,6 DS +/- 1,2 Grupo 2: 3,10 DS +/- 1,2 Grupo 3: -0,10 DS +/- 1,0 P no reportada
Ross 1997 ECCA	N=40		No reportados (reportan efectos cognitivos)						
CADTH 2014 (Déficit de HC)	RS	Romer y col 2007 ECCA	Grupo 1 (N=45): Genotropin®	Grupo 2 (N=44): Omnitrope®	Grupo 1: 8,4 cm (no reportan IC) Grupo 2: 8,6 cm (no reportan IC) Diferencia entre grupos: 0.23 cm (-0.59 to 1.06)	Grupo 1: 0,67 DS (no reportan IC) Grupo 2: 0,73 DS (no reportan IC) Diferencia entre grupos: 0.12 (-0.06 to 0.30)	Grupo 1: 6,84 cm/año (no reportan IC) Grupo 2: 6,9 cm/año (no reportan IC) Diferencia entre grupos: -0.20 (-1.34 to 0.94)	Grupo 1: 7,28 DS (no reportan IC) Grupo 2: 8,14 DS (no reportan IC) Diferencia entre grupos: 0.76 (-0.57 to 2.10)	2a
		Shih 1994 ECCA	Grupo 1 (N=5): Genotropin®	Grupo 2 (N=5): Humatrope® Grupo 3 (N=5): Saizen®	Grupo 1: 11,3 cm Grupo 2: B=9,4 cm Grupo3: C=11,1 cm No reportan IC	Grupo 1: 1.33 Grupo 2: 0,66 Grupo 3: 1,06 No reportan IC	Grupo 1: 7,9 cm/año Grupo 2: 5,4 cm/año Grupo 3: 7,4 cm/año	No reportado	
Romer et al 2009 (déficit de HC)	ECCA		Grupo 1 (N=22): pacientes en tratamiento con Genotropin® con switch a Omnitrope®	Grupo 2 (N=27): Pacientes en tratamiento con Omnitrope SIN switch	Talla (T) No reportada	Grupo 1: -0,78DS (no reportan IC) Grupo 2: -1,01 DS (no reportan IC) Diferencia entre grupos a los 7 años: 0,25 SD (IC95% -0,33 a 0,83)	Diferencia de medias entre grupos a los 7 años: -0,07 (IC95% -1,43 a 1,29)	Diferencia de medias entre grupos a los 7 años: -0,37 (IC95% -2,02 a 1,28)	2b
Peterkova 2007 (Déficit de	ECCA		Grupo 1 (N=98): Valtropin®	Grupo 2 (N=49): Humatrope®	No reportado	No reportado	Grupo 1: 11,3 +/- 3 cm/año Grupo 2: 10,5 +/-	Diferencia de medias entre ambos grupos: 0,09	2b

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

Tabla 7. Resumen de resultados de estudios observacionales incluidos en el trabajo de Li et

Estudio	Somatropina		Control		Ponderado	Diferencia de medias (IC 95%)
	N	(media+/-SD)	N	(media+/-SD)		
Talla Final						
Estudios Prospectivos						
Pasquino et al. 1990	18	147.60 ± 7.30	18	142.20 ± 4.90	14.64	5.40 [1.34 to 9.46]
Hochberg and Zadik	25	147.30 ± 4.90	24	142.90 ± 5.10	30.76	4.40 [1.60 to 7.20]
Pasquino et al. 2005	60	151.10 ± 6.10	59	144.30 ± 5.60	54.60	6.80 [4.70 to 8.90]
Total (95% CI)	103		101		100.00	5.86 [4.30 to 7.41]
Estudios Retrospectivos						
Dacou-Voutetakis et al. 1998	35	146.10 ± 6.60	27	144.00 ± 6.10	27.35	2.10 [-1.07 to 5.27]
Bertelloni et al. 2000	14	148.10 ± 3.00	12	142.00 ± 2.80	55.35	6.10 [3.87 to 8.33]
Bechtold et al. 2006	65	150.59 ± 5.80	12	147.30 ± 6.60	17.30	3.29 [-0.70 to 7.28]
Total (95% CI)	114		51		100.00	NR
Variación en el Desvío Estándar de la Talla						
Estudios Prospectivos						
Pasquino et al.	18	0.90 ± 1.20	18	0.04 ± 0.80	20.47	0.86 [0.19 to 1.53]
Pasquino et al.	60	1.50 ± 0.98	59	0.36 ± 0.90	79.53	1.14 [0.80 to 1.48]
Total (95% CI)	78		77		100.00	1.08 [0.78 to 1.38]
Estudios Retrospectivos						
Dacou-Voutetakis et al.	35	0.24 ± 1.00	27	0.07 ± 0.90	39.78	0.17 [-0.30 to 0.64]
Bertelloni et al.	14	-2.40 ± 0.50	12	-3.40 ± 0.50	60.22	1.00 [0.61 to 1.39]
Total (95% CI)	49		39		100.00	NR

SD=Desvío Estándar IC=Intervalo de Confianza

Finalmente, en relación al reporte de Efectos Adversos, los autores de la RS de CADTH advierten que en ambas RS el reporte de seguridad fue realizado en forma inadecuada, probablemente vinculado al hecho que la información de efectos adversos de los estudios individuales fue también deficiente. En términos generales, un mayor número de efectos adversos fueron reportados en el grupo que recibió HC siendo los efectos adversos más frecuentemente reportados los siguientes: procedimientos quirúrgicos, otitis media, trastornos en el oído, problemas articulares, alteraciones respiratorias y sinusitis. También fueron más frecuentes los efectos adversos serios en el grupo que recibió HC que en los no tratados aunque los mismos se reportaron con baja frecuencia y no se especificó su naturaleza. El tipo de eventos adversos y su frecuencia se detallan en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Reporte de Efectos Adversos

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

Estudio	Efectos Adversos	Somatropina	Control
Stephure and CGHAC 20056 Humatrope 0.30 mg/kg/ sem (n = 74) versus no tratamiento (n = 64)	Procedimientos quirúrgicos	37 (50.0)	17 (26.6)
	Otitis media	35 (47.3)	17 (26.6)
	Alteraciones Auditivas	15 (20.3)	4 (6.3)
	Alteraciones Articulares	10 (13.5)	2 (3.1)
	Alteraciones respiratorias	8 (10.8)	1 (1.6)
	Sinusitis	14 (18.9)	4 (6.3)
	Bocio	0 (0)	4 (6.3)
	Muerte (ruptura de aneurisma aórtico)	0 (0)	1 (1.6)
	Aumento de transaminasas	1 (1.4)	0 (0)
	Hipertensión endocraneana	1 (1.4)	0 (0)
	Eventos adversos serios	27%	13%
Davenport et al. 200727 Humatrope (n = 41) versus no tratamiento (n = 37); 2 años	Eventos adversos serios	4 (9)	4 (9)
	Otros eventos adversos relacionados con el tratamiento	42 (93)	43 (98)
Quigley et al. 20023 Humatrope 0.27 mg/kg/sem (n = 45) versus placebo (n = 41)	Otitis media (ocurrencia/empeoramiento)	54 (29)	6 (13)
	Prevalencia de fracturas	7 (30)	5 (22)
Bakalov et al. 200434 Observational study Somatotrofina (n = 23) versus ST: Sme de Turner	Incidencia de Fracturas(cada 100 pacientes con ST-años)	2.2 (cada 100 pacientes ST-años)	1.0 (cada 100 pacientes ST-años)

C. La Agencia de Medicamentos y Tecnologías en Salud de Canadá (CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) realizó en 2014 una Revisión Sistemática¹⁸ de buena calidad (2a), que evaluó la efectividad y seguridad del tratamiento con la hormona de crecimiento de referencia, Genotropín® vs. biosimilares comercializados en el país (Humatrope®, Nutropin®, Omnitrope® y Saizen®) en pacientes pediátricos con déficit de GH. Dada la falta de homogeneidad de los estudios hallados, no fue posible realizar metanálisis de los resultados reportados por los mismos. Sólo 2 artículos cumplieron los criterios de inclusión, uno de calidad moderada y otro de baja calidad presentando ambos la limitación que implica el hecho de que fueron financiados por la Industria Farmacéutica.

1) Uno de ellos, Romer et al. 2007, consistió en un ECCA que comparó la eficacia y seguridad de Genotropin® vs Omnitrope® en 89 niños de 2 a 14 años con déficit de HC, durante un período de seguimiento de 9 meses. Se excluyeron los pacientes con bajo peso de nacimiento y aquellos que presentaban comorbilidades. Los resultados considerados fueron talla (T), modificación en el desvío estándar de la talla (Δ DST), velocidad de crecimiento (VC) y modificación del desvío estándar de la velocidad de crecimiento (Δ DSVC) luego de 9 meses de tratamiento.

Los resultados reportados fueron: diferencia media de la talla final entre ambos grupos de 0.23cm (IC95%; -0.59 a 1.06), en la Δ DST la diferencia entre los grupos fue de 0.12DS (IC95%; -0.06 a 0.30), en la VC de -0.20 cm/año (IC95%; -1.34 a 0.94) y en la Δ DSVC de 0.76 (IC95%; 0.57 a 2.10). En todos los casos estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. **Tabla 6**

No se reportó la mortalidad en la población estudiada. En cuanto a los eventos adversos, la frecuencia de ocurrencia global en las 2 ramas de tratamiento no fue reportada. Sin embargo, se menciona que no se produjeron abandonos del tratamiento debidos a la aparición de eventos adversos. Se registró desarrollo de: hipotiroidismo en el 5% (n: 11) de los pacientes que recibieron Omnitrope®, no se reporta su frecuencia en los tratados con Genotropin®; eosinofilia en el 5% (n:11) de los pacientes tratados con Omnitrope®, vs 3% (n:7), incremento en los valores de hemoglobina glicosilada 4% (n:9) en el grupo de Omnitrope® vs 3% (n:7), hematoma 3% (n:7) en la rama de Omnitrope® vs 4% (n:9) en los pacientes tratados con Genotropin® y cefaleas 3% (n:7) en ambos grupos. Se reporta la ocurrencia de empeoramiento en la curva de escoliosis en un paciente, pero no queda claro a qué grupo pertenecía el mismo. Dada la baja frecuencia y diversidad de los eventos adversos reportados, el estudio no cuenta con poder suficiente para detectar diferencias

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

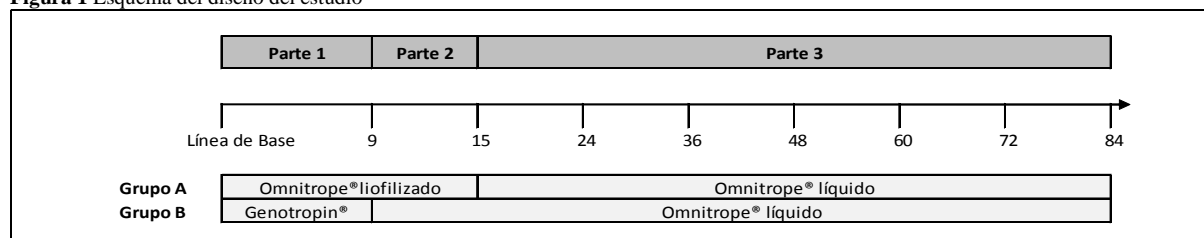
significativas entre los grupos. Así mismo, el período de seguimiento es insuficiente para detectar la aparición de eventos adversos tardíos asociados al tratamiento ya que el mismo se administra durante un tiempo mucho más prolongado en la práctica clínica. Se encontró un aumento ligeramente mayor en la media del cambio en el dosaje de IGF-1 en el grupo tratado con Genotropin® (172.6 ng/ml vs 154.3), sin embargo, no se reporta la significación estadística o intervalos de confianza de dicha estimación, y su significancia clínica se valoró como irrelevante.

Luego de cumplirse un período de seguimiento de 9 meses, ambos grupos (tratamiento con Genotropin® y tratamiento con Omnitrope®) continuaron su tratamiento con Omnitrope® y se realizó el seguimiento por un período de hasta 7 años; los resultados de este segundo período del estudio se reportan más adelante en el presente informe.

2) El segundo estudio incluido fue conducido por **Shih et al.**, consistió en un ECCA que incluyó 15 pacientes prepúberes de población asiática con diagnóstico de déficit de HC, nacidos con peso adecuado y sin comorbilidades asociadas. El estudio comparó la eficacia de Genotropin®(N=5) vs. Humatrope® (N=5) y Saizen® (N=5) en un período de seguimiento de 12 meses. Sus resultados fueron los siguientes: los pacientes tratados con Genotropin® crecieron en promedio de 11.3 cm, con una Δ DST promedio de 1.33 y un VC media de 7.9 cm/año. Los del grupo Humatrope, por su parte, crecieron en promedio 9.4 cm, con una Δ DST media de 0.66 puntos y una VC de 5.4 cm/año mientras que los que recibieron Saizen crecieron 11.1 cm en promedio con una media de Δ DST de 1.06 puntos y una VC promedio de 7.4 cm/año. Si bien se reportó la diferencia de medias de talla, Δ DST, VC de cada grupo respecto al basal, no se reportaron las diferencias entre los 3 grupos y su análisis estadístico. No obstante, el escaso número de pacientes es insuficiente para realizar una interpretación confiable de dichos resultados estadísticos. Los autores no efectuaron reportes de eventos adversos o mortalidad en este estudio.

D. Romer et al.¹⁹ publicaron en 2009 los resultados de una extensión del ECCA multicéntrico de Rommer 2007 (mencionado previamente en la revisión de CADTH 2014) que consistió en el seguimiento de niños con diagnóstico de déficit de HC en tratamiento, luego de efectuar en una de las ramas un cambio del producto administrado: de Genotropin® al biosimilar Omnitrope® (2b). La investigación contó con financiamiento de la industria farmacéutica. El diseño del estudio se esquematiza en la **figura 1**. La primera etapa del ECCA (Rommer 2007), consistió en asignar de manera aleatoria a un grupo de 89 niños a recibir Genotropin® (n: 45) u Omnitrope® (n: 44) durante un período de 9 meses (los resultados de este período de observación fueron publicados en 2007 y analizados en la RS Canadiense mencionada previamente). Al cabo de 9 meses de tratamiento, los pacientes que recibían Genotropin® pasaron a recibir Omnitrope® y ambas cohortes continuaron el seguimiento durante un tiempo máximo de 7 años. El 96% de los pacientes fueron seguidos durante 15 meses y 56% de los pacientes completaron el período de seguimiento máximo y el 19% (n: 17) concluyeron el tratamiento durante el período de estudio por considerarse finalizado el proceso de crecimiento.

Figura 1 Esquema del diseño del estudio



Los resultados que evaluaron eficacia del tratamiento fueron: talla (T), modificación del desvío standard de la talla (Δ DST), velocidad de crecimiento (VC), desvío standard de la velocidad de crecimiento (Δ DSVC) y niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3. Se monitoreó la seguridad del tratamiento mediante exámenes trimestrales (valoración clínica y exámenes complementarios de laboratorio que incluyeron hematológico, química sanguínea y urinaria, metabolismo de la glucosa, dosaje de hormonas tiroideas y anticuerpos antiHC) durante los 2 primeros años del tratamiento y posteriormente cada 6 meses. Se realizó fondo de ojo al inicio del tratamiento y en distintos momentos del mismo. El tratamiento hormonal continuó hasta alcanzar una talla adecuada o hasta la fusión de las epífisis.

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

El Δ DST mejoró con respecto al basal en ambos grupos, alcanzando al final de los 7 años de seguimiento una media de -0.78 DS (n = 22) en el grupo que no se sometió a switch vs -1.01 DS (n = 27) en los niños que cambiaron de biosimilar. La diferencia entre los grupos (switch vs no switch) en cuanto a Δ DST no fue significativa en ninguno de los intervalos del seguimiento: al momento del switch 0.12 DS (n: 86, IC95%; -0.06 a 0.30), a los 15 meses de seguimiento 0.14 DS (n: 86, IC 95% -0.09 a 0.37); al final del seguimiento de 7 años 0.25 DS (n: 47, IC 95% -0.33 a 0.83). **Tabla 6**

La VC se incrementó en el total de la población estudiada con respecto a un valor medio basal de 3.89 ± 1.03 cm/año hasta alcanzar un pico de 12 ± 4.01 cm/año (n: 86) a los 3 meses de tratamiento, descendiendo progresivamente luego, hasta alcanzar 5.53 cm/año en los niños que completaron el seguimiento (n: 49). La diferencia de medias de VC entre los grupos no fue significativa en los distintos intervalos de medición: momento del switch -0.19 (IC95% -1.34 a 0.95); 15 meses -0.14 (IC95% -0.98 a 0.70); 7años: -0.07 IC95% -1.43 a 1.29). **Tabla 6**

La comparación de las medias de Δ DSVC entre los grupos no encontró diferencias significativas en los distintos intervalos de medición: momento del switch 0.79 (IC95% -0.56 a 2.15); 15 meses 0.76 (IC95% -0.37 a 1.9); 7años: -0.37 IC95% -2.02 a 1.28).

En cuanto al reporte de eventos adversos (**Tabla 9**), la frecuencia de ocurrencia fue baja en todos los grupos y se los describe como de leve intensidad, sin que se produjeran abandonos del tratamiento causados por los mismos. Sin embargo, si bien se explicita la droga que se encontraban recibiendo los pacientes al momento de la detección del evento adverso, no se especifica si en el caso de los ocurridos en pacientes bajo tratamiento con Omintrope® los mismos pertenecían o no al grupo sometido a switch desde la droga de referencia. Si bien no se reporta que se haya realizado evaluación de la significación estadística de la diferencia entre los grupos, la misma no sería confiable dada la falta de poder del diseño del estudio para detectarla debido a baja frecuencia relativa de los eventos adversos.

Tabla 9. Reporte de eventos adversos relacionados al tratamiento

Eventos Adversos por paciente-año	Omnitrope® liofilizado	Omnitrope® liofilizado	Genotropin®
Total	0.382	0.250	0.510
Hipotiroidismo	0.048	0.029	0.059
Descenso de TSH plasmática	0	0.015	0.059
Aumento hemoglobina glicosilada	0	0.078	0.059
Aumento de triglicéridos	0.048	0.027	0.059
Eosinofilia	0.048	0.044	0.059
Dolor de cabeza	0.095	0.042	0.088
Hematoma en el sitio de inyección	0.143	0.015	0.118

Se listan sólo los efectos adversos con una frecuencia de al menos 0,05 eventos por paciente-año

En relación a la inmunogenicidad sólo 1(2.3%) de los 45 pacientes tratados en los 9 meses iniciales con Genotropin® desarrolló anticuerpos anti-HC. Posteriormente al switch a Omintrope® líquido, se reporta que se detectaron 3 casos adicionales de desarrollo de anticuerpos anti-HC durante el período completo de seguimiento del estudio, y se consigna que ningún paciente presentaba anticuerpos detectables al final del estudio. Sin embargo, dado que el número de pacientes en estudio fue decreciendo a lo largo del tiempo, no es posible estimar la proporción que estos casos representaron del total en cada intervalo de tiempo, tampoco se reporta si alguno de los niños que registraron anticuerpos positivos no fue testeado al final del estudio. La frecuencia de aparición de anti-HC en la rama que recibió Omintrope® durante todo el estudio (forma liofilizada durante 15 meses y líquida durante el resto del tiempo) no está descrita adecuadamente por lo que no puede estimarse la diferencia entre los grupos.

Se menciona que no hubo tampoco en esta rama persistencia de anticuerpos en los niños que completaron el seguimiento (n: 27).

El reporte de eventos adversos en cuanto al desarrollo de anticuerpos anti-HC es más extenso y detallado en la publicación de 2007 correspondiente al seguimiento de la misma cohorte durante los primeros 24 meses de tratamiento. Los resultados se presentan en la **tabla 10**.

La elevada frecuencia de anticuerpos en el grupo tratado inicialmente con una formulación no comercializada de Omintrope® liofilizado fue atribuida por los autores del trabajo a la presencia en dicha formulación de concentraciones elevadas de proteínas de E. coli, células en las cuales se desarrolló el biosimilar. Luego de la detección de este fenómeno (9 meses de seguimiento), los pacientes comenzaron a recibir la formulación liofilizada con mayor purificación que fue comercializada hasta los 15 meses de seguimiento, momento en el cual pasaron a recibir Omintrope® líquido hasta el fin del estudio. La presencia de anticuerpos se redujo de manera sostenida a lo largo del tiempo desde un 54% (24/41) a los 9

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

meses, a 20% (8/40) a los 24 meses, se reporta posteriormente que al cabo de los 7 años de seguimiento no se detectaron anticuerpos en los pacientes estudiados (n: 27).

A pesar de la elevada frecuencia de detección de anticuerpos antiHC, los parámetros de eficacia no sufrieron modificaciones significativas en dicha rama con respecto a los pacientes que recibieron Genotropin® por 9 meses y luego Omintrope® líquido por lo cual es razonable asumir que los mismos no afectaron la actividad de la hormona recombinante utilizada.

Tabla 10 Desarrollo de inmunogenicidad en la población en estudio

Intervención	Momento de medición (mes)/ número de pacientes en seguimiento	Anticuerpos antiHC/número de pacientes estudiados
Grupo A 1° período (0- 9m) Omintrope® liofilizado, fórmula inicial no comercial	0/44	0/44
	9/42	24/41
Grupo A 3° período (15 a 24m) Omintrope® líquido	12/45	16/42
	15/42	15/42
Grupo B 1° período (0- 9m) Genotropin®	24/40	8/40
Grupo B 2° período (9-15m) Omintrope® líquido	0/45	0/45
	9/44	1/44
Grupo B 2° período (9-15m) Omintrope® líquido	12/44	0/44
	15/44	1/44
Grupo A 3° período (15 a 24m) Omintrope® líquido	24/40	2/40

A fin de evaluar con mayor certeza la inmunogenicidad de la formulación de Omintrope® liofilizado de mayor pureza que fue comercializada, los investigadores realizaron el seguimiento prospectivo de una cohorte de 51 pacientes con diagnóstico de déficit de HC (considerando similares criterios de inclusión y exclusión del ECCA) que recibieron esta formulación durante un período de 24 meses. No se detectó desarrollo de anticuerpos en ningún paciente, en ninguno de los intervalos de seguimiento, 50 pacientes completaron el período de seguimiento.

E. Peterkova et.al²⁰ publicaron en 2007 un ECCA de moderada-baja calidad (2b) que comparó la eficacia y seguridad del biosimilar Valtropin® vs Humatrope® en 149 niños de 3 a 11 años de edad, prepuberales, que no hubieran recibido tratamiento hormonal previo y con diagnóstico de déficit de HC, durante un período de seguimiento de 12 meses. Los niños fueron asignados de manera aleatoria (no se especifica la secuencia o método) con una relación 2:1 a recibir Valtropin® (n: 98) u Humatrope® (n: 49). Se menciona que los profesionales y pacientes fueron ciegos a la intervención pero no se consigna el método de emascaramiento empleado. El desenlace primario para la evaluación de efectividad fue la VC al cabo de 12 meses de tratamiento, la información sobre 129 pacientes (Valtropin® n: 88; Humatrope® n: 41) estuvo disponible para el análisis de efectividad, mientras que el análisis de seguridad se realizó en base a los datos de los 147 pacientes. El análisis de los resultados se realizó por protocolo.

En cuanto a efectividad, la VC media registrada a un año de tratamiento fue de 11.3 ±3cm/año en el grupo de Valtropin® vs 10.5 ±2.8cm/año en el grupo de Humatrope®, en ambos casos la ΔDVC fue significativa con respecto a la basal. La ΔDVC entre ambas ramas del estudio fue de 0.09cm/año (IC95% -0.71 a 0.90), lo cual no resultó estadísticamente significativo.

En relación a la seguridad del tratamiento, no se evidenciaron diferencias clínica o estadísticamente significativas entre ambos grupos; siendo similar la naturaleza, distribución, frecuencia e intensidad de los eventos adversos. Se reportaron eventos adversos en 48 (49%) de los pacientes tratados con Valtropin®, vs 26 (53%) del grupo Humatrope®. Los eventos más frecuentes fueron: cefalea (10.2% vs 16.3%), fiebre (9.2% vs 16.3%), tos (5.1% vs 6.1%), vómitos (4.1% vs 8.2%). Se reportaron 2 eventos adversos considerados serios y relacionados al tratamiento los cuales consistieron en urticaria generalizada y elevación de fosfatasa alcalina con probable déficit de vitamina D; ambos ocurrieron en 2 pacientes de la rama Valtropin®.

En relación a la inmunogenicidad, al cabo de 12 meses de tratamiento, 3 pacientes del grupo Valtropin® desarrollaron anticuerpos anti-HC vs 1 caso en el grupo Humatrope®, se consigna que en todos los casos el título de anticuerpos fue bajo y no se identificó modificación en el patrón de crecimiento respecto al resto de la cohorte. Si bien no se realiza

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

análisis de la significación estadística de esta diferencia, la misma sería de difícil interpretación dado el muy bajo número de eventos.

F. Bryant et al 2002²¹ realizaron una revisión sistemática de buena calidad (1b) a pedido del NHS Research and Development Health Technology Assessment Programme cuyo objetivo fue realizar una evaluación de costo efectividad de la hormona de crecimiento para sus diferentes aplicaciones clínicas. A partir de este estudio, publicaron sus hallazgos en relación al reporte de efectos adversos en ensayos clínicos. Para ello incluyeron estudios en los que se comparaba cualquier dosis de HC con placebo en adultos con diagnóstico de DHC mayores de 18 años o que continuaron recibiendo HC desde la niñez y que midieron calidad de vida. Los autores consideraron como resultados principales 1) el número de pacientes que abandonaron los estudios debido al desarrollo de efectos adversos y 2) el número de efectos adversos por brazo de randomización (HC vs. placebo) y por tipo de efecto adverso.

Un total de 17 artículos cumplieron los criterios de inclusión, la mayoría de los cuales tuvieron un número bajo de pacientes (entre 20 y 40) y sólo tres superaron los 100 pacientes. Uno de los estudios fue considerado de alta calidad metodológica según escala de JADAD (Baum et al 1998), dos de moderada calidad (Bengston et al 1993, Cuneo et al 1998) y el resto de baja a muy baja calidad. La medición de calidad de vida también fue variable entre los estudios, pero la mayor parte de los mismos se realizó mediante reportes autoadministrados.

Bryant et al. reportaron que sólo 10 de los 17 ECCA (59%) reportaron el número de pacientes que abandonaron el estudio debido al desarrollo de efectos adversos y sólo 7 del total de ECCA (41%) reportó el número específico de efectos adversos por tipo y por rama del estudio. Los efectos adversos que más frecuentemente se reportaron fueron edema y artralgias y la incidencia fue mayor en el grupo tratado con HC respecto al grupo placebo aunque no se reportó la significancia estadística de esta diferencia. Los autores concluyen que debido a la gran variabilidad en el reporte de resultados y en el diseño de los estudios (en términos de rango de dosis, administración, tiempo de seguimiento, etc) no es posible obtener resultados concluyentes y recomiendan la realización de ECCAS de buena calidad metodológica con reporte de EA.

Esta revisión sistemática muestra el bajo nivel de reporte de efectos adversos entre los ensayos clínicos de hormona de crecimiento y la escasa disponibilidad de estudios de diseño adecuado para su registro.

G. Dada la escasa bibliografía específica de switching, se decidió incorporar también un trabajo realizado por **Carl-Erik Flodmark et al. en 2013**²² (nivel de evidencia 4) encontrado en una base bibliográfica de literatura gris. Este trabajo reporta la implementación de un nuevo plan de cobertura de hormona de crecimiento en un Hospital Universitario en Suecia, que implicó el cambio o switching de la HC que venían recibiendo los niños en tratamiento hormonal a la marca comercial Omnitrope®. Este Hospital (Skane University Hospital) es responsable, médica y financieramente, de la prescripción y provisión del tratamiento con HC a niños de 6 hospitales en la región de Skane y, como estrategia para disminuir los costos, sus autoridades decidieron el cambio de marca comercial de HC en uso mediante un trabajo en equipo orientado a brindar información y establecer el diálogo con los pacientes y sus padres a fin de explicar los motivos del cambio y aclarar sus dudas. Para ello, enviaron a cada paciente una carta explicativa sobre la necesidad de racionalizar el uso de recursos, se puso a disposición de los pacientes la consulta con su médico, responsables del Departamento de Cabecera dialogaron con aquellos pacientes/padres que se resistieron al cambio luego del contacto con su médico, se brindó información detallada de la European Medicine Agency (EMA) sobre Omnitrope®, se realizó una consulta con enfermería especializada en endocrinología para asesorar respecto al uso del nuevo dispositivo y se brindó un teléfono de contacto de la enfermería especializada para consultas o notificaciones inherentes al uso de Omnitrope®. A los pacientes/familiares que, no obstante la información recibida, optaran por continuar con la misma marca comercial se les ofreció la financiación parcial del producto, quedando la contribución diferencial del costo a cargo del paciente/familia. El cambio fue ofrecido a 102 pacientes, de los cuales 98 aceptaron, 52 niños y 46 mujeres, entre 1 a 15 años con diagnóstico de déficit de HC (N=40), síndrome de Turner (N=9), síndrome de Prader Willi (N=6), retraso de crecimiento intrauterino (N=11) y otros diagnósticos no especificados (N=36). Basándose en datos de talla, desvío estándar de la talla y velocidad de crecimiento de la población pediátrica previos al switch, elaboraron un modelo de crecimiento logarítmico con el objetivo de predecir las trayectorias de crecimiento de cada paciente y lo compararon con los parámetros reales de crecimiento luego del switch. Los autores concluyeron que no hubo impacto negativo en la velocidad de crecimiento ni en la talla en los pacientes sometidos al cambio y que, los datos observados fueron consistentes con el modelo de crecimiento realizado en base a los datos de crecimiento previos al switching.

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

Flodmark et al. reportaron 19 efectos adversos en 18 pacientes durante los 12 meses posteriores al switch, 18 relacionados a dolor local y un caso de edema en el sitio de inyección. Seis de estos pacientes retomaron la HC original (previo al switch). No hubo reportes de efectos adversos serios. Es importante destacar que, si bien éste trabajo, no aporta nivel de evidencia científica para la toma de decisiones, se consideró pertinente su inclusión en la actual revisión sistemática, como modelo estratégico de implementación de un plan de cambio de cobertura.

7. Organismos Reguladores de Medicamentos y Tecnología Médica

A. Food and Drug administration (FDA)

La Tabla 12 muestra las marcas comerciales autorizadas por la FDA para las diferentes aplicaciones terapéuticas.

Tabla 12. Indicaciones aprobadas por FDA por marca comercial

	HUMATROPE® (Lilly)	ZOMACTON® (Ferring)	NUTROPIN® (Ipsen)	NORDITROPIN® (Novo Nordisk)	GENOTROPIN® (Pfizer)	OMNITROPE® (Sandoz)	SAIZEN® (Merck Serono)	TEVTROPIN® (Ferring)	ZORBITIVE® (EMD Serono)	SEROSTIM® (EMD Serono)
Déficit de HC	X		X	X	X	X	X	X		
Sme. de Turner	X		X	X	X	X				
Insuficiencia renal			X							
RCIU	X			X	X	X				
Sme. de Prader Willi					X	X				
Deficiencia SHOX	X									
Sme. de Noonan			X							
Déficit de HC en adultos	X		X	X	X	X	X			
Baja talla idiopática	X		X		X					
Sme. de intestino corto									X	X

HC=Hormona de crecimiento; SHOX=Short Stature Homeobox gen

B. European Medicines Agency (EMA)

En la Unión Europea son dos los productos de HC actualmente aprobados por EMA para su comercialización: Nutropin® y Omnitrope®. Las indicaciones que gozan de autorización se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Indicaciones autorizadas por EMA

	NUTROPIN® (Ipsen)	OMNITROPE® (Sandoz)
Déficit de HC	X	X
Sme. de Turner	X	X
Insuficiencia renal	X	X
RCIU		X
Sme de Prades Willi		X
Déficit de HC en adultos	X	X

HC=Hormona de crecimiento
 HC=Hormona de crecimiento

C. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)

En nuestro país son nueve las marcas comerciales disponibles con sus diferentes formas de presentación. Las indicaciones para las cuales se encuentran autorizadas se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14. Indicaciones autorizadas por ANMAT por marca comercial

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

	HUTROPE® (Lilly)	ZOMACTON® (Ferring)	NORDITROPIN® (Novo Nordisk)	GENOTROPIN® (Pfizer)	OMNITROPE® (Sandoz)	SAIZEN® (Merck Sorono)	BIOTROPIN® (Ferring)	HHT® (Sidus)
Déficit de HC	X	X	X	X	X	X	X	X
Sme. de Turner	X	X	X	X	X	X	X	X
Insuficiencia renal			X	X		X		X
RCIU	X		X	X	X	X		X
Sme. de Prader Willi				X	X			X
Deficiencia SHOX	X							
Sme. de Noonan								
Déficit de HC en adultos	X		X	X	X	X		X
Baja talla idiopática	X							
Sme. de intestino corto								
Sme de desgaste asociado a HIV								X

HC=Hormona de crecimiento

8. Políticas de cobertura

A. NICE:

En el Reino Unido, son siete las marcas comerciales de somatotrofina autorizadas para las distintas indicaciones . Ver Tabla 15.

Tabla 15. Indicaciones de somatotrofina autorizadas en el Reino Unido. NICE

	HUMATROPE® (Lilly)	ZOMACTON® (Ferring)	NUTROPIN® (Ipsen)	NORDITROPIN® (Novo Nordisk)	GENOTROPIN® (Pfizer)	OMNITROPE® (Sandoz)	SAIZEN® (Merck Sorono)
Déficit de HC	X	X	X	X	X	X	X
Sme. de Turner	X		X	X	X	X	X
Insuficiencia renal	X		X	X	X	X	X
RCIU	X			X	X	X	X
Sme. de Prader Willi					X	X	
Deficiencia SHOX	X						

HC=Hormona de crecimiento; SHOX=Short Stature Homeobox gen

En la Evaluación de Tecnologías Sanitarias realizada por el NICE en 2010²⁴ (Technology appraisal guidance 2010) sólo consideraron biosimilar al Omnitrope® por haber sido aprobado luego de la modificación de las condiciones de aprobación de biosimilares. En relación al mismo, el comité evaluador del NICE, consideró que no hay evidencia que existan diferencias entre el biosimilar Omnitrope y el producto de referencia original en términos de eficacia y seguridad. Por lo anterior, el comité del NICE concluye que Omnitrope® puede ser considerado para el tratamiento de los pacientes con falla en el crecimiento de la misma forma que los otros seis productos comerciales de somatotropina y que la elección de uno u otro producto debe ser discutida en forma individual entre médico, paciente y/o cuidadores en base a las ventajas y desventajas de cada producto en relación a las diferentes presentaciones y a la potencialidad de adherencia al tratamiento. Asimismo, NICE considera que todos los productos de somatotrofina disponibles son costo-efectivos siendo las principales variables que influyen en el costo la dosis administrada (determinada por el peso, la superficie corporal y la indicación para la cual se la utiliza) y el producto comercial utilizado según los valores negociados con la industria farmacéutica.

B. AETNA²⁵:

Aetna considera el tratamiento con HC médicamente necesario para todas las indicaciones aprobadas por FDA (Ver tabla 12) a excepción del diagnóstico de baja talla idiopática, dado que no considera a esta entidad clínica como una enfermedad o injuria y por lo tanto no es incluida en el contrato de cobertura que se basa en una necesidad médica. Asimismo Aetna considera que no existe evidencia que ninguna marca comercial o gonadotropina sea superior en términos de efectividad y/o seguridad que cualquier otra marca en cualquiera de las indicaciones aprobadas para su uso. Con esta base, y al ser Omnitrope® la marca comercial de menor costo para Aetna y que posibilita, al menos, los

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

mismos resultados terapéuticos que el resto de las marcas comerciales que son más costosas, es que este financiador decide brindar cobertura con Omnitrope® para todas las indicaciones autorizadas salvo expresa contraindicación o intolerancia a recibir Omnitrope®. Para aquellas indicaciones para las cuales Omnitrope® no haya sido autorizado por FDA, Aetna considera la cobertura de la marca comercial de menor costo autorizada por este organismo.

C. CIGNA²⁶:

La cobertura de CIGNA de HC se extiende a todas las indicaciones aprobadas por la FDA a excepción del diagnóstico de baja talla idiopática.

CIGNA considera que no es esperable que haya diferencias en efectividad entre las diferentes somatotropinas en base a los siguientes principios: 1) que los productos comerciales de HC disponibles en el mercado son producidos por tecnología de ADN recombinante y que por tal motivo no existen diferencias estructurales entre los mismos y 2) que los ensayos clínicos y las guías de práctica clínica, no distinguen entre marcas comerciales al describir la seguridad y efectividad de la HC recombinante. Adicionalmente remarca que los especialistas acuerdan que los diferentes productos son terapéuticamente equivalentes, más allá de las diferencias en las indicaciones aprobadas por FDA para cada uno. En función de lo expuesto, CIGNA brinda cobertura de HC de los siguientes productos comerciales considerados como preferidos: Humatrope®, Saizen®. Para el resto de las marcas comerciales, CIGNA brinda cobertura sólo en casos de falla terapéutica, contraindicación o intolerancia a ambos productos preferidos. Adicionalmente cubre Zorbtive®, sólo para Sme. de Intestino Corto.

9. Conclusiones

La evidencia disponible para el abordaje de la pregunta de investigación acerca de switch entre biosimilares es escasa y proveniente de estudios de baja a moderada calidad metodológica.

Gran parte de los estudios publicados fueron financiados parcial o totalmente por la Industria Farmacéutica, siendo ésta una limitación potencialmente importante que debe considerarse en el análisis crítico de sus resultados.

El bajo número de estudios y número total de pacientes constituye también una debilidad de la evidencia disponible.

La baja frecuencia de efectos adversos relacionados al tratamiento se traduce en falta de poder estadístico para la detección de diferencias clínicas o estadísticamente significativas entre los grupos tratados.

En cuanto a la efectividad de la HC, no se desprende del cuerpo de la evidencia que haya diferencias clínicas o estadísticas significativas en los parámetros de crecimiento entre los diferentes productos biosimilares tanto cuando se realizaron comparaciones directas como cuando los pacientes cambiaron de marca comercial durante su tratamiento.

Los escasos estudios que reportaron la frecuencia de aparición de anticuerpos anti-HC, lo hicieron de manera incompleta; sin embargo de su análisis no surge sospecha de influencia de este evento sobre el perfil de eficacia o seguridad de las drogas.

Es importante considerar que el período en el que pueden desarrollarse eventos adversos serios relacionados al tratamiento, tales como la aparición de neoplasias, es de una longitud tal que dificulta su detección mediante los estudios publicados, los cuales contemplan un período de seguimiento relativamente breve. Sin embargo, dado que el mecanismo etiológico propuesto se relaciona con el efecto hormonal propio de la HC, no cabría suponer diferencias en este aspecto entre distintos biosimilares.

En cuanto a las políticas de cobertura, tanto financiadores públicos como privados reconocidos mundialmente por sus decisiones basadas en evidencia científica, coinciden en que no hay evidencia de que existan diferencias en términos de efectividad y/o seguridad entre los biosimilares de hormona de crecimiento disponibles en el mercado pero sí en términos de costos.

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

11. Referencias Bibliográficas

1. Resolución 2329/2014. Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de enfermedades poco frecuentes y anomalías congénitas. <http://www.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do;jsessionid=640D351B21AF40197CE3EF28F263E0D7?id=240390>
2. Pombo M, Castro-Feijoo L, Cabanas Rodriguez P. El niño de talla baja. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011;1:236-54
3. World Health Organization. Global Nutrition Targets 2025: stunting policy brief (WHO/NMH/NHD/14.3). Geneva: World Health Organization; 2014.
4. Sociedad Argentina de Pediatría. Guía para la evaluación del crecimiento médico; 2013. <http://www.sap.org.ar/prof-comunicaciones13-libroverde.php>
5. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18:901-3
6. Heinrich J. Terapéutica con hormona de crecimiento. *Arch Argen Pediatr* 2012; 11(6):462-465
7. Food and Drug Administration. Overview of Biological Products. FDA Basics Webinar June 17, 2013. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/Transparency/Basics/UCM356666.pdf>
8. Food and Drug Administration. Biosimilar Biological Products. FDA Basic Webinar August 19, 2013. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/Transparency/Basics/UCM365448.pdf>
9. Food and Drug Administration. The immunogenicity of therapeutic proteins – what you don't know can hurt you and the patient. SBAI RED Spring 2014.
10. Sociedad Argentina de Pediatría. Actualización. Indicaciones actuales para el uso de Hormona de Crecimiento. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(1):89-95 / 89
11. Garcia Rudaz C, Martínez AS, Heinrich JJ, Lejarraga H, et al. Growth of Argentinian girls with Turner syndrome. *Ann Hum Biol* 1995;22(6):533-44.
12. Lejarraga H, Martínez A, García Rudaz C, Hauspie R, et al. Height velocity in Argentinean girls with Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(7):883-91.
13. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born SGA with and without catch up growth. *Horm Res* 2003;59(Suppl 1):129.
14. Manual Farmacéutico Kairos. Julio 2015. <http://www.alfabeta.net/mf/srv>
15. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Análisis sobre las diferentes presentaciones disponibles de Hormona de Crecimiento Humana. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 12, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2003
16. Rashid N, Saenger P et al. Switching to Omnitrope from other Recombinant Human Growth Hormone therapies: A retrospective study in an integrated healthcare system. *Biol Ther* 2014; 4:27-39
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review January 2014. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0334_GenotropinTS_CL_Report_e.pdf
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review January 2014. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0333_GenotropinGHD-P_CL_Report_e.pdf
19. Romer T, Saenger P, Peter F et al. Seven Years of Safety and Efficacy of the Recombinant Human Growth Hormone Omnitrope in the Treatment of Growth Hormone Deficient Children: Results of a Phase III Study. *Horm Res* 2009;72:359-369
20. Peterkova V, Arslanoglu I et al. A randomized, double-blind study to assess the efficacy and safety of valtropin, a biosimilar growth hormone, in children with growth hormone deficiency. *Horm res* 2007; 68:288-293
21. Bryant J, Loveman E, Cave C, Chase D, Milne R. Endocrinology Trial Design: Adverse event reporting in randomized controlled trials of recombinant human GH in GH-deficient adults
22. Flodmark C, Lilja K, et al. Switching from originator to biosimilar human growth hormone using dialogue teamwork: Single-Center Experience From Sweden. *Biol Ther* (2013); 3:35-43
23. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. Technology appraisal guidance Mayo 2010. nice.org.uk/guidance/ta188
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/guidance/ta188/chapter/1-Guidance>
25. AETNA. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0170.html
26. CIGNA. https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_4012_recombinant_human_growth_hormones.pdf

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

ANEXO I

NORMATIVAS DE PROCEDIMIENTOS PARA LA SOLICITUD DE HORMONA DE CRECIMIENTO

1. INTRODUCCIÓN:

Es responsabilidad del Programa de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas analizar todas las solicitudes de Asistencia con Hormona de Crecimiento, viendo que se cumplan todos los procedimientos, requisitos y consideraciones para aceptar el Ingreso o Continuidad de los y las pacientes a la Asistencia con Hormona de Crecimiento del Programa.

El Programa de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas garantizará el acceso al tratamiento con hormona de crecimiento a todas las personas que lo requieran, posean cobertura pública exclusiva, y presenten alguna de las siguientes enfermedades o condiciones de Base: Deficiencia de Hormona de Crecimiento, Síndrome de Turner, Insuficiencia Renal Crónica y Niños nacidos pequeños para la edad gestacional sin crecimiento compensatorio hasta los cuatro años de vida.

La prescripción de Hormona de Crecimiento deberá ser efectuada por el médico tratante del niño o niña, y avalada por el Jefe del Servicio o el Director del Hospital de acuerdo a los requisitos y considerandos del presente Anexo.

2. REQUISITOS EXIGIDOS PARA EL INGRESO y CONTINUIDAD A LA ASISTENCIA CON HORMONA DE CRECIMIENTO

El paciente que requiera el ingreso deberá cumplir con y/o presentar la siguiente documentación:

2.1. Historia Clínica Electrónica con todos los campos obligatorios completos, tanto del informe médico como del informe social. El acceso a la Historia Clínica Electrónica es restringido y se accede a través de la siguiente dirección:

<http://datos.dinami.gov.ar/produccion/hormona/modulos/login/index.php>

2.2. Receta conteniendo la prescripción de la hormona de crecimiento, sin nombre de marca comercial (“Somatrofina” u “Hormona de crecimiento recombinante humana”) donde figure la dosis semanal indicada, con sello aclaratorio de la firma y número de matrícula profesional, en recetarios con membrete del Hospital al que concurre. La misma deberá ser enviada mediante correo postal al Programa de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas, en la Dirección Nacional de Medicina Comunitaria.

2.3. Constancia de inexistencia de cobertura de Obra Social o de Servicio de Medicina Prepaga. La misma deberá ser emitida por ANSES y enviada mediante correo postal al Programa de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas en la Dirección Nacional de Medicina Comunitaria.

2.4. Negativa de la cobertura del tratamiento por parte de la autoridad sanitaria jurisdiccional. La misma deberá ser enviada mediante correo postal al Programa de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas en la Dirección Nacional de Medicina Comunitaria.

2.5. Los informes médico y social de la Historia Clínica Electrónica deberán ser actualizados cada seis (6) meses para ser concedida la continuidad. Sólo se concederá el ingreso o la continuidad a la Asistencia con Hormona de Crecimiento a aquellos pacientes que presenten documentación completa y cumplan con los criterios detallados en el APÉNDICE “A” del presente ANEXO.

La documentación solicitada en los apartados 2.2, 2.3 y 2.4 deberá ser enviada por el Servicio Social del Hospital/Municipalidad a la DIRECCION NACIONAL DE MEDICINA COMUNITARIA - Programa de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas - Av. 9 de Julio 1925 - Piso 11 (ABA1073) - Capital Federal. Teléfonos (011) 4379-9000 internos 4923/4903, 4379-9449, dirección de correo hdec@msal.gov.ar

3. ENTREGA DE LA HORMONA

3.1 La entrega se efectuará por los medios y períodos de tratamiento que se consideren más adecuados para cada caso en particular.

3.2 La recepción de la Hormona será registrada mediante la firma de un Comprobante de Recepción, cuyo modelo figura como APÉNDICE “B”, por la persona autorizada a recibirla, el que deberá ser remitido por el Laboratorio a la Dirección Nacional de Medicina Comunitaria en un lapso de 15 días hábiles posteriores a la recepción del medicamento.

APÉNDICE A

NORMAS PARA LA SOLICITUD DE ASISTENCIA CON HORMONA DE CRECIMIENTO CONSIDERACIONES GENERALES

Ministerio de Salud de la Nación

Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

Los datos enviados para solicitar la asistencia con hormona de crecimiento se evaluarán de acuerdo a todos los siguientes criterios:

- La estatura del/a paciente deberá estar por debajo del percentilo 3 de acuerdo a las tablas elaboradas por el Ministerio de Salud de la Nación. Este criterio podrá no cumplirse sólo en caso de pacientes con insuficiencia de hormona de crecimiento (orgánica adquirida o de detección neonatal-infantil), en cuyo caso considerará de mayor relevancia la velocidad de crecimiento baja.
- La velocidad de crecimiento deberá ser menor a la del percentilo 10 referidas en el standard británico referenciado por las guías de crecimiento de la OPS y de este Ministerio. El cálculo de la misma debe surgir de al menos dos determinaciones de estatura en el transcurso de un (1) año y debe referirse en centímetros por año (cm/año). La única excepción al período de un año para la determinación de la velocidad de crecimiento es la insuficiencia hipofisiaria de inicio neonatal.
- La edad ósea debe ser igual o menor a 13 años en las niñas e igual o menor a 14 años en los varones.
- La baja estatura del niño/a debe cumplir un papel central en la salud biopsicosocial del/a paciente y el aumento de la estatura inducido por el tratamiento debe participar, como factor importante, en una mejoría de su calidad de vida.
- En caso de tratamientos previos con hormona de crecimiento éstos deben haber demostrado su efectividad mediante la inducción del aumento significativo de la velocidad de crecimiento del paciente. Se considerarán excepciones a esta situación de acuerdo a las argumentaciones presentadas por el equipo de salud. Si el fracaso previo de tratamiento o discontinuidad del mismo estuviera relacionado a la no adherencia del paciente y su familia al tratamiento, el equipo tratante deberá reforzar la contención y seguimiento del paciente. Desde el Programa se realizará seguimiento personalizado del caso y si se produjera nuevo abandono de tratamiento o no cumplimiento de los requisitos, se dará de baja a la asistencia con hormona de crecimiento.

CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS:

CRITERIOS DE EVALUACION DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

1.- Todo paciente con Insuficiencia Renal Crónica que solicite asistencia con Hormona de Crecimiento deberá encontrarse en seguimiento y supervisión de su condición de base por un equipo médico y/o servicio de Nefrología. El equipo tratante deberá informar acerca de la permanencia en estabilidad de la función renal y la conformidad con la asistencia con hormona de crecimiento del paciente.

La conformidad del equipo tratante de nefrología es condición ineludible para el ingreso y continuidad de un/a paciente con Insuficiencia Renal Crónica a la asistencia con hormona en el marco del Programa de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas.

Se deberá remitir junto con el pedido de tratamiento un informe elaborado por equipo tratante de nefrología del niño/a donde conste:

- Conformidad con el tratamiento del niño o niña con hormona de crecimiento.
- Diagnóstico de la enfermedad de base causante de la insuficiencia renal y tiempo de duración de la misma.
- Condiciones metabólicas del paciente en una evaluación coincidente \pm 1 mes del pedido de tratamiento.
- Consideración acerca del pronóstico vital del paciente y del posible impacto de la mejoría de su crecimiento sobre la calidad de vida.

2.- Edad de inicio del tratamiento: El niño o niña debe tener cuatro años o más de edad cronológica.

3.- Dosis: La dosis se calculará en función del peso del paciente, teniendo como referencia una dosis máxima de 1 UI (0.33 mg)/Kg de peso corporal/semana. Se sugiere fraccionar la dosis semanal en administraciones diarias por vía subcutánea.

Criterios de exclusión

- Cistinosis.
- Oxalosis, salvo que medie también trasplante hepático.
- Rechazo del primer trasplante (condicionado a la etiología del rechazo).
- Proteinuria igual o mayor a 40 mg/m²/hora.
- Hemoglobina glicosilada elevada.
- Signos radiológicos de osteodistrofia
- Enfermedad concomitante en el caso que ésta pudiera interferir con una buena respuesta al tratamiento.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE PACIENTES CON DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO

1.- En los casos de pacientes con patología orgánica que produzca deficiencia de hormona de crecimiento se requerirá, por lo menos, 1 año de seguimiento después de finalizado el tratamiento específico, y la ausencia de enfermedad originaria.

En el momento de solicitud de asistencia con hormona de crecimiento, se deberá adjuntar constancia de Estado Libre de Enfermedad (Modelo en APÉNDICE C). La misma deberá ser enviada mediante correo postal al Programa de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas en la Dirección Nacional de Medicina Comunitaria.

2.- Para el diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento se considerará una respuesta patológica a las pruebas de estímulo cuando la concentración de GH no supere los 6,7 ng/ml en ninguna de las determinaciones.

3.- Dosis: La dosis se calculará en función del peso del paciente, teniendo como referencia una dosis de entre 0.4 y 0.6 UI/kg/semana. Cuando la dosis semanal supere las 28 UI el cálculo se hará en base a la superficie corporal, aconsejándose la asistencia con hasta un máximo de 15 UI/m²/semana. Se sugiere fraccionar la dosis semanal en administraciones diarias por vía subcutánea.

CRITERIOS DE EVALUACION DE PACIENTES CON SINDROME DE TURNER

1.- Edad de inicio del tratamiento: La niña debe tener cuatro años o más de edad

5.- La ingesta calórica del niño debe estar garantizada dentro de las posibilidades razonables.

6.- Dosis: La dosis se calculará en función del peso del paciente, teniendo como referencia una de entre 0,24 y 0,36 mg/Kg/sem (0.8 y 1.1 UI/kg/semana). Cuando la dosis semanal supere los 10 mg/semana (30 UI/sem) el cálculo se hará en base a la superficie corporal, aconsejándose la asistencia con hormona de crecimiento de hasta un máximo de 10 mg/m²/sem. (30 UI/m²/semana).

CRITERIOS APLICABLES EN LA EVALUACIÓN DE LOS DATOS DE LOS PACIENTES PARA DETERMINAR LA CONTINUIDAD, SUSPENSIÓN O FINALIZACIÓN DE LA ASISTENCIA CON HORMONA DE CRECIMIENTO

Ministerio de Salud de la Nación Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

Continuidad del tratamiento:

- La evaluación será efectuada cada seis meses, salvo en circunstancias excepcionales que justifiquen un intervalo menor o mayor. Se basará en los datos aportados por los médicos tratantes en los formularios respectivos y posibles notas aclaratorias.
- Durante el primer año de tratamiento se considerará una respuesta adecuada el incremento de la velocidad de crecimiento equivalente a 2 cm/año o más respecto a la velocidad previa al inicio del mismo. Del segundo año en adelante se mantendrá la asistencia del tratamiento si la velocidad de crecimiento es de 4 cm/año o más.
- En caso de que el/la paciente alcance una estatura correspondiente al percentilo 3 del estándar nacional y/o adecuada para la talla parental la continuidad del tratamiento será evaluada por el Programa.
- Si se produjeren interrupciones del tratamiento por causas inherentes al paciente, el reingreso al Programa se hará sólo a solicitud del equipo tratante con la debida justificación.

Suspensión del tratamiento:

- La dación podrá ser suspendida, si no se cumplen todos los criterios enunciados para el requerimiento de Continuidad cronológica. Asimismo, una edad ósea igual o menor a los 12 años.
- 2.- Dosis: La dosis se calculará en función del peso del paciente, teniendo como referencia una dosis de entre 0.8 y 1.2 UI/kg/semana. Cuando la dosis semanal supere las 42 UI el cálculo se hará en base a la superficie corporal, otorgándose hasta un máximo de 30 UI/m²/semana. Se sugiere fraccionar la dosis semanal en administraciones diarias por vía subcutánea.
 - 3.- Se deberá remitir resultado de Cariotipo con un mínimo de 20 metafases. El mismo deberá ser cargado a la Historia Clínica Electrónica como "archivo adjunto" dentro del Informe Médico en los formatos jpeg, gif y png.
 - 4.- Constancia de ausencia de miocardiopatía hipertrófica. Ante la solicitud de hormona de crecimiento, toda niña con síndrome de Turner deberá realizar, al momento de solicitud de ingreso y, posteriormente una vez al año, interconsulta con servicio de cardiología. Ante la presencia de miocardiopatía hipertrófica, será responsabilidad del cardiólogo infantil autorizar el tratamiento con hormona de crecimiento.

CRITERIOS DE EVALUACION DE PACIENTES CON RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO/PEQUEÑOS PARA EDAD GESTACIONAL (RCIU/PEG) SIN CRECIMIENTO COMPENSATORIO HASTA LOS 4 (CUATRO) AÑOS DE VIDA

- 1.- Definición de niño con retardo de crecimiento postnatal, nacido pequeño para edad gestacional: Para los fines de este documento se considera niño con retardo de crecimiento no recuperado, aquel que haya nacido con retardo de crecimiento prenatal (RCIU) o Pequeño para Edad Gestacional (PEG), definido como un peso y/o longitud corporal al nacimiento menor al percentilo 3 de referencia para la edad gestacional y a la edad de 4 años (inclusive), se encuentre por debajo del percentilo 3 y no haya presentado crecimiento compensatorio.
- 2.- El Programa no asistirá con hormona de crecimiento a aquellos pacientes con RCIU sin crecimiento compensatorio a los 4 (cuatro) años de vida inclusive, que presenten otro diagnóstico genético o adquirido que justifique la baja talla.
- 3.- En caso de que la talla objetivo genética (TOG) se ubique por debajo del percentil 10, la estatura del paciente se analizará también en relación con la de sus padres.
- 4.- Edad de inicio del tratamiento: La edad cronológica debe ser mayor a los 5 años. Asimismo, deberá estar prepuberal con una edad ósea menor de 13 años en mujeres y menor de 14 años en varones.

- Los criterios exigidos para la inclusión en tratamiento se hayan alterado en forma tal que comprometan la respuesta al tratamiento.

Finalización del tratamiento:

El equipo tratante deberá informar, en el formulario correspondiente (APÉNDICE D), cuando el tratamiento del/la paciente, con hormona de crecimiento se dé por finalizado, mencionando las causas.

Se dará por concluida la asistencia del tratamiento en todo paciente que presente:

- 1 - Una velocidad de crecimiento menor a 3 cm/año durante un año.
- 2 - Edad ósea igual o mayor de 14 años en las mujeres e igual o mayor de 15 años en los varones. La velocidad de crecimiento establecida para la finalización del tratamiento difiere de la aceptada para continuidad por tratarse de diferentes etapas madurativas.

ANEXO II.

DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que responden negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

ANEXO III

METODOLOGÍA DE ANÁLISIS CRÍTICO DE LA BIBLIOGRAFÍA EN LA ELABORACIÓN DE LA ETS

Clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones (Centre for Evidence Based Medicine de Oxford¹)

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Terapéutica/Prevención, Etiología/Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/estudio de prevalencia	Análisis económico y de decisión
A	1a	RS (con homogeneidad*) de ECCAs)	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo); RPC validadas en diferentes poblaciones	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de Nivel 1; RPC con estudios 1b de diferentes centros clínicos	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo	RS (con homogeneidad) de estudios económicos bien diseñados
A	1b	ECCAs individuales (con intervalo de confianza estrecho)‡	Estudios de cohorte individuales con > 80% seguimiento; regal de predicción clínica validada en una única población	Estudio de validación de cohorte con buenos estándares de referencia o regla de predicción clínica evaluada en un solo centro	Estudio de cohorte prospectivo con buen seguimiento	Análisis basado en alternativas o costos clínicamente significativos; revisiones sistemáticas de la evidencia, que incluya análisis de sensibilidad multivía.
A	1c	Ensayo todo o nada	Serie de casos todo o nada	Altísima especificidad y sensibilidad	Serie de casos todo o nada	Análisis de mejor valor absoluto o peor valor absoluto
B	2a	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte	RS (con homogeneidad) de cohortes retrospectivas o grupo control de un ECCA	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2b	RS (con homogeneidad) de estudios económicos > nivel 2
B	2b	Estudios de cohorte individuales o ECCAs de baja	Cohorte retrospectiva o seguimiento del grupo	Cohorte exploratoria con buen patrón de	Cohorte retrospectiva o seguimiento pobre	Alternativas clínicas y costos relevantes, limitada

Ministerio de Salud de la Nación
Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías en Salud (UCEETS)

		calidad (por ej: < 80 % de seguimiento)	control en un ECCA, derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	referencia derivación o validación interna de una regla de predicción clínica		revisión de la evidencia, estudios individuales, análisis de sensibilidad multivía.
B	2c	Investigación de resultados; Estudios ecológicos"	Investigación de resultados; Estudios ecológicos		Estudios ecológicos	Auditoría o investigación de resultados
B	3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles		RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores
B	3b	Estudios de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o sin estnadares adecuado	Estudios de cohorte no consecutivo o población muy limitada	Consideración de alternativas limitadas o costos limitados, baja calidad de los datos, incluye análisis de sensibilidad
C	4	Series de casos (y estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad§§)	Series de casos y cohorts de mala calidad	Casos y controles o studios con patrón de referencia de baja calidad	Casos y controles o studios con patrón de referencia de baja calidad	Sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"

¹ <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>