

INTERCAMBIABILIDAD ENTRE BIOSIMILARES DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

Documento realizado en el marco del convenio:

Asesoramiento a la Secretaría de Promoción de la Salud, Prevención y Control de Riesgos. Ministerio de Salud de la Nación en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y toma de decisiones informadas por la evidencia

Agosto 2017

INTERCAMBIABILIDAD ENTRE BIOSIMILARES DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

CONCLUSIONES

Actualmente en Argentina se encuentran disponibles ocho especialidades medicinales que contienen hormona de crecimiento recombinante. Según las autorizaciones de la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) estas marcas comerciales contienen la misma droga, y están aprobadas para las mismas indicaciones.

En esta revisión rápida de la literatura se encontró evidencia de moderada calidad donde se comparan dos de las especialidades medicinales disponibles actualmente, se observó que el reemplazo de Genotropin por Omnitrope no alteraría la altura final, los valores de desviación estándar de la misma y la velocidad de crecimiento (expresada en cm/año).

1. CONTEXTO CLÍNICO

La hormona del crecimiento (HC), también denominada somatotrofina o somatropina, es un polipéptido natural producido por la glándula hipofisaria bajo el control del hipotálamo. Es una hormona esencial para el crecimiento en niños y también tiene importantes efectos en el metabolismo de proteínas, lípidos y carbohidratos.

En los niños, la HC promueve el crecimiento, estimulando la secreción de hormonas (somatomedinas) en el hígado. En los adultos, la HC tiene efectos anabólicos estimulando la síntesis de proteínas en el músculo y la secreción de ácidos grasos del tejido adiposo. Inhibe la captación de glucosa por el músculo y estimula la captación de aminoácidos.

La deficiencia de la hipófisis da lugar a una producción y secreción insuficiente de la hormona. Esta deficiencia conduce al retraso del crecimiento. El tratamiento se basaba en el empleo de hormona de crecimiento obtenida de glándulas hipofisarias de cadáveres humanos. Sin embargo, se interrumpió esta práctica al ser asociada con la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, trastorno neurológico progresivo producido por un virus lento. Actualmente, su producción se realiza mediante tecnología de ADN recombinante y su secuencia es idéntica a la de la hormona de crecimiento humana.¹

Se ha postulado su uso en los siguientes escenarios clínicos:¹

1. Baja Talla Idiopática
2. Niños con déficit de hormona de crecimiento
3. Pacientes con insuficiencia renal crónica
4. Pacientes con síndrome de Turner
5. Pacientes con síndrome de Prader-Willi
6. Niños nacidos pequeños para la edad gestacional
7. Deficiencia del gen SHOX

Actualmente existen diferentes fármacos biosimilares de la HC. Debido a que durante el proceso de elaboración existen ligeras variaciones entre cada fabricante por la complejidad y a los métodos de producción utilizados, se originan pequeñas diferencias en el producto final, no resultando los productos biológicos idénticos.

Debido a lo anteriormente expuesto, y a que la eficacia y seguridad han sido ya demostradas por el fármaco original existe una gran controversia en cuanto a la utilización de biosimilares.

2. TECNOLOGÍA.

La hormona de crecimiento recombinante (rhGH, del inglés Recombinant human growth hormone), es una hormona proteica no glicosilada de 191 aminoácidos estabilizado por medio de dos puentes disulfuro y con un peso molecular de aproximadamente 22.000 daltons.²

La dosis de rhGH recomendada se difiere según el diagnóstico y tamaño del paciente (ya sea en base al peso o la superficie corporal- Ver Anexo I). Se administra en forma subcutánea 6-7 veces por semana.^{1,2} Los efectos adversos son raros y pueden incluir cefaleas, náuseas y vómitos, problemas visuales, artralgias, mialgias, parestesias, hipotiroidismo y reacciones locales en el sitio de inyección.^{1,2}

Actualmente en nuestro país se encuentran autorizadas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) ocho especialidades medicinales que contienen rhGH:^{3,4}

- GENOTROPIN[®] (PFIZER S.R.L; certificado N° 35.130);
- SAIZEN[®] (MERCK S.A.; certificado N° 40.871);
- HUTROPE[®] (ELI LILLY INC.; certificado N° 40.911);
- BIOTROPIN[®] (FERRING S.A.; certificado N° 44.275);
- HHT[®] (BIOSIDUS S.A.; certificado N° 46.109);
- NORDITROPIN[®] (NOVO NORDISK PHARMA S.A.; certificado N° 48.328);
- ZOMACTON[®] (FERRING S.A.; certificado N° 54.868);
- OMNITROPE[®] (SANDOZ S.A.; certificado N° 55.084).

Según la ANMAT las ocho marcas comerciales contienen el mismo principio activo y fueron aprobadas para las mismas indicaciones. En el Anexo II se pueden observar la forma farmacéutica de cada uno de ellos y el precio venta al público declaradas.^{3,4}

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados de la intercambiabilidad entre biosimilares de hormona de crecimiento.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron un ECA, dos estudios antes-después no controlados y dos recomendaciones o consensos de expertos. Los tres estudios incluidos evaluaron la eficacia y seguridad del intercambio entre Genotropin[®] (la cual fue considerada siempre marca de referencia) y Omnitrope[®] (siempre considerado el biosimilar). No se encontraron estudios clínicos de intercambiabilidad con las otras marcas comerciales disponibles en Argentina.

Romer y col. publicaron en el año 2009 un ECA que evaluó la eficacia y seguridad de la utilización de un biosimilar de rhGH, el Omnitrope[®], al igual que su intercambio por Genotropin[®].⁵ Se incluyeron 89 pacientes con déficit de hormona de crecimiento (DHC) sin tratamiento previo, con una altura de al menos 2 desvíos estándar por debajo de la media para su edad y género, y una velocidad de crecimiento de al menos un desvío estándar por debajo de la media. El estudio contó con 3 partes llevadas a cabo en el mismo grupo de pacientes. En una primera etapa, los pacientes fueron aleatorizados a recibir durante 9 meses Omnitrope[®] (formulación liofilizada) o Genotropin[®] (considerada la rhGH de referencia). En la segunda, los pacientes que iniciaron el tratamiento con Genotropin[®] intercambiaron rhGH a Omnitrope[®] (formulación líquida) por 75 meses. Por último, aquellos pacientes que recibían Omnitrope[®] formulación liofilizada rotaron a la

formación líquida. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al evaluar la altura final, los valores de desviación estándar de la misma y la velocidad de crecimiento (expresada en cm/año y/o desviación estándar de la misma).

Flodmark y col. publicaron en el año 2013 los resultados de un estudio antes-después no controlado en el cual se evaluó la seguridad y eficacia del intercambio entre biosimilares de la hormona de crecimiento.⁶ Un total de 98 pacientes con diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner o pequeño para la edad gestacional e indicación de rhGH cambiaron de Genotropin[®] a Omnitrope[®]. Los resultados de la altura y el desvío estándar de la altura mostraron que no hubo modificación en la velocidad de crecimiento luego del intercambio al rhGH biosimilar. Las diferencias entre los valores predichos y observados en la altura fue 1,9 cm dentro del desvío estándar, es decir, se espera que el 90% de los valores previstos se encuentren a menos de 3 cm de los valores realmente observados (suponiendo una distribución normal de las diferencias). En los 12 meses siguientes al cambio, un total de 19 efectos adversos (en 18 pacientes) fueron reportados; 18 pacientes experimentaron dolor en el sitio de la inyección y uno de ellos edema. No hubo informes de efectos adversos graves o inesperados.

En el año 2014, Rashid y col. publicaron el análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad relacionados a intercambiabilidad de rhGH.⁷ Fueron analizados los datos de 103 pacientes con diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento, talla baja idiopática y síndrome de Turner. Los pacientes incluidos eran menores de 18 años al momento del cambio, habían estado en tratamiento previo con Genotropin[®] (considerada la marca de referencia) durante al menos 15 meses y recibido tratamiento posterior con Omnitrope[®] (biosimilar). Luego de 15 meses de recibir el biosimilar, el crecimiento promedio de los pacientes fue de 6,52 cm. Antes del cambio la velocidad de crecimiento $6,00 \pm 1,93$ cm/año. Luego del intercambio disminuyó 1,06 cm/año, pero fue considerado normal debido a la edad de los pacientes.

Guías de práctica clínica

El Tercer Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas realizado en el año 2009 concluyó que la sustitución de biosimilares de la Hormona de Crecimiento no se recomienda actualmente, por lo tanto, los productos medicinales biológicos (de

referencia y similares) no son intercambiables.⁸ Es de mencionar que en dicho consenso no se especifica si hubo una metodología específica para la realización del mismo.

La Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) publicó un documento en el año 2016 en relación a los biosimilares de la hormona de crecimiento.⁹ En la misma menciona que los pacientes que están en tratamiento con fármacos biológicos no deberían ser cambiados de tratamiento por razones puramente economicistas o de gestión. Recuerda que en España la sustitución automática (sustitución realizada sin el consentimiento expreso del médico prescriptor y sin motivos médicos para ello) está prohibida por ley. Deberá prestarse atención en aquellos medicamentos que además presenten un dispositivo de autoadministración, debido a que el empleo de diferentes dispositivos puede dar lugar a errores en la administración de la dosis y puede afectar directamente a la falta de adherencia y al fracaso terapéutico, así como a la posible aparición de reacciones adversas.

ANEXO I – Dosis de rhGH recomendadas según patología^{1,2}

	$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$	$\text{mg} / \text{m}^2 / \text{día}$
Síndrome de Turner	45–50	1,4
Síndrome de Prader-Willi	35	1
Insuficiencia renal crónica	45–50	1,4
Pequeño para la edad gestacional	35	1
Déficit de hormona de crecimiento	23–39	0,7–1

ANEXO II – Especificaciones de las marcas comerciales conteniendo rhGH disponibles en Argentina ^{3,4}

N° Certificado	Laboratorio	Nombre Comercial	Presentación	Precio Venta
44275	FERRING S.A.	BIOTROPIN	1 FRASCO AMPOLLA por 12 UI + SOLVENTE	\$ 6.330,53
54868	FERRING S.A.	ZOMACTON	1 FRASCO AMPOLLA por 4 MG + SOLVENTE	\$ 7.105,00
54868	FERRING S.A.	ZOMACTON	1 FRASCO AMPOLLA por 10 MG	\$ 17.766,44
46109	BIOSIDUS S.A.	HHT 4 UI	1 FRASCO AMPOLLA por 4 UI + 1 JERINGA PRELLENADA SOLVENTE	\$ 1.203,56
46109	BIOSIDUS S.A.	HHT 16 UI	1 FRASCO AMPOLLA por 16 UI + 1 AMPOLLA SOLVENTE	\$ 4.816,40
46109	BIOSIDUS S.A.	HHT PEN	1 CARTUCHO por 3 ML	\$ 20.638,48
40911	ELI LILLY INC.	HUTROPE	1 CARTUCHO por 18 UI + 1 JERINGA PRELLENADA CON DILUYENTE	\$ 10.730,43
40911	ELI LILLY INC.	HUTROPE	1 CARTUCHO por 36 UI + 1 JERINGA PRELLENADA CON DILUYENTE	\$ 21.448,82
40871	MERCK S.A.	SAIZEN	1 CARTUCHO por 6 MG	\$ 12.794,90
40871	MERCK S.A.	SAIZEN	1 FRASCO AMPOLLA por 8 MG + SOLVENTE	\$ 13.686,46
40871	MERCK S.A.	SAIZEN	1 CARTUCHO por 12 MG	\$ 25.589,78
48328	NOVO NORDISK PHARMA S.A.	NORDITROPIN NORDILET	1 JERINGA PRELLENADA por 5mg	\$ 4.901,19
48328	NOVO NORDISK PHARMA S.A.	NORDITROPIN SIMPLEXX	1 CARTUCHO por 1.5 ML por 5mg	\$ 4.901,19
48328	NOVO NORDISK PHARMA S.A.	NORDITROPIN SIMPLEXX	1 CARTUCHO por 1.5 ML por 10mg	\$ 9.802,45
48328	NOVO NORDISK PHARMA S.A.	NORDITROPIN SIMPLEXX	1 CARTUCHO por 1.5 ML por 15mg	\$ 14.703,73
35130	PFIZER S.R.L	GENOTROPIN	1 CARTUCHO por 5.3 MG + SOLVENTE	\$ 8.228,16
35130	PFIZER S.R.L	GENOTROPIN	1 CARTUCHO por 12 MG + SOLVENTE	\$ 18.513,44
55084	SANDOZ S.A.	OMNITROPE 3.3 MG/ML	1 CARTUCHO por 1 UNIDAD	\$ 9.778,25
55084	SANDOZ S.A.	OMNITROPE 6.7 MG/ML	1 CARTUCHO por 10 MG / 1.5 ML	\$ 19.556,38

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirk J. Indications for growth hormone therapy in children. *Archives of disease in childhood*. 2012;97(1):63-68.
2. European Medicines Agency (EMA). Opinion following an Article 7(5) referral for Genotropin International Non-Proprietary Name (INN): Somatropin. United Kingdom; 2003: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Referrals_document/Genotropin_7_5/WC500013685.pdf. Accessed July 30, 2017.
3. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Vademécum Nacional de Medicamentos. Nombre Genérico: SOMATOTROPINA 2017: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul> Accessed July 30, 2017.
4. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Vademécum Nacional de Medicamentos. Nombre Genérico: SOMATROPINA 2017: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul> Accessed July 30, 2017.
5. 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. *Hormone research*. 2009;72(6):359-369.
6. Flodmark CE, Lilja K, Woehling H, Jarvholm K. Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden. *Biologics in therapy*. 2013;3:35-43.
7. Rashid N, Saenger P, Wu YL, et al. Switching to Omnitrope((R)) from Other Recombinant Human Growth Hormone Therapies: A Retrospective Study in an Integrated Healthcare System. *Biologics in therapy*. 2014;4(1-2):27-39.
8. Boquete H, Bazán C, Martín S, Borrajo G, Miglietta A, Ciaccio M. Tercer Consenso Argentino Sobre Patologías Endocrinológicas. Mesa 1: Biosimilares de Hormona de Crecimiento: Estado Actual. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2009;Volumen 46 (4):38-54.
9. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Posicionamiento de la SEEP en relación a los Biosimilares de la Hormona de Crecimiento e Insulinas. 2016: http://www.seep.es/privado/documentos/posicionamiento/consenso_Biosimilar_SEEP.pdf. Accessed July 31, 2017.