



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 005-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020 EFICACIA Y SEGURIDAD DE SOMATROPINA ADMINISTRADA CON DISPOSITIVO ELECTRÓNICO, EN COMPARACIÓN CON SOMATROPINA ADMINISTRADA SIN DISPOSITIVO ELECTRÓNICO, EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Enero, 2020

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. Paula Alejandra Burela Prado - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación - IETSI - EsSalud.
4. Matilde Noemí Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

REVISOR CLÍNICO

- Alberto Alejandro Teruya Gibu – Médico Endocrinólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y el equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de somatropina administrada con dispositivo electrónico, en comparación con somatropina administrada sin dispositivo electrónico, en el tratamiento de pacientes pediátricos con déficit de hormona del crecimiento. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 005-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2020. Lima, Perú. 2020

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
DHC	Deficiencia de hormona del crecimiento
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HC	Hormona de crecimiento
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Meta-análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PES	Sociedad de Endocrinología Pediátrica
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RS	Revisión sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES.....	8
B. ASPECTOS GENERALES.....	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	10
III. METODOLOGIA.....	13
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	13
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	14
IV. RESULTADOS	15
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	16
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	18
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	18
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	19
V. DISCUSIÓN.....	23
VI. CONCLUSIONES	26
VII. RECOMENDACIONES.....	28
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29

I. RESUMEN EJECUTIVO

- Una falla específica en la glándula pituitaria genera una deficiencia de hormona del crecimiento (DHC), que es la causa endocrina más común de baja estatura. Se estima que la incidencia de baja estatura asociada a DHC se encuentra alrededor de 1:4000 a 1:10000 en niños. Así, el tratamiento estándar para la población pediátrica con falla en el crecimiento por DHC es la terapia hormonal de reemplazo con hormona de crecimiento (HC) sintética, llamada somatropina.
- En la actualidad EsSalud cuenta con somatropina en polvo liofilizado para solución inyectable para el tratamiento de pacientes pediátricos con baja estatura asociada a DHC. La concentración de somatropina disponible en la institución corresponde a un vial de 10 UI, en una presentación sin dispositivo electrónico para aplicación. El procedimiento actual para la aplicación de las dosis requeridas (i.e., 0.025-0.035 mg/kg/día), es que los padres o cuidadores del paciente preparen las ampollas e inyecten el medicamento utilizando una jeringa común. No obstante, algunos especialistas de la institución manifiestan dos preocupaciones con respecto a este procedimiento. Por un lado, mencionan que la dificultad en la preparación y aplicación asociadas a este proceso puede impactar sobre la precisión en las dosis inyectadas, lo que podría llevar a la aplicación de dosis sub-óptimas; y, por otro lado, el uso de una jeringa común puede afectar la adherencia al tratamiento ya que el dolor luego de la inyección dificultaría sus siguientes aplicaciones.
- Por lo mencionado, ha sido enviada al IETSI una solicitud de evaluación de la presentación de somatropina que incluye un dispositivo electrónico para su aplicación, el cual facilitaría tanto la preparación de la solución inyectable como la aplicación de la misma al paciente pediátrico. De acuerdo con los especialistas, con el uso del dispositivo electrónico es posible mantener un mejor control de la adherencia al tratamiento y una mayor precisión en la dosis, el que debería verse traducido en mejores desenlaces de eficacia como la estatura final adulta y mejoramiento de la calidad de vida. En este sentido, han enviado al IETSI la solicitud de evaluación del uso de somatropina con un dispositivo electrónico para su aplicación, en comparación con la somatropina en polvo liofilizado para solución inyectable, sin dispositivo para aplicación, disponible actualmente en el peticionario. De acuerdo con la pregunta PICO que ha surgido de dicha solicitud, los desenlaces, considerados de relevancia desde la perspectiva del paciente, incluyeron la estatura final adulta y la calidad de vida. Asimismo, también se evaluó la seguridad en términos de eventos adversos, así como la adherencia al tratamiento.

- A la fecha no se han publicado estudios sobre la eficacia comparativa entre la aplicación de somatropina con un dispositivo electrónico y la aplicación con una ampolla común en el tratamiento de pacientes pediátricos con falla de crecimiento por DHC. Se identificó un estudio que podría brindar cierta información que ayude a responder la pregunta PICO; sin embargo, a la fecha solo se cuenta con un resumen del mismo y no con los resultados a texto completo.
- Así, la evidencia disponible en la actualidad en torno al uso de somatropina en dicha población corresponde a una guía de práctica clínica (GPC) del 2016 de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica (PES, por sus siglas en inglés) y a cuatro evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2010, Scottish Medicines Consortium (SMC) 2006 y 2010, y Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2013.
- La GPC de PES, considerada de buena calidad metodológica, recomienda el uso de somatropina en el tratamiento de pacientes pediátricos con DHC. En esta GPC no se indica una presentación específica de somatotropina (con jeringa o con dispositivo electrónico), ni se mencionan los factores involucrados en la adherencia al tratamiento. Es decir que la GPC de PES, considerada de buena calidad metodológica, no plantea ninguna pregunta ni recomendación con respecto a la forma de administración del medicamento, solo se limita a recomendar el uso de somatropina como tal.
- De las ETS identificadas, dos (SMC 2010 y NICE 2010) mencionan aspectos relacionados a la administración de somatropina. En ambos contextos, (Reino Unido y Escocia) los respectivos sistemas de salud cuentan con diversas alternativas de presentación de somatropina con dispositivo para aplicación, sobre los cuales se ha determinado que no hay diferencias en la eficacia. Por lo que, por un lado, NICE recomienda que para la elección de una presentación entre las disponibles, se considere la adherencia al tratamiento asociada a la administración del mismo; aunque esta recomendación se basa únicamente en la opinión de expertos. Por otro lado, SMC menciona que la elección del producto estaría sujeta a la preferencia del paciente en cuanto a la facilidad de uso del dispositivo. Sin embargo, si bien las ETS emiten recomendaciones en torno a los dispositivos de aplicación de somatropina, estas recomendaciones sugieren la consideración entre los dispositivos disponibles y no entre el uso o no de un dispositivo en particular, como lo requiere la pregunta PICO.
- Las otras dos ETS consideradas en los resultados (SMC 2006 y CADTH 2010) no brindan información sobre el uso de dispositivos o la adherencia, sino que únicamente dan cuenta de las alternativas que están siendo evaluadas en los

respectivos contextos, entre las alternativas disponibles en ambos sistemas de salud, así como las opciones que se sopesan en las evaluaciones más recientes.

- Por último, debido a la falta de evidencia que permitiera evaluar los resultados de relevancia desde la perspectiva del paciente entre el uso y no uso de un dispositivo asociado al medicamento de somatropina, se solicitó a la Dirección de Guías de práctica clínica, Fármacovigilancia, y Tecnovigilancia (DGPCFyT) del IETSI, el informe de los casos de somatropina reportados por falta de efectividad a la fecha. No obstante, la DGPCFyT informó que no se ha recibido ninguna notificación de sospecha de reacción adversa al medicamento ni de falta de efectividad durante todo el periodo del 2017 al 2019. Con lo cual no se cuenta con un registro que sustente las preocupaciones expresadas por algunos de los especialistas.
- Lo antes mencionado, sumado a la evidencia disponible a la fecha, proveniente de una GPC y cuatro ETS, así como la ausencia de estudios que comparen la eficacia y seguridad de somatropina con y sin dispositivo electrónico para su aplicación en el tratamiento de pacientes pediátricos con DHC, no permiten determinar, en términos de desenlaces de relevancia para el paciente, si efectivamente existe un beneficio de la aplicación de somatropina con dispositivo electrónico por sobre la aplicación con jeringa común.
- Por lo expuesto, el el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de somatropina con dispositivo electrónico en el tratamiento de pacientes pediátricos con falla en el crecimiento por DHC.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de somatropina administrada con dispositivo electrónico, en comparación con somatropina administrada sin dispositivo electrónico, en el tratamiento de pacientes pediátricos con déficit de hormona del crecimiento. Así, la Dra. Bianca Fiorella Miranda Cabrera, médica endocrinóloga pediatra, y la Dra. Patricia Marlene Rondón Linares, médica pediatra, ambas del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de uso fuera del Petitorio del producto farmacéutico a ser evaluado, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

P	Niños de talla corta con diagnóstico de: déficit de hormona de crecimiento
I	Hormona de crecimiento + dispositivo electrónico de aplicación
C	Hormona de crecimiento
O	Costo-efectividad: tasa incremental de costo-efectividad (ICER) estimada como: soles/QALY* Adherencia al tratamiento

*QALY: Año de vida ajustado a calidad

P	Niños de talla corta con diagnóstico de: déficit de hormona de crecimiento
I	Hormona de crecimiento + dispositivo electrónico de aplicación
C	Hormona de crecimiento
O	Costo-efectividad: tasa incremental de costo-efectividad (ICER) estimada como: soles/QALY* Adherencia al tratamiento

*QALY: Año de vida ajustado a calidad

La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con la Dra. Patricia Rondón Linares y la Dra. Ana Bonilla Suarez, médicos endocrinólogos pediatras del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins respectivamente, y se realizaron ajustes con la finalidad de que ésta aplique para la población con la misma condición

que el paciente que inspiró la solicitud. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes pediátricos con falta de crecimiento por deficiencia de hormona de crecimiento
I	Somatropina recombinante humana reconstituida administrada con dispositivo electrónico
C	Somatropina recombinante humana en polvo liofilizado sin dispositivo electrónico
O	Eficacia* Adherencia al tratamiento Calidad de vida Eventos adversos

*Aumento de estatura final adulta y mejor dosificación.

B. ASPECTOS GENERALES

Una falla específica en la glándula pituitaria genera una deficiencia de hormona del crecimiento (DHC) que es la causa endocrina más común de baja estatura, definida como estatura 2 desviaciones estándar por debajo de la media. Se estima que la incidencia de baja estatura asociada a DHC se encuentra alrededor de 1:4000 a 1:10000 niños (Rona and Tanner 1977; Murray, Dattani, and Clayton 2016; National Institute for Health and Care Excellence 2010). Cerca a la mitad de los casos de DHC en niños son idiopáticos, es decir que no se conoce la razón de la deficiencia.

El tratamiento estándar para la población pediátrica con baja estatura por DHC es la terapia hormonal de reemplazo con hormona de crecimiento (HC) sintética, llamada somatropina. Las dosis de somatropina deben determinarse de manera individualizada considerando las características particulares de cada paciente. El rango de dosis para población pediátrica recomendada en los insertos en las presentaciones de somatropina en polvo liofilizado para reconstitución o somatropina solución para inyección se encuentra entre 0.025 y 0.035 mg/kg/día si se administra diariamente, incluso en los casos en los que la presentación de somatropina no cuenta con un dispositivo aplicador. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta del paciente. Se debe discontinuar el uso de somatropina si: la velocidad de crecimiento aumenta en menos de 50 % luego de un año de tratamiento, en comparación con los valores basales; si la velocidad de crecimiento es menos de 2cm en total en un año, si hay poca adherencia o si se logra la estatura final.

En la actualidad EsSalud cuenta con somatropina en polvo liofilizado para solución inyectable para el tratamiento de pacientes pediátricos con baja estatura asociada a

DHC. La concentración de somatropina disponible en la institución corresponde a un vial de 10 UI, en una presentación sin dispositivo electrónico para aplicación. Dicha hormona de crecimiento debe ser aplicada para la población pediátrica en las dosis recomendadas mencionadas previamente (i.e., 0.025-0.035 mg/kg/día). Para ello, los padres o cuidadores del paciente deben preparar la ampolla a las dosis requeridas e inyectarla utilizando una jeringa de un grosor determinado. Con respecto a este procedimiento, los especialistas manifiestan que el uso de dicha jeringa para la aplicación del medicamento afecta la adherencia al tratamiento ya que el dolor que produce dificulta su aplicación. Adicionalmente, mencionan que la dificultad en la preparación y aplicación impacta también sobre la precisión en las dosis inyectadas. Por ello, ha sido enviada al IETSI la solicitud de evaluación de una presentación de somatropina que incluye un dispositivo electrónico para su aplicación, el cual facilita tanto la preparación de la solución inyectable como la aplicación de la misma al paciente pediátrico. De acuerdo con los especialistas, con el uso del dispositivo electrónico es posible mantener un mejor control de la adherencia al tratamiento y una mayor precisión en la dosis, lo cual debería verse traducido en mejores desenlaces de eficacia como la estatura final adulta y la calidad de vida. En este sentido, han enviado al IETSI la solicitud de evaluación del uso de somatropina con un dispositivo electrónico para su aplicación, en comparación con la somatropina en polvo liofilizado para solución inyectable, sin dispositivo para aplicación, disponible en el petitorio. De acuerdo con la pregunta PICO que ha surgido de dicha solicitud, los desenlaces de relevancia a ser evaluados son la eficacia en términos de estatura final adulta y calidad de vida, la seguridad en términos de eventos adversos, así como la adherencia al tratamiento.

El presente dictamen preliminar tiene como objetivo entonces evaluar la eficacia y seguridad del uso de somatropina con dispositivo electrónico, en comparación con somatropina en polvo liofilizado sin dispositivo electrónico, en el tratamiento de pacientes pediátricos con falla al crecimiento por DHC.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Somatropina es una hormona de crecimiento sintética humana obtenida utilizando una cepa de bacterias *Escherichia coli* genéticamente modificadas con la adición de un gen humano con la capacidad de producir la cadena de 191 aminoácidos que da lugar a la proteína somatropina. Esta es utilizada como reemplazo de la hormona de crecimiento humana en pacientes con déficit de dicha hormona.

Somatropina cuenta con aprobación de comercialización vigente en los Estados Unidos por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) para las marcas GENOTROPIN, HUMATROPE, NORDITROPIN, NUTROPIN AQ, OMNITROPE, SAIZEN, y ZOMACTON. Las indicaciones de todos los medicamentos mencionados

incluyen el tratamiento de pacientes pediátricos con falla en el crecimiento debido a deficiencia de la hormona de crecimiento. Por otra parte, la comercialización de somatropina en Europa está aprobada por la European Medicines Agency (EMA) para las marcas NUTROPIN AQ y OMNITROPE para el tratamiento de pacientes pediátricos con alteraciones en el crecimiento debido a deficiencia de la hormona de crecimiento. De estos, todos menos HUMATROPE mencionan la disponibilidad de un dispositivo para su administración en la etiqueta.

Las formas farmacéuticas de somatropina que cuentan con registro sanitario vigente en el Perú por parte de la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID) se muestran a continuación (Tabla 1).

Tabla N°1. Registro sanitario del compuesto activo somatropina - DIGEMID

Registro sanitario	Nombre	Compañía comercializadora	Composición	Forma farmacéutica	Precio unitario
BE00273	SAIZEN 8mg CLICK EASY 8mg	MERCK PERUANA S.A.	Somatropina 8mg por vial	Polvo liofilizado para solución inyectable	S/.825
BE00593	ZOMACTON 4mg	Laboratorios Biopas S.A.C.	Somatropina 12 UI por ampolla 30mg	Polvo para inyección	S/.276- 300
BE00970	SAIZEN 5.8mg/mL	MERCK PERUANA S.A.	Somatropina 6mg por mL	Solución inyectable	S/.446. 30 ²
BE00971	SAIZEN® 8 mg/mL	MERCK PERUANA S.A.	Somatropina 8mg por cartucho 1mL	Solución inyectable	S/.890- 1,482 ²
BE01048	GENOTROPIN 16 UI (5.3mg)	PFIZER S.A.	Somatropina 6mg por cartucho	Polvo para solución inyectable	S/.889 ³
BE01049	GENOTROPIN 36 UI (12mg)	PFIZER S.A.	Somatropina 14mg por jeringa prellenada 1mL	Solución inyectable	S/. 2000 ³
BE00422	Genotropin 16 UI (5.3mg)	Pfizer S.A.	Somatropina 6mg	Polvo liofilizado para solución inyectable + Aplicador con solvente	---

BE00431	Genotropin 36 UI (12mg)	Pfizer S.A.	Somatropina 12mg por cartucho de 2mL	Polvo liofilizado para solución inyectable + Aplicador con solvente	---
BE00469	Eutropin 15 UI	Cardio Perfusión E.I.R.LTDA.	Somatropina 15 UI	Polvo liofilizado para solución inyectable + solvente	S/.164-675 ²
BE00538	Somatropina (RHGH – hormona de crecimiento humana recombinante) 10 UI	Laboratorios Americanos S.A.	Somatropina 10 UI	Polvo para solución inyectable	S/. 52 ¹
BE00897	Zomacton 10mg (30 UI)	Laboratorios Biopas S.A.C.	Somatropina 10mg	Polvo para solución inyectable	---

1 Precio obtenido del sistema SAP/R3; 2 Precio obtenido del observatorio de precios; 3 Precio obtenido del sitio web Kayros.

De las marcas que cuentan con registro sanitario en el Perú, SAIZEN, GENOTROPIN y ZOMACTON cuentan con un dispositivo para su administración. Para la dosis semanal solicitada de 0.18-0.25 mg/kg y un peso entre 10 y 50 kg, el costo anual de SAIZEN 8 mg se encontraría entre S/ 9,612 y 48,060 en dosis mínima (i.e., 0.18 mg/kg/sem) y entre S/ 13,350 y 66,750 en dosis máxima (0.25 mg/kg/sem). Para el mismo rango de peso, el costo anual de ZOMATOC 4 mg se encontraría entre S/ 5,961 y 29,808 en dosis mínima, y entre S/ 8,280 y 41,400 en dosis máxima. En cuanto a GENOTROPIN, el costo anual para el mismo rango de peso se encontraría entre S/ 14,224 y 76,809 para dosis mínima, y entre S/ 21,336 y 106,680 para dosis máxima. En contraste, el tratamiento con somatropina sin dispositivo de aplicación, que es la que se utiliza actualmente en la institución, tiene un costo anual entre S/1,361 y 6,807 para dosis mínima, y entre S/ 1,890 y 9,454 para dosis máxima. De acuerdo a la solicitud enviada por los especialistas, el tratamiento con hormona de crecimiento puede durar entre 6 meses y 3 años, dependiendo del paciente.

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de somatropina administrada con dispositivo electrónico, en comparación con somatropina administrada sin dispositivo electrónico, en pacientes pediátricos con déficit de hormona del crecimiento en las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Instituto de Evaluación de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS); y en sitios especializados en endocrinología pediátrica como Pediatric Endocrine Society (PES), Endocrine Society of Australia (ESA), Japan Endocrine Society, European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH¹ y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: "Dwarfism, pituitary" [MeSH] (término MeSH), growth hormone deficiency (término libre), short stature (término libre).

Intervención: "Human growth hormone" [MeSH] (término MeSH), somatropin (término libre), GENOTROPIN (término libre), HUMATROPE (término libre), NORDITROPIN (término libre), NUTROPIN AQ (término libre), OMNITROPE (término libre), SAIZEN (término libre), y ZOMACTON (término libre).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

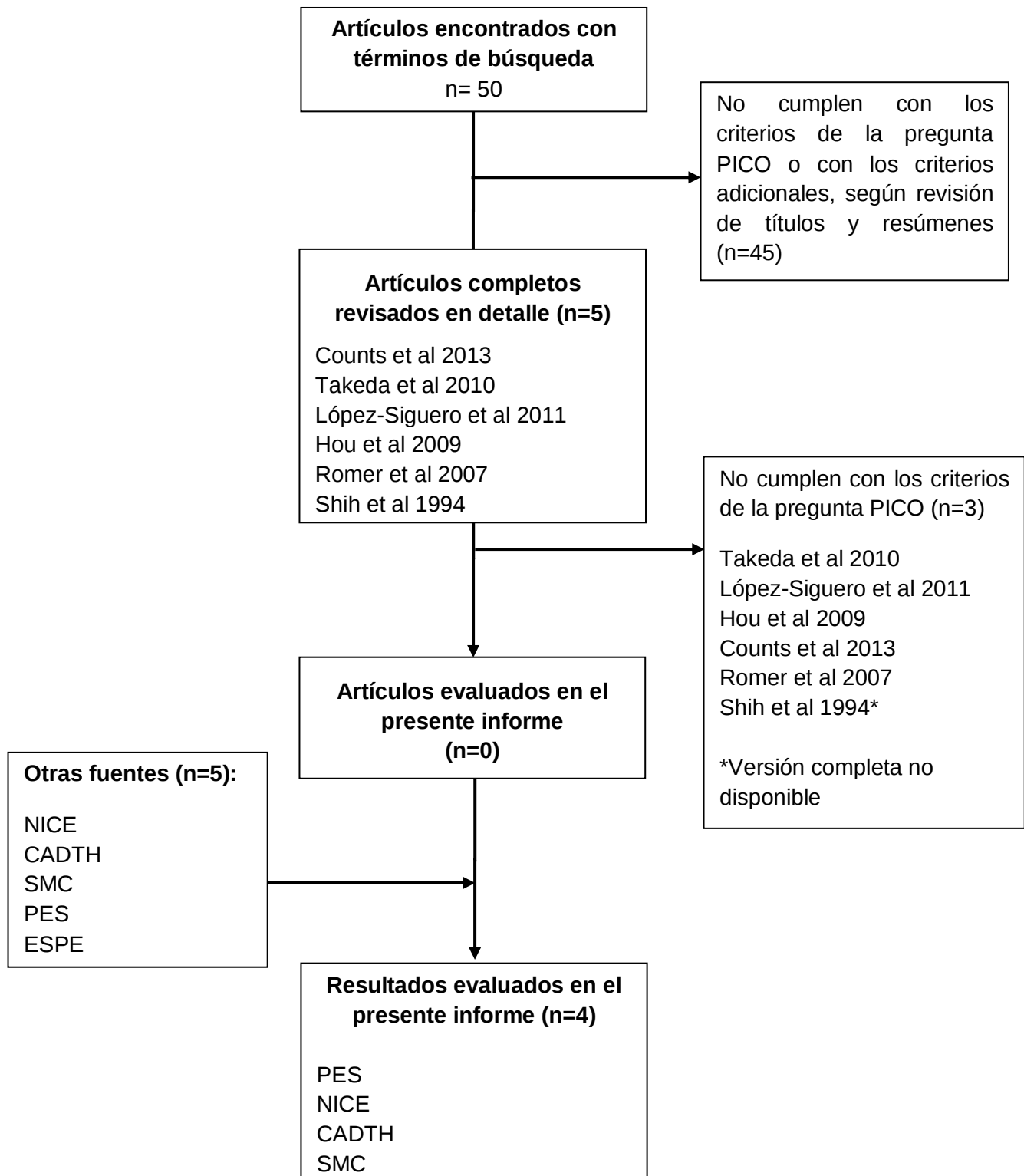
¹ Término MeSH: acrónimo de Medical Subject Headings, que es el nombre del vocabulario terminológico controlado de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos que se utiliza para indizar artículos en PubMed.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de somatropina administrada con dispositivo electrónico, en comparación con somatropina administrada sin dispositivo electrónico, en pacientes pediátricos con déficit de hormona del crecimiento. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- Grimberg A. et al., 2016 - *"Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: Growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency"* 2016. (Grimberg et al. 2016)

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- Mark E. et al., 2011 - *"Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline"* 2011 (Molitch et al. 2011). No fue incluida por referirse únicamente a la población adulta, cuando la población de interés del presente dictamen es la población pediátrica.
- Cook D. et al., 2009 - *"American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update"* 2009 (Cook et al. 2009). No fue incluida por referirse únicamente a la población adulta y en transición a la adultez, más no a la población pediátrica que es la población de interés del presente dictamen.
- European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) - *"Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia"* 2007 (Ho and 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants 2007). No fue incluida por referirse únicamente a la población adulta, cuando la población de interés del presente dictamen es la población pediátrica.
- European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) *"Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of children with Idiopathic Short Stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Pediatric*

Endocrinology Workshop” 2008 (Cohen et al. 2008). No se encuentra disponible, la página web en la cual ha sido publicado está en construcción.

Evaluación de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- National Institute for Health and Care Excellence – “Human growth hormone (somatropin) for treatment of growth failure in children” 2010. (National Institute for Health and Care Excellence 2010)
- Scottish Medicines Consortium - “Somatropin (Genotropin™) injection” 2006 (Scottish Medicines Consortium 2006)
- Scottish Medicines Consortium - “Somatropin for injection, 5mg/mL vial of powder and solvent for solution for subcutaneous injection and 3.3mg/mL and 6.7mg/mL penfill cartridge of solution for subcutaneous injection (Omnitrope®)” 2010. (Scottish Medicines Consortium 2010)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - “Common Drug Review: Somatropin (Genotropin)” 2013. (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2013)

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- National Institute for Health and Care Excellence – “*Faltering growth: recognition and management of faltering growth in children*” 2017 (National Institute for Health and Care Excellence 2017). No fue incluida por referirse a fallas en el crecimiento, mas no a déficit de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos aleatorizados

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- Shih et al., 1994 - “Linear growth response to recombinant human growth hormone in children with growth hormone deficiency” (Shih et al. 1994). Se encontró únicamente el resumen de este estudio, en el cual se describe una comparación entre 3 presentaciones de somatropina (Genotropin, Saizen y Humatrope), de los cuales, a la fecha de publicación del estudio, Humatrope y Saizen contaban solo con presentaciones sin dispositivo para aplicación, mientras que Genotropin contaba tanto con una presentación con dispositivo para aplicación como con una sin dispositivo. En el resumen disponible del estudio de Shih et al no se especifica si la presentación de Genotropin utilizada fue la que contaba con dispositivo para administración o no, y dado que el

artículo completo no se encuentra disponible, no es posible determinar si este sería de utilidad para responder a la pregunta PICO de la comparación entre presentaciones con y sin dispositivo.

Evidencia sugerida por especialista

- Foo et al., 2019 Cost-consequence analysis for human recombinant growth hormone (r-hGH) treatment administered via different devices in children with growth hormone deficiency in Italy. El objetivo de este estudio fue evaluar la costo-consecuencia de la r-hGH administrada vía autoinyección (*Easypod®*)² en comparación a otros dispositivos convencionales de uso pediátrico dentro de Italia. Los resultados de este estudio no fueron incluidos en el presente dictamen por tratarse de una comparación entre diferentes dispositivos, los cuales no son parte de esta evaluación y porque el diseño del estudio tuvo como objetivo realizar una evaluación económica de los distintos dispositivos.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Grimberg A. et al., 2016 - “Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: Growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency” 2016 (Grimberg et al. 2016)

Esta publicación corresponde a una actualización de la GPC del 2003 llevada a cabo en representación de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica (PES, por sus siglas en inglés) y tiene como objetivo brindar recomendaciones para el manejo clínico de adolescentes y población pediátrica con falla en el crecimiento debido a deficiencia de hormona del crecimiento (DHC), talla baja idiopática (TBI) y deficiencia primaria de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I, por sus siglas en inglés). El grupo de elaboradores de la GPC incluyó 7 endocrinólogos pediatras de Estados Unidos y Canadá y un bioeticista pediátrico, los cuales declararon sus conflictos de interés de acuerdo con las políticas de declaración de conflictos de interés de la PES.

Los elaboradores de la GPC recomiendan el uso de hormona del crecimiento para normalizar la talla adulta y evitar la baja estatura extrema en niños y adolescentes con DHC (Recomendación fuerte³, alta calidad de evidencia⁴). De relevancia para la

² Marca registrada de un dispositivo electrónico para auto inyección que permite no solo regular la dosis de administración sino de conservar un registro digital de todas las administraciones realizadas con este dispositivo.

³ La recomendación fuerte implica que existe confianza en que el uso del medicamento brindará, en balance, más beneficio que daño al paciente.

⁴ La clasificación de la evidencia como de alta calidad implica que es altamente improbable que estudios posteriores modifiquen la confianza en el estimado de efecto.

pregunta PICO del presente dictamen, en la GPC no se menciona el uso de un dispositivo para la aplicación de la hormona de crecimiento, ni una comparación entre la aplicación con y sin dispositivo. Asimismo, no hace referencia a la adherencia al tratamiento.

La GPC se desarrolló utilizando los lineamientos del sistema GRADE. De relevancia para el presente dictamen, se consideró la calidad metodológica de la guía de acuerdo con el dominio III de la herramienta GRADE. Así, se tiene que, en primer lugar, para el desarrollo de la GPC se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura disponible hasta el 2016 en las bases de datos de PubMed, Embase y Cochrane Library para los términos “hormona de crecimiento”, “factor de crecimiento similar a la insulina I”, y sus sinónimos y nombres comerciales. Adicionalmente la búsqueda se limitó al idioma inglés, a estudios en humanos, a edades entre 0 y 18 años, y a publicaciones posteriores a 1985. La revisión de los estudios producto de la búsqueda fue sistematizada y llevada a cabo por dos revisores. Ambos revisores se encargaron también de emitir las recomendaciones para cada una de las preguntas planteadas y gradarlas de acuerdo al sistema GRADE. En el artículo se detalla la metodología utilizada en la gradación. Finalmente, la elaboración de las recomendaciones se consideró tanto la eficacia como la seguridad.

Con lo mencionado se tiene que se trata de una GPC de buena calidad metodológica, en la cual no se ha planteado ninguna pregunta en relación al sistema de aplicación de la hormona de crecimiento ni la adherencia al tratamiento.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence – “Human growth hormone (somatropin) for treatment of growth failure in children” 2010 (National Institute for Health and Care Excellence 2010)

Los elaboradores de la ETS de NICE recomiendan el uso de somatropina (hormona de crecimiento recombinante humana) como una alternativa de tratamiento para pacientes pediátricos con fallas en el crecimiento asociadas a deficiencia de hormona de crecimiento (DHC), síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, insuficiencia renal crónica, tamaño pequeño para la edad gestacional con subsecuente falla en el crecimiento a los 4 años o más, y estatura pequeña con deficiencia del gen SHOX. Sin hacer mención al uso o no de dispositivos para aplicación.

Dado que, en el mercado inglés, a la fecha de la evaluación, se contaba con 7 presentaciones de somatropina con eficacia similar, los elaboradores de la ETS recomiendan también que la elección del producto a utilizarse se lleve a cabo de manera individualizada y que ésta sea una decisión conjunta entre el médico tratante y

el paciente o sus padres o cuidadores, tomando en consideración la necesidad terapéutica y la probabilidad de adherencia al tratamiento. Si más de un producto es apropiado, se debe considerar el de menor costo.

La evidencia detrás de las recomendaciones corresponde a 3 revisiones sistemáticas de la eficacia de la hormona de crecimiento en general en el tratamiento de las condiciones mencionadas anteriormente, donde se incluye DHC. No se incluye evidencia proveniente de estudios relacionada a la adherencia al tratamiento. Por lo que la recomendación en cuanto a la elección del producto a utilizarse en base a la adherencia se sustenta en la opinión de expertos. Con respecto a ello, se menciona que los especialistas manifiestan que no parece haber características específicas que determinen la elección del paciente, y que el producto a elegirse depende en parte del sistema de administración y el soporte al usuario que ofrezca la compañía desarrolladora del producto.

De relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, en la ETS se recomienda considerar la adherencia relacionada al sistema de administración en la elección del producto a ser utilizado, dentro de las alternativas de productos de somatropina disponibles. Aunque dicha recomendación se respalda únicamente en la opinión de expertos, en ausencia de estudios que comparen adherencia entre las presentaciones de somatropina disponibles.

Scottish Medicines Consortium – “Somatropin (Genotropin™) injection” 2006
(Scottish Medicines Consortium 2006)

Los elaboradores de la ETS de SMC recomiendan el uso restringido de somatropina en la presentación Genotropin™ para inyección en el tratamiento de pacientes con alteraciones del crecimiento en pacientes pediátricos con baja estatura, nacidos pequeños para la edad gestacional, con peso o estatura al nacimiento por debajo de dos desviaciones estándar por debajo de la media, que no hayan logrado alcanzar medidas normales a los 4 años de edad o más.

El documento publicado en la página web de SMC correspondiente a la evaluación de somatropina en la presentación Genotropin™ muestra únicamente la conclusión de la evaluación más no la evaluación en sí misma. Tras revisar la información adicional publicada en la página web al respecto, se observa que la evaluación de SMC ha sido reemplazada por la ETS de NICE descrita previamente en el presente dictamen preliminar. Con lo que se entiende que la evidencia que respalda la recomendación de SMC es la misma incluida en la ETS de NICE.

Con respecto a la relevancia para la pregunta PICO, solo se rescata que la presentación de somatropina aprobada por SMC a través de este documento es la presentación que cuenta con dispositivo para aplicación.

Scottish Medicines Consortium – “Somatropin for injection, 5mg/mL vial of powder and solvent for solution for subcutaneous injection and 3.3mg/mL and 6.7mg/mL penfill cartridge of solution for subcutaneous injection (Omnitrope®)” 2010 (Scottish Medicines Consortium 2010)

Los elaboradores de la ETS de SMC recomiendan somatropina en la presentación Omnitrope® en sus versiones 5 mg/mL polvo y solvente para reconstitución e inyección subcutánea, y 3.3 mg/mL y 6.7 mg/mL solución en cartucho para inyección subcutánea. El uso de somatropina dentro del sistema de salud escocés tiene diferentes indicaciones en pacientes pediátricos y adultos, dentro de las cuales se incluyen las alteraciones del crecimiento debido a secreción insuficiente de hormona de crecimiento, que es la condición de interés del presente dictamen preliminar.

Con respecto a Omnitrope®, los elaboradores de la ETS mencionan que se trata de un producto biosimilar que ha probado equivalencia en términos de eficacia y seguridad con el fármaco de referencia Genotropin®. Dado que Genotropin ha sido aprobado previamente por SMC, la evidencia presentada en la ETS sobre Omnitrope corresponde a estudios de equivalencia entre Genotropin (marca) y Omnitrope (biosimilar). Así, se tiene que la ETS incluye dos ensayos de fase III, uno de la eficacia comparativa entre Omnitrope y Genotropin, y otro de la eficacia de Omnitrope sin grupo de comparación, ambos en pacientes pediátricos con falla en el crecimiento debido a DHC. Los resultados de ambos estudios se encuentran publicados en un único artículo (Romer et al. 2007). Dicho artículo no ha sido incluido por no responder a la pregunta PICO del presente dictamen, ya que las dos presentaciones de hormona de crecimiento que se comparan en los ensayos (i.e., Omnitrope y Genotropin) cuentan con un dispositivo para su aplicación, mientras que la pregunta PICO requiere una comparación entre una presentación sin dispositivo para aplicación y una con dispositivo para aplicación.

En cuanto a la elección de la presentación de somatropina a ser utilizada, los elaboradores de la ETS de SMC indican que, frente a similar eficacia de las alternativas evaluadas, ésta estaría sujeta a la facilidad de uso del dispositivo para inyección por parte de los pacientes.

La ETS de SMC da cuenta del uso de hormona de crecimiento en general dentro del sistema de salud escocés, y específicamente del uso de biosimilares; sin embargo, no hace ninguna referencia a la comparación entre el uso de un dispositivo para aplicación y la ausencia del mismo, tal como lo requiere la pregunta PICO del presente

dictamen, sino que más bien todas las alternativas comparadas cuentan con dispositivo para aplicación. Lo único que se menciona con respecto a ello, es que, en una comparación entre distintas presentaciones donde todas cuentan con un dispositivo para aplicación, y frente a similar eficacia entre dichas presentaciones, la elección de la presentación a utilizar dependerá de la preferencia del paciente en base a la facilidad de uso.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – “Common Drug Review: Somatropin (Genotropin)” 2013 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2013)

Los elaboradores de la ETS de CADTH recomiendan el financiamiento de somatropina (Genotropin) dentro del sistema de salud canadiense para el tratamiento de pacientes pediátricos con falla en el crecimiento debido a secreción endógena inadecuada de hormona de crecimiento.

Las razones para la recomendación listadas en la ETS son, en primer lugar, que existe evidencia que muestra similar eficacia entre Genotropin y Omnitrope (el cual se encuentra aprobado para uso en Canadá desde el 2009) en términos de desenlaces relacionados con la talla; y, en segundo lugar, que el precio de Genotropin ofrecido por la compañía comercializadora es menor al de las otras marcas disponibles en el mercado canadiense, aunque el precio se mantiene confidencial.

La evidencia que respalda la recomendación corresponde a dos ECA de equivalencia entre Genotropin y Omnitrope (Romer et al. 2007), y entre Genotropin, Humatrope y Saizen (Shih et al. 1994). Para el estudio por Romer et al del 2007, ambas presentaciones contaban con dispositivos para aplicación, por lo que la comparación no ayuda a responder a la pregunta PICO del presente dictamen de una comparación entre uso de somatropina con y sin dispositivo. En cuanto al estudio de Shih, la publicación completa no se encuentra disponible, sino únicamente el resumen, el cual, como se mencionó anteriormente, no permite conocer la pertinencia del estudio para responder a la pregunta PICO del presente dictamen. Por lo mencionado, ninguno de los estudios ha sido incluido como parte de los resultados del presente dictamen.

La ETS de CADTH no permite responder directamente a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, al no hacer referencia una comparación entre el uso de dispositivo de aplicación y la ausencia del mismo. Sin embargo, da cuenta de las alternativas disponibles en el sistema de salud canadiense, donde las presentaciones de somatropina aprobadas (i.e., Genotropin y Omnitrope) cuentan con dispositivo para aplicación.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar expone la evidencia disponible a la fecha (i.e., octubre 2019) con respecto a la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de somatropina administrada utilizando un dispositivo electrónico específico y somatropina administrada utilizando una jeringa común, en el tratamiento de pacientes pediátricos con falta de crecimiento por DHC. Los desenlaces de interés para la evaluación fueron la eficacia en términos de estatura, la adherencia, la calidad de vida y los eventos adversos.

En la actualidad, en el Petitorio Farmacológico de EsSalud se cuenta con la presentación de somatropina en polvo liofilizado para solución inyectable sin dispositivo electrónico para aplicación, para el tratamiento de pacientes pediátricos con baja estatura asociada a DHC. La ausencia de un dispositivo electrónico para aplicación implica que los padres o cuidadores del paciente pediátrico deberán preparar la ampolla a las dosis requeridas (i.e., 0.025-0.035 mg/kg/día), es decir, reconstituir el polvo en el solvente, empleando una jeringa común apropiada, para luego inyectar al paciente la solución obtenida. Con respecto a este procedimiento, los especialistas manifiestan dos inconvenientes que consideran de relevancia para la eficacia del tratamiento. Por un lado, mencionan que el uso de la jeringa común dificulta la preparación y aplicación del tratamiento, lo cual podría impactar sobre la precisión de las dosis inyectadas. Por otro lado, indican que el uso de una jeringa común produce mayor dolor, lo cual dificulta también la aplicación y podría impactar sobre la adherencia al tratamiento.

Por lo mencionado, los especialistas han visto pertinente enviar al IETSI la solicitud de evaluación de la presentación de somatropina que incluye un dispositivo electrónico para su aplicación, el cual, según su experiencia, facilitaría tanto la preparación de la solución inyectable como la aplicación de la misma al paciente pediátrico, en comparación con la presentación que no incluye dispositivo para aplicación. De acuerdo con los especialistas, el uso de un dispositivo electrónico permitiría mantener un mejor control de la adherencia al tratamiento y una mayor precisión en la dosis, lo cual debería verse traducido en mejores desenlaces de eficacia como la estatura final adulta y la calidad de vida.

La evidencia identificada a la fecha en torno a la comparación mencionada corresponde a una GPC del 2016 de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica (PES, por sus siglas en inglés), cuatro ETS de NICE 2010, SMC 2006 y 2010, y CADTH 2013. No se ha identificado a la fecha ningún estudio que compare la eficacia y seguridad del uso de somatropina con y sin dispositivo electrónico para aplicación. Se encontró un único estudio por Shih et al de 1994 (Shih et al. 1994) donde se comparan tres presentaciones de somatropina, de las cuales, a la fecha de la publicación, dos contaban únicamente con presentaciones sin dispositivo electrónico, mientras que la

restante contaba tanto con una presentación con dispositivo como una sin dispositivo. Sin embargo, solo se encuentra disponible el resumen de dicho estudio, más no la publicación completa. Por lo que no es posible determinar si las comparaciones realizadas son de interés para responder a la pregunta PICO del presente dictamen. En cuanto a la GPC identificada de la PES, los elaboradores de la guía recomiendan el uso de hormona del crecimiento para normalizar la talla adulta y evitar la baja estatura extrema en niños y adolescentes con DHC, pero no hace mención al uso de ningún dispositivo para la aplicación del medicamento, ni a una comparación entre la aplicación con o sin dispositivo. Con lo que se cuenta entonces con una GPC de buena calidad metodológica (evaluada por el equipo técnico utilizando el dominio III de la herramienta GRADE) donde no se considera ninguna pregunta relacionada a la aplicación de somatropina.

En relación a las ETS identificadas se tiene que, de relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen, la ETS de NICE 2010 y SMC 2010 hacen mención a la administración de somatropina. Así, por un lado, dado que en el Reino Unido se contaba con 7 diferentes presentaciones de somatropina al momento de la ETS, los elaboradores de la misma recomiendan considerar la adherencia relacionada al sistema de administración en la elección del producto a ser utilizado. Aunque dicha recomendación se basó en opinión de expertos, que es el nivel de evidencia más bajo, en ausencia de estudios que comparen la adherencia entre las presentaciones de somatropina disponibles. Por otra parte, los elaboradores de la GPC de SMC del 2010 mencionan que, frente a la similar eficacia entre las alternativas disponibles en el contexto escocés, la elección del producto a ser utilizado estaría sujeta a la facilidad de uso del dispositivo de administración para los pacientes. Para la interpretación de estas recomendaciones en relación a la pregunta PICO del presente dictamen, es importante considerar que las alternativas disponibles tanto en el contexto inglés como en el escocés cuentan con dispositivos para la aplicación, y que entonces, aunque no esté especificado, es probable que las recomendaciones de las ETS hagan referencia a los diferentes tipos de dispositivos disponibles con los diferentes productos, y no a la posibilidad de elegir entre usar o no un dispositivo para la aplicación de somatropina. Por lo que no se tiene la certeza de las recomendaciones incluyan la ausencia de dispositivo para aplicación del medicamento, y por lo tanto de que respondan a la pregunta PICO de interés del dictamen.

Por otro lado, las ETS de SMC 2006 y CADTH 2013 no mencionan ni la adherencia ni la elección de dispositivos, sino que se limitan a recomendar el financiamiento de los medicamentos evaluados, que, en ambos casos, al igual que en las ETS de NICE y SMC 2010, corresponden a presentaciones de somatropina que cuentan con dispositivo para su aplicación. Se rescata de dichas ETS únicamente que las alternativas que están siendo evaluadas en los respectivos contextos cuentan con dispositivos para aplicación, lo cual da cuenta de las alternativas disponibles en dichos sistemas de salud y las opciones que sopesan en la actualidad.

En conclusión, con la evidencia disponible a la fecha, proveniente únicamente de una GPC y cuatro ETS, y en ausencia de estudios que comparen la eficacia y seguridad de somatropina con y sin dispositivo electrónico para su aplicación en el tratamiento de pacientes pediátricos con DHC, no es posible determinar el beneficio de la aplicación de somatropina con dispositivo electrónico por sobre la aplicación con jeringa común, ni en términos de eficacia, ni adherencia al tratamiento.

VI. CONCLUSIONES

- A la fecha no se han publicado estudios sobre la eficacia comparativa entre la aplicación de somatropina con un dispositivo electrónico y la aplicación con una ampolla común, en el tratamiento de pacientes pediátricos con falla de crecimiento por DHC. Se identificó uno que podría brindar información de relevancia pero no se encuentra disponible en texto completo, sino únicamente el resumen.
- La evidencia disponible en la actualidad en torno al uso de somatropina en dicha población corresponde a una guía de práctica clínica (GPC) del 2016 de La Sociedad de Endocrinología Pediátrica (PES, por sus siglas en inglés), y 4 evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) de National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2010, Scottish Medicines Consortium (SMC) 2006 y 2010, y Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2013.
- En la GPC de PES, los elaboradores de la guía recomiendan el uso de somatropina en el tratamiento de pacientes pediátricos con DHC, pero no hacen mención a ningún aspecto relacionado a la administración del medicamento, ni a los factores involucrados en la adherencia al mismo. Con lo que se tiene que una GPC de buena calidad metodológica no plantea ninguna pregunta ni recomendación con respecto al uso de dispositivos para administración.
- De las ETS identificadas, dos (SMC 2010 y NICE 2010) mencionan aspectos relacionados a la administración de somatropina. En ambos contextos, (Reino Unido y Escocia) los respectivos sistemas de salud cuentan con diversas alternativas de presentaciones de somatropina que cuentan con dispositivo para aplicación, sobre los cuales se ha determinado que no hay diferencias en eficacia. Por lo que, por un lado, NICE recomienda que, para la elección de una presentación entre las disponibles, se considere la adherencia al tratamiento asociada a la administración del mismo, aunque la recomendación se basa únicamente en opinión de expertos. Por otro lado, SMC menciona que la elección del producto estaría sujeta a la preferencia del paciente en cuanto a la facilidad de uso del dispositivo. Sin embargo, si bien las ETS emiten recomendaciones en torno a los dispositivos de aplicación de somatropina, es posible que estas recomendaciones se refieran a elecciones entre los dispositivos disponibles y no entre el uso o no de un dispositivo, como lo requiere la pregunta PICO. Por lo que no queda claro si las recomendaciones responden a la pregunta PICO.
- Las dos ETS restantes consideradas en los resultados (SMC 2006 y CADTH 2010) no brindan información sobre el uso de dispositivos o la adherencia, sino

que únicamente dan cuenta de las alternativas que están siendo evaluadas en los respectivos contextos, de las alternativas disponibles en dichos sistemas de salud y las opciones que se sopesan en las evaluaciones más recientes.

- Al considerar la evidencia disponible a la fecha, proveniente de una GPC y cuatro ETS, y la ausencia de estudios que comparen la eficacia y seguridad de somatropina con y sin dispositivo electrónico para su aplicación en el tratamiento de pacientes pediátricos con DHC, no es posible determinar el beneficio de la aplicación de somatropina con dispositivo electrónico por sobre la aplicación con jeringa común, ni en términos de eficacia ni de adherencia al tratamiento.
- El informe solicitado a la Dirección de Guías de práctica clínica, Farmacovigilancia, y Tenocvigilancia (DGPCFyT) del IETSI, menciona que durante el periodo de 2017 a 2019 no se ha recibido ninguna notificación de sospecha de reacción adversa al medicamento ni de falta de efectividad. Así, no se cuenta con un registro que sustente las preocupaciones mencionadas por algunos de los especialistas.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de somatropina con dispositivo electrónico en el tratamiento de pacientes pediátricos con falla en el crecimiento por DHC.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los especialistas utilizar somatropina tal como lo recomiendan las guías de práctica clínica internacionales, sin hacer referencia a la forma de administración. Asimismo, se recomienda mantenerse alerta a otros ensayos que puedan mostrar un beneficio del uso de somatropina con dispositivo electrónico por encima de somatropina sin dispositivo electrónico, sobre desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente. Por último, de identificar otras alternativas existentes en el mercado con adecuada evidencia científica para este tipo de patología, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2013. "Common Drug Review: Somatropin (Genotropin)."

Cohen, P., A. D. Rogol, C. L. Deal, P. Saenger, E. O. Reiter, J. L. Ross, S. D. Chernausek, M. O. Savage, J. M. Wit, and 2007 ISS Consensus Workshop participants. 2008. "Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 (11): 4210–17. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0509>.

Cook, David M., Kevin C. J. Yuen, Beverly M. K. Biller, Stephen F. Kemp, Mary Lee Vance, and American Association of Clinical Endocrinologists. 2009. "American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for Growth Hormone Use in Growth Hormone-Deficient Adults and Transition Patients - 2009 Update." *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 15 Suppl 2 (October): 1–29. <https://doi.org/10.4158/EP.15.S2.1>.

Grimberg, Adda, Sara A. DiVall, Constantin Polychronakos, David B. Allen, Laurie E. Cohen, Jose Bernardo Quintos, Wilma C. Rossi, Chris Feudtner, Mohammad Hassan Murad, and Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. 2016. "Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency." *Hormone Research in Paediatrics* 86 (6): 361–97. <https://doi.org/10.1159/000452150>.

Ho, Ken K. Y., and 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. 2007. "Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with GH Deficiency II: A Statement of the GH Research Society in Association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia." *European Journal of Endocrinology* 157 (6): 695–700. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0631>.

Molitch, Mark E., David R. Clemmons, Saul Malozowski, George R. Merriam, Mary Lee Vance, and Endocrine Society. 2011. "Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96 (6): 1587–1609. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0179>.

Murray, P. G., M. T. Dattani, and P. E. Clayton. 2016. "Controversies in the Diagnosis and Management of Growth Hormone Deficiency in Childhood and Adolescence." *Archives of Disease in Childhood* 101 (1): 96–100. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307228>.

National Institute for Health and Care Excellence. 2010. "Human Growth Hormone (Somatropin) for the Treatment of Growth Failure in Children." <https://www.nice.org.uk/guidance/TA188>.

National Institute for Health and Care Excellence. 2017. "Faltering Growth: Recognition and Management of Faltering Growth in Children." <https://www.nice.org.uk/guidance/ng75>.

Romer, T., F. Peter, P. Saenger, J. Starzyk, B. Koehler, E. Korman, M. Walczak, et al. 2007. "Efficacy and Safety of a New Ready-to-Use Recombinant Human Growth Hormone Solution." *Journal of Endocrinological Investigation* 30 (7): 578–89. <https://doi.org/10.1007/BF03346352>.

Rona, R. J., and J. M. Tanner. 1977. "Aetiology of Idiopathic Growth Hormone Deficiency in England and Wales." *Archives of Disease in Childhood* 52 (3): 197–208. <https://doi.org/10.1136/adsc.52.3.197>.

Scottish Medicines Consortium. 2006. "Somatropin (Genotropin™) Injection."

Scottish Medicines Consortium. 2010. "Somatropin for Injection, 5mg/ML Vial of Powder and Solvent for Solution for Subcutaneous Injection and 3.3mg/ML and 6.7mg/ML Penfill Cartridge of Solution for Subcutaneous Injection (Omnitrope)."

Shih, K. C., L. T. Ho, H. F. Kuo, T. C. Chang, P. C. Liu, C. K. Chen, and C. M. Tiu. 1994. "Linear Growth Response to Recombinant Human Growth Hormone in Children with Growth Hormone Deficiency." *Zhonghua Yi Xue Za Zhi = Chinese Medical Journal; Free China Ed* 54 (1): 7–13.