



INFORME TECNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Proceso de revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso PNUME

I. Datos de la solicitud

0

Medicamento solicitado:	Somatropina (Hormona de crecimiento) 10 UI o más (equivalente a 3.33 mg o más)
Institución que lo solicita	EsSalud
Indicación específica:	Tratamiento a largo plazo en niños de baja talla debida a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento
Número de casos anuales:	
Motivo de la solicitud	Criterios fundamentales Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir vació importante

Medicamento solicitado:	Somatropina Recombinante 16, 24,36 UI S.C
Institución que lo solicita	Instituto Nacional del Niño de Breña
Indicación específica:	Deficiencia de Hormona de Crecimiento
Número de casos anuales:	25
Motivo de la solicitud	Criterios fundamentales Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir vació importante Criterios complementarios Conveniencia: Se adecua mejor en niños escolares Disponibilidad: existe disponibilidad en el país.

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Somatropina
Formulación propuesta para inclusión	Somatropina
Verificación de Registro Sanitario¹:	Somatropina 10 UI= 02 registro sanitario Somatropina 16 UI=02 registro sanitario Somatropina 36 UI= 01 registro sanitario
Alternativas en el PNUME²:	

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso marzo 2018.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso marzo 2018.



III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

P	Niños con diagnostico confirmado de deficiencia de hormona de crecimiento
I	Somatropina
C	Sin tratamiento
O	<ul style="list-style-type: none"> - Velocidad de crecimiento - Talla genética final (frente a la talla de los padres) - Niveles de IGF-1 (factor de crecimiento insulínico) - Eventos adversos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

De acceso libre

- Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta marzo del 2018

³ Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.



Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
	<p>((((((((((((((somatropin) OR "SOMATOTROPIN") OR SOMATOTROPHIN) OR ("recombinant human growth hormone" AND Humans[Mesh])) OR (rhGH AND Humans[Mesh])) AND Humans[Mesh])) AND (((("growth hormone deficien*" OR "GH deficien*" OR GHD) AND Humans[Mesh])) AND Humans[Mesh])) AND (((((pre puberty) OR prepuberty) OR "adolescent*" OR CHILD) OR (children AND Humans[Mesh])) AND Humans[Mesh])) AND Clinical Trial[ptyp] AND Humans[Mesh])) AND (((((efficacy AND Humans[Mesh])) OR (SAFETY AND Humans[Mesh])) OR (EFFIC* AND Humans[Mesh])) OR (OUTCOME* AND Humans[Mesh])) OR (TREATMENT AND Humans[Mesh])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR systematic[sb]) AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh])) OR ("Recombinant human growth hormone" AND "growth disorders" AND ((Review[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp])) Filters: Clinical Trial; Meta-Analysis; Observational Study; Systematic Reviews; published in the last 10 years; Humans =148</p> <p>(((((((safety AND (Humans[Mesh] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))) AND (((children AND (Humans[Mesh] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))) AND (((((((((GH) OR "growth hormone") OR SOMATOTROPHIN) OR "SOMATOTROPIN")</p>	<p>Revisión sistemática Takeda 2010</p> <p>Estudios observacionales Cappa et al, 2017 Ciresi et al, 2014 Child et al, 2016</p>



	<p>OR somatropin) OR ("recombinant human growth hormone" AND Humans[Mesh])) OR (rhGH AND Humans[Mesh])) AND safety) AND (Humans[Mesh] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])))) AND (Humans[Mesh] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])))) AND "last 5 years"[PDat]) OR (((((((((SOMATOTROPHIN) OR rhGH) OR "recombinant human growth hormone") OR somatropin) OR SOMATOTROPIN) OR GH) OR growth hormone)) AND (DIABETES AND Humans[Mesh]) AND ("last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])))) AND "last 5 years"[PDat]) OR (((((((((SOMATOTROPHIN) OR rhGH) OR "recombinant human growth hormone") OR somatropin) OR SOMATOTROPIN) OR GH) OR growth hormone)) AND ((IOP) OR "Intraocular pressure")) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh])) OR (((((((((SOMATOTROPHIN) OR rhGH) OR "recombinant human growth hormone") OR somatropin) OR SOMATOTROPIN) OR GH) OR growth hormone)) AND "Neoplasms"[Mesh]) AND Observational Study[ptyp] AND "last 5 years"[PDat])= 470 estudios</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La deficiencia en la Hormona del Crecimiento (GHD) es una afección que se caracteriza por la ausencia parcial o total de la hormona de crecimiento (HC) detectable en suero o plasma. El déficit de la HC puede presentarse de forma aislada o asociado con otras insuficiencias hipofisarias, por lo general suele tratarse de un déficit aislado. La etiología de esta enfermedad puede ser congénita o adquirida, en la mayoría de los niños la causa es desconocida (idiopática)⁴.

La deficiencia congénita de la HC puede ser el resultado de mutaciones en el eje hipotalámico-hipofisario. También las anomalías anatómicas de tipo congénito

⁴ Díaz MH, Peña E, Vanegas E, Lammoglia J, Rojas W. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento. Reporte No 105. Bogotá, D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.



(anencefalia, prosencefalia, hipoplasia del nervio óptico, displasia septo-óptica o malformaciones vasculares) pueden causar deficiencia de la HC. Por su parte, el déficit adquirido de la HC puede resultar de múltiples causas: neoplasmas, quistes, procesos infiltrativos o inflamatorios, infecciones, trauma craneal, cirugía, radiación o quimioterapia⁵.

LA GHD congénita incluye un grupo de diferentes trastornos etiológicos. La incidencia es de 1 en 3500 a 10,000 nacidos vivos. Las deficiencias combinadas de la hormona pituitaria (CPHD) incluyen la deficiencia de más de una hormona pituitaria y tiene una prevalencia de 45 casos por millón de nacimientos vivos y una incidencia anual de alrededor de 4 casos por cada 100.000 nacidos vivos. La mayoría de los pacientes con hipopituitarismo tienen deficiencia idiopática. El hipopituitarismo familiar puede representar del 5% al 30% de los casos⁶.

La deficiencia de la HC es más frecuente en niños que niñas de dos a tres veces⁷. La prevalencia de niños con déficit de la HC diverge ampliamente, encontrándose reportes entre 1/3480 y 1/30000 niños⁸

El déficit de hormona de crecimiento puede presentarse en cualquier momento de la vida, si es congénito, el recién nacido puede presentar hipoglicemia asociada o no a ictericia prolongada, micropene, defectos de línea media, criptorquidia y facie característica. Ver las características en la siguiente tabla⁹:

⁵ Díaz MH, Peña E, Vanegas E, Lammoglia J, Rojas W. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento. Reporte No 105. Bogotá, D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

⁶ BestPractice [base de datos en Internet]. British Medical Journal. Growth hormone deficiency in children [actualizada el 16/02/2018; consultado el 27/03/18]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best>

⁷ Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2010 Sep;14(42):1-209, iii-iv. PubMed PMID: 20849734. English.

⁸ Díaz MH, Peña E, Vanegas E, Lammoglia J, Rojas W. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento. Reporte No 105. Bogotá, D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

⁹ Riquelme J, Linares J, Mericq V. Talla baja: enfoque diagnóstico y bases terapéuticas. Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(2): 64-77.

Tabla IV. Características clínicas del niño con déficit de GH

- Talla baja proporcionada.
- Velocidad de crecimiento disminuida.
- Facie: frente amplia, acentuada prominencia frontal y occipital, hipoplasia de macizo facial, nariz cóncava, mejillas redondeadas, boca pequeña, mentón poco desarrollado.
- Voz aguda.
- Hipoglicemia.
- Micropene.
- Distribución troncal de grasa corporal.
- Índice Peso/Talla normal o alto.
- Retraso de la maduración ósea.
- Pubertad retrasada.
- Pruebas de estimulación con respuesta $<5\text{ng/ml}$ (ICMA).
- Posible asociación a otros déficit hormonales.

La mayoría presenta peso y talla de nacimiento normal y la velocidad de crecimiento cae después de los 6 meses de vida. Si es adquirido, el único signo puede ser una caída en la velocidad de crecimiento, seguido de la talla baja asociado a un aumento de peso concomitante.

Las causas de la deficiencia de HC incluyen trastornos hipotalámicos e hipofisarios, mutaciones en los receptores de HC, HLHC, IGF-1, o del gen de la HC; deficiencias combinadas de las hormonas hipofisarias, radiación y privación psicosocial y enfermedades sistémicas como la enfermedad intestinal inflamatoria, también pueden disminuir la secreción de HC.

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de HC dependen del momento del inicio y de la gravedad de la deficiencia hormonal. Los niños con deficiencia completa de HC tienen velocidades lentas de crecimiento lineal (unos 3 cm/año) y estas velocidades disminuyen rápidamente por debajo de los valores normales en los gráficos de crecimiento normalizados. Ver la siguiente tabla¹⁰:

¹⁰ Riquelme J, Linares J, Mericq V. Talla baja: enfoque diagnóstico y bases terapéuticas. Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(2): 64-77.

Tabla I. Velocidad de crecimiento según edad y estadio puberal.

Edad	cm/mes	Rango (cm/año)
1º año	2	24-25
2º año	1	12-13
3º año	0,7	7-9
4-10 años	0,5	5-6
Prepuberal	0,3	3-4
Pubertad	0,7	7-12

La HC basal no constituye una medida fiable de la reserva de HC, mientras que unos niveles bajos de IGF-1 concuerdan con una deficiencia de HC. Sin embargo, no todos los pacientes que presentan deficiencia de HC tienen niveles de IGF-1 inferiores a los valores normales. La secreción pulsátil de la HC no permite su valoración con una medición aislada, por lo que se deben realizar pruebas de provocación como la hipoglucemia inducida por insulina. La combinación de arginina y hormona liberadora de la hormona de crecimiento (HLHC) por vía intravenosa o de glucagón por vía intramuscular son alternativas a la prueba de tolerancia de insulina para evaluar la función de la HC¹¹.

El tratamiento con hormona de crecimiento está disponible hace más de cinco décadas, y como hormona recombinante humana, creada por bioingeniería genética, desde 1985. Es un tratamiento inyectable, de uso diario y de alto costo; no exento de complicaciones. La evidencia de sus resultados con estatura final en las diferentes patologías y de sus efectos adversos a largo plazo, es aún limitada. El objetivo del tratamiento es normalizar la talla durante la niñez, debiendo estar centrado en el interés del paciente. Lograr una talla adulta lo más cercana a lo normal para su población, que le permita una adecuada adaptación social y evitar las eventuales consecuencias psicológicas negativas derivadas de la baja estatura. Requiere monitorización clínica y bioquímica periódica por el endocrinólogo infantil y debe mantenerse hasta que el paciente alcance su talla final, es decir, cuando se han fusionado los cartílagos de crecimiento o la velocidad de crecimiento es menor a 2 cm/año¹².

V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO

Farmacodinamia

La somatropina es una potente hormona metabólica de importancia para el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas. En niños con hormona de crecimiento endógena inadecuada, la somatropina estimula el crecimiento lineal y aumenta la tasa de crecimiento. En adultos, así como en niños, la somatropina mantiene una composición corporal normal incrementando la retención de nitrógeno y estimulando el crecimiento del músculo esquelético, así como movilizandando la grasa corporal. El tejido adiposo visceral responde de forma especial a la somatropina. Además del incremento de la lipólisis, la somatropina disminuye la absorción de triglicéridos en los depósitos adiposos del cuerpo. Las concentraciones séricas de IGF-I y de IGFBP3 (proteína transportadora del factor de crecimiento insulínico) son incrementadas por la somatropina.

¹¹ Díaz MH, Peña E, Vanegas E, Lammoglia J, Rojas W. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento. Reporte No 105. Bogotá, D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

¹² Riquelme J, Linares J, Mericq V. Talla baja: enfoque diagnóstico y bases terapéuticas. Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(2): 64-77.

Farmacocinética

La biodisponibilidad de somatropina administrada subcutáneamente es de aproximadamente 80% tanto en sujetos sanos como en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento. Una dosis subcutánea de 0,035 mg/kg de somatropina origina unos valores plasmáticos de C_{max} y t_{max} en el rango de 13-35 ng/ml y 3-6 horas respectivamente. En cuanto a la eliminación después de la administración intravenosa en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento es de alrededor de 0,4 horas. Sin embargo, después de la administración subcutánea, se alcanzan semividas de 2-3 horas. La diferencia observada es probablemente debida a que la absorción es más lenta en el lugar de la inyección subcutánea.

VI. TRATAMIENTO

SUMARIOS

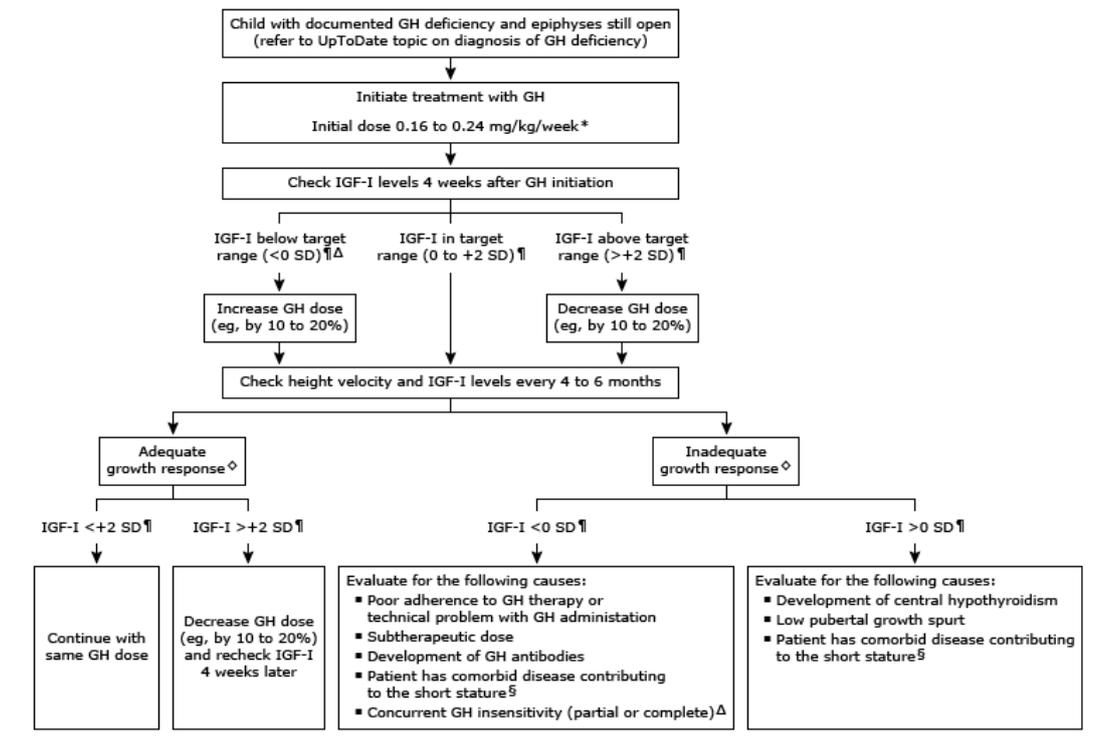
Uptodate¹³

En el tratamiento para deficiencia de la hormona de crecimiento señala lo siguiente:

- El tratamiento con GH está indicado para niños con deficiencia de GH cuyas epífisis están abiertas. La respuesta de crecimiento es mayor cuando la GH se inicia a una edad temprana que a una edad avanzada. Por lo tanto, el tratamiento debe iniciarse tan pronto como se confirme el diagnóstico y continuar hasta que cese el crecimiento lineal.
- La hormona del crecimiento (GH) promueve el crecimiento lineal en los niños al estimular el crecimiento del cartílago, particularmente en la placa epifisaria. Además, la GH aumenta la masa corporal magra y la masa ósea, y reduce la masa grasa, al tiempo que aumenta el contenido de lípidos en el plasma y el hígado.
- Si la deficiencia de GH es congénita y completa, el diagnóstico es relativamente fácil de confirmar. Los niños afectados presentan insuficiencia severa de crecimiento y concentraciones séricas muy bajas de GH, factor de crecimiento tipo insulina (IGF-I) y proteína de unión a IGF 3 (IGFBP-3).
- Para los niños diagnosticados con deficiencia de GH, recomendamos tratar con GH recombinante (**Grado 1B**).
- Sugieren medir IGF-I aproximadamente cuatro semanas después de comenzar el tratamiento con GH o hacer un ajuste de dosis, y disminuir la dosis de GH si el nivel está por encima del rango normal (**Grado 2C**). También es una práctica razonable utilizar los resultados de IGF-I para "ajustar" las dosis de GH (algoritmo 1).

¹³ Rogol A, Richmond E. **Treatment of growth hormone deficiency in children**. UpToDate® (version 24). [Internet]. [Fecha de consulta: abril 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

Algoritmo para la terapia con hormona de crecimiento en niños



- La velocidad de la altura se controla a intervalos de tres a seis meses (algoritmo 1); el objetivo del tratamiento es alcanzar el percentil 75 de la velocidad de talla para la edad durante el crecimiento de recuperación. También monitorizar los niveles de IGF-I cada 6 a 12 meses.
- Recomendamos continuar la terapia con GH al menos hasta que el crecimiento lineal esté casi completo (**Grado 1B**) (p. Ej., Velocidad de la altura sea > menor a 2.0 a 2.5 cm / año).
- Uptodate señala como efectos adversos: efectos metabólicos, desarrollo de anticuerpos contra la hormona del crecimiento, progresión de la escoliosis preexistente, epífisis femoral capital deslizada, hipertensión intracraneal idiopática, síndrome del túnel carpiano, segundas neoplasias y entre otros el desarrollo de resistencia a la insulina y trastornos de la intolerancia a la glucosa pueden ocurrir en niños que reciben terapia con GH (especialmente aquellos con condiciones predisponentes, p. Ej., Síndrome de Prader Willi).
- **Cáncer y mortalidad:** se han expresado inquietudes sobre un posible papel de la GH o su mediador factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I) en el riesgo de cáncer. Estas preocupaciones se basan principalmente en las observaciones de que los niveles más altos de IGF-I en individuos normales que se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama o de próstata. Varios estudios observacionales han intentado determinar si el tratamiento con GH afecta el riesgo de cáncer. Aunque existe algún desacuerdo entre los estudios, la preponderancia de los datos lleva a las siguientes conclusiones:



- Para pacientes con insuficiencia de crecimiento aislada (deficiencia aislada de GH, baja estatura idiopática o insuficiencia de crecimiento prenatal) y sin otros factores de riesgo, el tratamiento con GH no aumenta el riesgo de leucemia u otros cánceres en comparación con la población general de edad similar.
 - Para los pacientes con un diagnóstico primario de cáncer que condujo al tratamiento con GH, la GH recombinante se asoció con un aumento modesto en el riesgo de cáncer secundario (índice de incidencia estandarizado SIR 7,6; IC 95%: 6,1-9,6). El aumento del riesgo fue significativo para una variedad de cánceres secundarios, incluidos los huesos, el melanoma, el riñón, el cerebro, la tiroides y la leucemia. La mortalidad por cáncer aumentó con la dosis de GH y la duración del tratamiento.
 - Estudios previos más pequeños de sobrevivientes de cáncer infantil que habían sido tratados con GH notaron poco o ningún aumento en el riesgo de malignidad secundaria, a excepción del desarrollo de meningiomas benignos después del tratamiento con radiación de ciertos tumores cerebrales primarios
- **Accidente cerebrovascular:** un estudio del grupo francés SAGhE expresó su preocupación por un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico en adultos que fueron tratados con GH en la infancia. Sin embargo, la posterior revisión por expertos como Endocrine Society (ES), la Endocrine Society pediátrica (PES) y la GH Research Society (GRS) sugieren deficiencias importantes en los métodos del estudio que justifican el escepticismo sobre sus conclusiones.

BEST PRACTICE¹⁴

Las opciones de tratamiento para deficiencia de hormona de crecimiento se muestran en la siguiente tabla:

Grupo de pacientes	Línea de tto	Tratamiento
Deficiencia confirmada de GH	01	<p>La somatropina (recombinante) : 0,175 a 0,4 mg / kg / semana administrada por vía subcutánea en 6-7 dosis divididas por día</p> <p>La decisión de tratar a un paciente con rhGH debe tomarse teniendo en cuenta el patrón de crecimiento, el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF1) y sus concentraciones de unión a la proteína, los resultados de las concentraciones pico de GH después de 2 pruebas de provocación y la preferencia del niño / familia.</p> <p>Un buen predictor de respuesta al tratamiento es la ganancia de altura en el primer año. Otros factores incluyen la edad y la altura al inicio del tratamiento, la duración del tratamiento y, en pacientes con</p>

¹⁴ BestPractice [base de datos en Internet]. Growth hormone deficiency in children. [actualizada el 13/02/2018; consultado el 27/03/18]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best>

		<p>GHD aislada, el crecimiento prepuberal al recibir el tratamiento.</p> <p>No se recomienda un aumento en la dosis de GH en la pubertad a menos que la altura pronosticada para el adulto sea baja, porque una dosis alta puede exacerbar la hiperinsulinemia fisiológica en la pubertad.</p> <p>La rhGH es seguro y bien tolerado. No hay riesgo de Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). Los efectos adversos incluyen hipertensión intracraneal benigna, retención de sal y agua, pancreatitis aguda y deslizamiento de la epífisis femoral. Las pruebas de función tiroidea (TFT) deben monitorearse regularmente porque el tratamiento puede enmascarar el hipotiroidismo. El tratamiento con GH también produce un aumento en la conversión de cortisol en cortisona. Existe un mayor riesgo de hiperinsulinismo y diabetes mellitus tipo 2.</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

DynaMed¹⁵

Dynamed para el tratamiento de deficiencia de la hormona de crecimiento señala lo siguiente:

- La hormona de crecimiento humana recombinante es el tratamiento de primera línea para GHD en niños
- El PSA recomienda el uso de la hormona de crecimiento (GH) para normalizar la estatura adulta y evitar la falta de flexibilidad extrema en niños y adolescentes con GHD (recomendación fuerte del PSE, nivel de evidencia alto)
- El PSA recomienda una dosis inicial de GH de 0.16-0.24 mg / kg / semana (22-35 mcg /kg/día) con la individualización de la dosis posterior (recomendación fuerte del PSE, bajo nivel de evidencia)
- Considerar ajustes de dosis basados en los niveles de IGF-1 (recomendación condicional de PSA, nivel de evidencia muy bajo)
- Se debe medir el crecimiento y los niveles de IGF-1
- Evaluar otras deficiencias de hormonas en niños en riesgo, así como los efectos adversos de la terapia de GH
- La terapia de GH en niños con GHD tiene evidencia muy limitada en ensayos aleatorizados, sin embargo en estudios de cohortes y series de casos se ha demostrado que aumenta la velocidad de crecimiento y la altura adulta
- La rhGH puede mejorar el crecimiento en niños con GHD (evidencia de nivel 2 [nivel medio])
- Se informó que el tratamiento con rhGH tiene una baja tasa de eventos adversos en niños (<3%)
- Los efectos adversos pueden incluir:
 - hipertensión intracraneal con una incidencia reportada 28 / 100,000 años de tratamiento con GH en general, con mayor incidencia en GHD, síndrome de Turner e insuficiencia renal crónica que en talla baja idiopática

¹⁵ Growth Hormone deficiency in children. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: abril 2018]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

- Deslizamiento de epífisis capital del fémur o de la cabeza femoral con una incidencia reportada de 73 / 100,000 años de tratamiento con GH en general.
- Progresión de la escoliosis, probablemente debido al rápido crecimiento; reportado aproximadamente en el 0,2% de los niños tratados con terapia de GH para GHD aislada o estatura baja idiopática.
- Disminución de la sensibilidad a la insulina, que puede aumentar el riesgo de hiperglucemia en niños con prediabetes o necesitar dosis más altas de insulina en niños con diabetes.
- En el riesgo de malignidad con terapia de GH, se incrementa en condiciones subyacentes que predisponen al desarrollo de tumores malignos y no existe mayor riesgo de segunda neoplasia después de un tratamiento exitoso de malignidad primaria, pero puede reducir el tiempo de recurrencia
- la terapia con hormona de crecimiento infantil puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular en la edad adulta (evidencia de nivel 2 [nivel medio])
- la terapia de la hormona de crecimiento infantil no parece aumentar el riesgo de diabetes en la edad adulta (evidencia de nivel 2 [nivel medio])
- La Terapia de hormona de crecimiento humana recombinante durante ≥ 1 año en niños se ha asociado con aumento de la presión intraocular (nivel 3 [sin evidencia directa])

GUIAS

EE.UU (2016¹⁶)

La sociedad de endocrino de pediatría con respecto a la hormona de crecimiento en el tratamiento de deficiencia de hormona de crecimiento y estatura corta idiopática y deficiencia de IGF -1 , indica lo siguiente:

- Recomiendan el uso de Hormona de crecimiento para normalizar la altura adulta y evitar la pequeñez extrema en niños y adolescentes con GHD. (Recomendación fuerte, ●●●●)
- Los pacientes que reciban GH puedan presentar los posibles efectos adversos como la hipertensión intracraneal, deslizamiento de la epífisis capital femoral (SCFE) y la progresión de la escoliosis. (Declaración de buenas prácticas no calificadas)
- Recomienda la monitorización de los receptores de GH por el posible desarrollo de hipertensión intracraneal, SCFE y progresión de la escoliosis (Recomendación fuerte, ●●●●)
- Recomienda una nueva evaluación de los ejes suprarrenal y tiroideo después del inicio de la terapia con GH en pacientes cuya causa de GHD se asocia con posibles deficiencias de hormonas hipofisarias múltiples (MPHD). (Recomendación fuerte, ●●○○)
- Recomiendan el control del metabolismo de la glucosa en los receptores de GH porque tienen un mayor riesgo de diabetes debido a la resistencia a la insulina. (Declaración de buenas prácticas no calificadas)
- En niños con tratamiento con GH advertir el riesgo de neoplasia como la aparición de una segunda neoplasia. (Declaración de buenas prácticas no calificadas)

¹⁶ Pediatric Endocrine Society (PES) guideline on 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 can be found in *Horm Res Paediatric* 2016;86(6):361



- En los posibles usuarios de la GH, recomiendan informar sobre la incertidumbre con respecto a la seguridad a largo plazo (efectos adversos posteriores al tratamiento en la edad adulta). (Declaración de buenas prácticas no calificadas)

Reino Unido (2010)¹⁷

NICE, en su guía de la Hormona de Crecimiento (somatropina) para el tratamiento de falla de crecimiento, cuando se refiere a los trastornos del crecimiento en los niños debido a la secreción insuficiente de la hormona del crecimiento y señalan que la somatropina presenta los siguientes efectos secundarios como dolor de cabeza, problemas visuales, náuseas y vómitos, retención de líquidos (edema periférico), artralgia, mialgia, síndrome del túnel carpiano, parestesia, formación de anticuerpos, hipotiroidismo y reacciones en el sitio de inyección. Los pediatras deben prestar especial atención cuando administren somatropina a niños con diabetes mellitus o sus factores de riesgo, deslizamiento de epífisis de capital, hipertensión intracraneal idiopática o malignidades.

Así mismo el Grupo de Evaluación identificó un ECA que comparó el tratamiento con somatropina contra ningún tratamiento en niños con deficiencia de hormona de crecimiento, este estudio reportó que los niños en el grupo tratado ($n = 9$) crecieron un promedio de 2.7 cm por año más rápido que aquellos que no reciben tratamiento ($n = 10$) en los 12 meses del estudio. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$). El estudio no informa eventos adversos. El estudio no fue cegado y no informó un análisis por intención de tratar.

EVALUACION DE TECNOLOGIA SANITARIA

Colombia (2014)¹⁸

IETS, realizó una evaluación de tecnología Sanitaria de Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento. En esta evaluación se seleccionaron dos revisiones sistemáticas. La revisión sistemática de (Loftus et al) fue desestimada por ser de baja calidad y solo considero la revisión de (takeda) por ser de alta calidad, esta revisión se basó en un único ensayo clínico en los cuales se basaron los resultados de efectividad. En niños con déficit de la HC, somatropina comparada con placebo, presentó una velocidad de crecimiento (cm/año) de 8.4 ± 1.4 vs. 5.7 ± 1.8 (promedio \pm desviación estándar), $p < 0.05$. Para esta misma comparación, se registraron unos niveles de IGF-1 o somatomedina C (ng/ml) de 91.2 ± 30.4 vs. 49.4 ± 19 (promedio \pm desviación estándar), $p < 0.05$ (1 ECA, $n = 19$). Al año de seguimiento, los niños prepúberes con déficit de la HC tratados con somatropina, crecieron un promedio de 2.7 cm/año más rápido que aquellos niños que no recibieron tratamiento, siendo este efecto estadísticamente significativo. No identificaron evidencia sobre la efectividad de la somatropina contra placebo, ni evidencia para el desenlace de talla genética final (frente a la talla de los padres). En el análisis *post hoc*, somatropina contra no tratamiento presentó una desviación estándar de la talla de -2.3 ± 0.45 vs. -2.8 ± 0.45 (promedio \pm desviación estándar), $p < 0.05$ (1 ECA, $n = 19$)

En cuanto a seguridad no identificaron evidencia sobre la seguridad comparativa de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la HC.

En la siguiente tabla presentan los reportes de la vigilancia poscomercialización para Somatropina:

¹⁷ National Institute of Health and Care Excellence (NICE) guidance on human growth hormone (somatropin) for treatment of growth failure in children can be found at NICE 2010 May:TA188 PDF

¹⁸ Díaz MH, Peña E, Vanegas E, Lammoglia J, Rojas W. Efectividad y seguridad de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento. Reporte No 105. Bogotá, D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.



Agencia sanitaria	Fecha	Observación
FDA	Agosto 2014	Es necesario monitorizar a los pacientes con tumores preexistentes o con posibilidad de progresión. Se aumenta el riesgo de presentar segundos tumores en niñas y niños sobrevivientes al cáncer que han sido tratados con somatropina, en particular con menangiomas, que han sido tratados con radioterapia en la cabeza.
	Abril 2011	Se han reportado raramente casos de pancreatitis en niños y adultos que han recibido tratamiento con somatropina, la evidencia soporta que es mayor el riesgo en adultos que en niños. La literatura publicada indica que las niñas que presentan síndrome de Turner pueden presentar mayor riesgo de desarrollar esta condición. Se debe considerar el diagnóstico de pancreatitis, para cualquier niño que reciba tratamiento con somatropina, especialmente si presenta dolor abdominal persistente.
	Agosto 2011	Al revisar el estudio realizado en Francia (SAGhE study) acerca del ligero incremento en el riesgo de la mortalidad en pacientes que reciben somatotropina no es concluyente. La FDA al revisar el estudio encontró debilidades que limitan la interpretación de los resultados del estudio. Así mismo, se revisó literatura, así como reportes del sistema de reportes de eventos adversos; esta información no proveyó evidencia que sugiera una relación entre la administración de la hormona y los casos de muerte.
	Diciembre 2010	En el estudio conducido en Francia (SAGhE), se encontró que las personas que recibían somatropina para el tratamiento de condiciones en salud relacionadas con problemas de crecimiento durante la infancia y a quienes se les siguió por períodos largos de tiempo, se evidenció un pequeño aumento en el riesgo de muerte comparado con la población general de Francia.
INVIMA	Febrero 2013	Se han recibido reportes del uso de HC en trastornos del aprendizaje, indicación no aprobada en el país. La somatropina debe ser utilizada para las indicaciones aprobadas, prescrita por médicos especialistas con la formación idónea para la formulación del medicamento; su uso en indicaciones no aprobadas puede ocasionar trastornos del crecimiento o malformaciones entre otros eventos adversos.
EMA	Febrero 2012	Se completó una revisión acerca de la seguridad y efectividad de medicamentos que contenían somatropina, debido a la publicación de un estudio francés que sugería un aumento en la mortalidad de pacientes que recibían este medicamento. La revisión concluyó que los beneficios son superiores a los riesgos, no obstante se incluyeron cambios en la información de los productos para que se empleen de forma correcta.
MHRA		No se evidenció información relacionada.

Los autores concluyeron que desempeño global de la somatropina para el tratamiento de niños con déficit de la hormona del crecimiento, muestra que la totalidad de los desenlaces de efectividad favorecen a la somatropina, en cuanto a su seguridad comparativa existe incertidumbre.

La Efectividad de somatropina comparada con no tratamiento es más efectiva para aumentar la velocidad de crecimiento, la desviación estándar de la talla y los niveles de IGF-1 (somatomedina C). A partir de la evidencia disponible en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, existe incertidumbre sobre los efectos de la somatropina comparada con placebo. Así mismo, se desconoce la efectividad comparativa de la somatropina sobre la talla genética final.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

Se encontró una revisión sistemática que compara somatropina con otra estrategia que no reciben tratamiento.

Takeda et al (2010)¹⁹ realizaron una revisión sistemática, cuyo objetivo fue evaluar la efectividad clínica del tratamiento con somatropina comparado con otras estrategias sin tratamiento en niños con secreción insuficiente de la HC. La revisión incluyó 28 ensayos clínicos (1830 pacientes), uno de estos ensayos (19 pacientes) fue de interés para la presente evaluación. El ensayo clínico comparó somatropina contra no tratamiento y tuvo un tiempo de seguimiento de un año. Este ensayo fue realizado en Egipto, se publicó en el año 1996. En las siguiente tablas se muestra la metodología, característica demográfica y los resultados:

Reference and design	Intervention	Participants	Outcome measures
<p>Soliman et al. 1996²⁴</p> <p>Country: Egypt</p> <p>Study design: RCT</p> <p>Number of centres: not stated</p> <p>Funding: not reported</p>	<p>(Group 1 not data extracted as dose-response arm)</p> <p>1a. GH 30U/m²/week as a daily s.c. dose</p> <p>1b. GH 15U/m²/week as a daily s.c. dose</p> <p>2a. GH 15U/m²/week as a daily s.c. dose</p> <p>2b. No treatment</p> <p>(Group 3 not data extracted as not GHD)</p> <p>3a. GH 15U/m²/week as a daily s.c. dose</p> <p>3b. No treatment</p> <p>Duration of treatment: 1 year</p>	<p>Target population: prepubertal children with GHD</p> <p>Number of participants: total 77 (19 in group 2)</p> <p>1. Group 1: 34 children with peak GH response to provocation <7 µg (not data extracted as dose-response arm)</p> <p>2. Group 2: 19 children with peak GH response to provocation between 7 and 10 µg/l (2a: 9, 2b: 10)</p> <p>3. Group 3: 24 children with normal peak GH response (not data extracted as not GHD)</p> <p>Sample attrition/dropout: none reported for group 2</p> <p>Inclusion criteria for study entry: Inclusion criteria not clearly stated</p> <p>Subjects were prepubertal, and BA was < 10 years at initiation of therapy, and < 3rd percentile height for chronological age</p> <p>None of the children had haemoglobinopathy, hepatic or renal impairment. No child had a reduced weight relative to height, other systemic disease, history of head trauma or cranial irradiation, malnutrition, psychosocial dwarfism or hypothyroidism</p>	<p>Primary outcomes: not stated</p> <p>Secondary outcomes: GV, HtSDS, BA delay, IGF-1, glucose, FT4, TSH, GH</p> <p>Method of assessing outcomes: height measured on a stadiometer, normal population data were according to Tanner, skeletal age examined yearly according to Greulich and Pyle, height determined at 3-month intervals, and height GV calculated from height at beginning and end of therapy. HtSDS calculated using age-matched population mean height and SD</p>

BA, bone age; FT4, free thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone; s.c., subcutaneous; U, unit.

¹⁹ Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2010 Sep;14(42):1-209, iii-iv. PubMed PMID: 20849734. English.

<i>Characteristics of participants: growth parameters and hormonal data</i>			
Characteristic	GH 15U/m²/week (n=9)	No treatment (n=10)	Overall
Age (years)	7.1 ± 1.9	6.6 ± 1.6	6.8 ± 2.1
GV (cm/years)	3.65 ± 1.1	4.3 ± 1	3.9 ± 1.1
HtSDS (-)	3.4 ± 0.8	3.1 ± 0.6	2.8 ± 1
BA delay	2.1 ± 0.8	1.8 ± 0.65	1.9 ± 1
GH peak after clonidine (µg/l)			8.4 ± 1.3
GH peak after insulin (µg/l)			8.1 ± 1.6
IGF-1 (ng/ml)	58.5 ± 42.5	52.4 ± 21.3	59 ± 33
Glucose (mmol/l) 0 min	3.6 ± 0.6	4.1 ± 0.5	
Glucose (mmol/l) 120 min	5.4 ± 0.5	4.9 ± 0.45	

Results			
Outcomes	GH 15U/m²/week (n=9)	No treatment (n=10)	p-value
GV (cm/years)	8.4 ± 1.4 ^{a,b}	5.7 ± 1.8	
HtSDS (-)	2.3 ± 0.45 ^{a,b}	2.8 ± 0.45	
BA delay	2.25 ± 0.8	1.93 ± 0.75	
GH peak after clonidine (µg/l)	8.6 ± 1.1	8.2 ± 1	
GH peak after insulin (µg/l)	8.5 ± 1.4	8.3 ± 1.2	
IGF-1 (ng/ml)	91.2 ± 30.4 ^{a,b}	49.4 ± 19	
Glucose (mmol/l) 0 min	4.3 ± 0.6	4.5 ± 0.8	
Glucose (mmol/l) 120 min	5.1 ± 0.4	4.4 ± 0.6	
FT4 (pmol/l)	17.4 ± 2.2	15.6 ± 1.4	
TSH (µIU/ml)	2.4 ± 0.5	2.2 ± 0.5	

a p < 0.05 before vs after 1 year.
b p < 0.05 'a' vs 'b' subgroups.

Methodological comments

Allocation to treatment groups: Three groups of children were identified and recruited according to their peak GH response to provocation then subsequently allocated 'at random' to two subgroups within that group. No further details on randomisation were provided.

Blinding: Blinding is not reported.

Comparability of treatment groups: Treatment groups appear comparable, but no p-value is reported.

Method of data analysis: Data are presented as mean ± SD.

Sample size/power calculation: None reported.

Attrition/dropout: None reported for group 2, although n=4 excluded from group 1b due to lack of compliance.

En 12 meses de estudio, los niños en el grupo tratado con la hormona de crecimiento niños creció un promedio de 2.7 cm / año más rápido que aquellos que no reciben tratamiento, y la diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativo (p < 0.05). Del mismo modo, los niños en el grupo tratado tuvo una estadísticamente significativa mayor HtSDS: -2.3 ± 0.45 versus -2.8 ± 0.45 en el grupo no tratado (p < 0.05).

Uno de los marcadores importantes como el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), fue evaluado a los 12 meses, siendo sus niveles estadísticamente significativo más alto que los grupo no tratados: 91.2 ± 30.4 versus 49.4 ± 19.

La calidad de vida y los eventos adversos no fueron reportados en este estudio.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

Cappa et al(2016)²⁰, realizaron un estudio “GeNeSIS” post-comercialización prospectivo, multinacional, de etiqueta abierta llevada a cabo por un programa de vigilancia para examinar la seguridad y eficacia a largo plazo de GH en 711 niños (mediana de la edad 9,6 años) diagnosticado con estatura baja, el 85,5% de esta población tenía deficiencia de la hormona de crecimiento. El estudio tuvo un seguimiento desde 1999 hasta el 2012. La mediana de la dosis inicial de GH fue (0,23 mg / kg / semana). La duración mediana del tratamiento con GH fue de 2.6 (0.6-3.7) años. Los eventos adversos relacionados con GH ocurrieron principalmente en pacientes diagnosticados con GHD idiopática.

Table 4 Serious adverse events and treatment-emergent adverse events reported in all Italian GH-treated patients and in those diagnosed with idiopathic and with organic GH deficiency (GHD) who had at least one post-baseline visit

	Patients reporting adverse events, n (% of N)		
	All patients (N = 612)	Idiopathic GHD (N = 358)	Organic GHD (N = 135)
Serious adverse events ^a	11 (1.6)	5 (1.2)	4 (2.7)
Serious adverse events considered GH-related*	2 (0.3)	1 (0.2)	0
Treatment-emergent adverse events ^b	130 (21.2)	65 (18.2)	42 (31.1)
Headache	12 (2.0)	8 (2.2)	2 (1.5)
Hypothyroidism ^c	7 (1.1)	2 (0.6)	3 (2.2)
Hypogonadism ^c	6 (1.0)	–	4 (3.0)
Secondary adrenal insufficiency	6 (1.0)	–	6 (4.4)
Varicella	5 (0.8)	3 (0.8)	2 (1.5)
Scoliosis	5 (0.8)	1 (0.3)	4 (3.0)
Secondary hypothyroidism	4 (0.7)	–	4 (3.0)
Ear infection	4 (0.7)	2 (0.6)	1 (0.7)
Pharyngitis	4 (0.7)	3 (0.8)	1 (0.7)
Influenza	4 (0.7)	4 (1.1)	–
Primary hypothyroidism	3 (0.5)	1 (0.3)	2 (1.5)
Adrenal insufficiency	3 (0.5)	–	3 (2.2)
Abdominal pain	3 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.7)
Diarrhea	3 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.7)
Pyrexia	3 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.7)
Bronchitis	3 (0.5)	1 (0.3)	2 (1.5)
Urinary tract infection	3 (0.5)	1 (0.3)	2 (1.5)
Tonsillitis	3 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.7)
Blood thyroid-stimulating hormone increased	3 (0.5)	1 (0.3)	–
Hypoglycemia	3 (0.5)	1 (0.3)	2 (1.5)
Urticaria	3 (0.5)	1 (0.3)	2 (1.5)
Adverse events considered GH-related	14 (2.3)	11 (3.1)	2 (1.5)
Adverse events not considered GH-related/unknown	116 (19.0)	54 (15.1)	40 (29.6)

^a Calculated for the total modified safety population (all 700 GH-treated patients, the 416 patients with idiopathic GHD and the 148 patients with organic GHD)

^b Treatment-emergent adverse events occurring in ≥ 0.5 % of patients overall. Individual terms are MedDRA preferred terms and are as coded by investigators at each site. Multiple terms may therefore have been selected from when classifying an event

^c Site did not provide distinction between primary, secondary and tertiary events

Ciresi et al (2014)²¹, realizaron un estudio prospectivo para evaluar el grosor corneal central (CCT) y valores de presión intraocular (PIO) en niños diagnosticados con deficiencia de hormona de crecimiento (GHD), el estudio fue realizado desde enero del 2010 al 31 de diciembre del 2012. El seguimiento fue realizado durante 12 meses. Se

²⁰ Cappa M, Iughetti L, Loche S, Maghnie M, Vottero A. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with short stature: the Italian cohort of the GeNeSIS clinical study. *Journal Of Endocrinological Investigation* [serial on the Internet]. (2016, June), [cited April 12, 2018]; 39(6): 667-677. Available from: MEDLINE Complete

²¹ A. Ciresi, R. Morreale, S. Radellini, S. Cillino, C. Giordano, Corneal thickness in children with growth hormone deficiency: The effect of GH treatment, *Growth Hormone & IGF Research* (2014), doi: [10.1016/j.ghir.2014.05.001](https://doi.org/10.1016/j.ghir.2014.05.001)

incluyeron 74 niños (51 varones y 23 mujeres) diagnosticado con GHD con una edad promedio de 10.4 +/- 2.4 años que se administraron la hormona de crecimiento una vez al día, dosis inicial 0.025 mg/kg que vario hasta 0.035 mg/kg .y también se eligieron a 50 niños sanos (11 +/- 2.6 años) como control. Se excluyeron a niños que tenían una enfermedad ocular relevante, errores refractivos severos o antecedentes familiares de hipertensión ocular o glaucoma. Después de 12 meses de tratamiento Los niños con GHD mostraron una CCT mayor ($564.7 \pm 13.1 \mu\text{m}$) que los valores basales ($535,7 \pm 17 \mu\text{m}$; $p < 0,001$) así como los sujetos de control ($536,2 \pm 12,5 \mu\text{m}$; $p < 0.001$), con una PIO media más alta ($15.6 \pm 0.7 \text{ mmHg}$; $p < 0.001$) que la línea de base ($12.5 \pm 0.8 \text{ mmHg}$; $p < 0.001$) y controles ($12.3 \pm 0.5 \text{ mmHg}$; $p < 0.001$): Para más detalle se muestra en la siguiente tabla:

	<i>GHD subjects at baseline</i> (No. 74)	<i>GHD subjects after 12 months of treatment</i> (No. 74)	<i>Control subjects</i> (No. 50)	<i>p</i>	<i>p*</i>	<i>p**</i>
	No. (%)	No. (%)	No. (%)			
Gender						
Males	51 (68.9)	-	32(64)	-	0.752	-
Females	23 (31.1)	-	18(36)			
	<i>Mean ± SD</i>	<i>Mean ± SD</i>	<i>Mean ± SD</i>			
Height (SD)	-2.12 ± 0.74	-1.66 ± 0.73	-0.35 ± 0.31	< 0.001	0.015	< 0.001
BMI (Kg/m^2)	17.5 ± 3.2	18.3 ± 3.1	18 ± 2.3	< 0.001	0.730	0.560
Bone age (yrs)	8.8 ± 2.9	10.8 ± 2.3	10.6 ± 2.2	< 0.001	0.008	0.629
Bone/chronological age ratio	0.79 ± 0.11	0.90 ± 0.06	0.97 ± 0.10	< 0.001	0.016	0.090
IGF-I ($\mu\text{g}/\text{l}$)	90.34 ± 39.34	251.8 ± 100.8	231.36 ± 88.72	< 0.001	< 0.001	0.247
Basal GH ($\mu\text{g}/\text{l}$)	0.47 ± 0.64	-	4.44 ± 2.16	-	< 0.001	-
Peak GH during ITT ($\mu\text{g}/\text{l}$)	3.15 ± 2.80	-	16.23 ± 5.12	-	< 0.001	-
Peak GH during GHRH plus Arginine test ($\mu\text{g}/\text{l}$)	9.32 ± 6.08	-	32.44 ± 8.33	-	< 0.001	-
Mean central corneal thickness (μm)	535.7 ± 17	564.7 ± 13.1	536.2 ± 12.5	< 0.001	0.859	< 0.001
Corrected mean intraocular pressure (mmHg)	12.5 ± 0.8	15.6 ± 0.7	12.3 ± 0.5	< 0.001	0.118	< 0.001

p = difference between GHD subjects at baseline and GHD subjects after 12 months of treatment

*p** = difference between GHD subjects at baseline and control subjects.

*p*** = difference between GHD subjects after 12 months of treatment and control subjects.

Child et al (2016)²², realizaron un estudio abierto, observacional y multinacional en 19,054 niños (9.5 +/- 4 años) tratados con hormona de crecimiento sin un historial previo de malignidad que evaluaron la incidencia de cáncer primario. El 63 % de los niños de estatura corta fueron diagnosticados por deficiencia de la hormona de crecimiento. El

²² Child C, Zimmermann A, Jia N, Robison L, Brämwig J, Blum W. Assessment of Primary Cancer Incidence in Growth Hormone-Treated Children: Comparison of a Multinational Prospective Observational Study with Population Databases. Hormone Research In Paediatrics [serial on the Internet]. (2016), [cited April 16, 2018]; 85(3): 198-206. Available from: MEDLINE Complete.

índice de incidencia estandarizado (SIR) para cáncer primario en GH se determinó mediante la comparación de la incidencia de cáncer en la población de estudio GeNeSIS y las tasas de incidencia de la población general que coinciden con el país, la edad y el sexo. Durante un seguimiento de 3.4+/- 2.5 años. Se informó un total de 13 cánceres potenciales en 5 de los 30 países participantes. La expectativa de casos de cáncer para todos los países fueron estimados en 12.71, dando un SIR (IC 95%) para cánceres primarios de 1.02 (0.54-1.75) y la incidencia bruta fue 20.1 (10.7-34.4) casos por 100,000 persona-años. En la siguiente tabla se detalla los resultados:

Table 2. SIRs for primary cancers (all sites), by country and overall, in GH-treated patients

Country ¹	Patients, n	Person-years of follow-up	Observed cancer cases, n	Expected cancer cases, n	SIR (95% CI)
Canada	656	2,758	3	0.76	3.94 (0.81–11.52)
France	1,439	5,424	2	1.32	1.52 (0.18–5.49)
Germany	2,507	12,270	5	3.15	1.59 (0.52–3.71)
Japan	2,051	5,973	1	0.78	1.29 (0.03–7.18)
USA ²	8,465	24,660	2	3.83	0.52 (0.06–1.89)
Overall ²	19,054	64,705	13	12.71	1.02 (0.54–1.75)

¹ Countries with no incident cases are not listed in the table, but the follow-up time is included in the overall SIR calculation (Australia, Austria, Belgium, Czech Republic, Denmark, Finland, Greece, Hungary, Iceland, India, Italy, Kazakhstan, Lithuania, Norway, Pakistan, Russia, Singapore, Slovakia, South Africa, Spain, Sweden, Taiwan, Thailand, The Netherlands, and UK). ² Using SEER (1992–2011) data for the USA; for all other countries, GLOBOCAN 2012 was used.

Los autores concluyeron que el seguimiento fue relativamente corto en niños tratados con GH sin antecedentes previo de malignidad y no existen un mayor riesgo de cáncer primario cuando se comparó con el registro de cáncer en la población en general.

FDA²³

La FDA en sus advertencias y precauciones señala lo siguiente:

- Neoplasia: monitorizar a los pacientes con tumores preexistentes en caso de progresión o reaparición, debido al incremento el riesgo de una segunda neoplasia en niños sobrevivientes de cáncer tratados con somatropina en particular meningiomas en pacientes tratado con radiación en la cabeza en su primera neoplasia.
- La intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus: monitorizar periódicamente los niveles de glucosa en todos los pacientes.
- Hipertensión intracraneal: excluir la preexistencia del papiledema.
- Hipersensibilidad
- Retención de líquidos (es decir, edema, artralgia, síndrome del túnel carpiano, especialmente en adultos) que puede ocurrir con frecuencia.
- Hipoadrenalismo: monitorizar a los pacientes con niveles reducidos de cortisol sérico y / o necesidad de aumentar la dosis de glucocorticoides en aquellos con hipoadrenalismo conocido
- Hipotiroidismo: puede primero hacerse evidente o empeorar
- Deslizamiento de la epífisis femoral de capital..
- Progresión de la escoliosis preexistente
- Pancreatitis: considerar pancreatitis en pacientes con persistencia severa dolor abdominal.

²³ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Somatropin [En línea]. [abril 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>



IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

Medicamento	Costo/Unidad S/ ²⁴ .
Somatotropina de 5 ml/24 UI	712,40

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Medicamento	Food and Drug Administration (FDA) ²⁵	AEMPS ²⁶
Somatropina	La FDA ha aprobado su uso en Niños para el tratamiento de deficiencia de hormona de crecimiento (GHD), síndrome de Prader-Willi, pequeño para la edad gestacional, síndrome de Turner y estatura corta idiopática.	La AEMPS, ha aprobado para las siguientes indicaciones: <ul style="list-style-type: none"> - Trastorno del crecimiento por secreción insuficiente de hormona de crecimiento (deficiencia de hormona de crecimiento) y trastorno del crecimiento asociado a Síndrome de Turner o insuficiencia renal crónica. - Trastorno del crecimiento en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) - Síndrome de Prader-Willi (SPW).

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

En la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos²⁷, no se encuentra incluida la hormona de crecimiento (somatotropina)

c. PNUME

En el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)²⁸ no se encuentra incluido el medicamento

²⁴ MINSA-DIGEMID. Información de precios de operación a base a la información de las DISAS y DIREAS a octubre del 2017 [Internet]. [Fecha de consulta: febrero 2018]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

²⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Somatropin [En línea]. [abril 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

²⁶ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Genotonorm Kabipen (somatotropina). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; abril del 2018. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>

²⁷ WHO- World Health Organization 2017. WHO Model Lists of Essential Medicines for children [Internet]. 6 th. March 2017.

²⁸ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso: Diciembre 2016



XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la literatura científica respecto al medicamento somatropina 10,16,24, 36 UI inyectable, el Equipo Técnico acuerda no incluir en el PNUME en pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento, debido a que su uso es altamente especializado, la condición clínica es poco frecuente y las observaciones en su perfil de seguridad.