



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 23-2022

HORMONA DE CRECIMIENTO 10 UI Inyectable

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO EN NIÑOS CON BAJA TALLA
DEBIDO A UNA SECRECIÓN INSUFICIENTE DE LA HORMONA DE
CRECIMIENTO

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos
Esenciales - PNUME)

Lima, Mayo de 2022

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU**
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - **EURM***



Ministerio de Salud (Minsa). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Hormona de crecimiento 10 UI Inyectable para el tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debido a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión Rápida N° 23-2022. Lima, Perú. Mayo de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

www.minsa.gob.pe





TABLA DE CONTENIDO

| | |
|--|-----------|
| 1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA | 4 |
| 1.1. Descripción de la condición de salud de interés | 4 |
| 1.1.1. Descripción de la condición clínica | 4 |
| 1.1.2. Datos epidemiológicos | 5 |
| 1.1.3. Tratamiento | 5 |
| 1.2. Descripción de la tecnología de interés | 6 |
| 1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada | 6 |
| 1.2.2. Farmacodinamia | 6 |
| 1.2.3. Farmacocinética | 7 |
| 1.2.4. Indicaciones autorizadas de somatropina por las agencias reguladoras. | 7 |
| 1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME) | 8 |
| 1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) | 8 |
| 2. PREGUNTA CLINICA | 9 |
| 3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA) | 9 |
| 3.1. Estrategia de búsqueda | 9 |
| 3.2. Criterios de inclusión | 10 |
| 3.3. Criterios de exclusión | 10 |
| 3.4. Estudios identificados y seleccionados | 10 |
| 4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA | 10 |
| 4.1 SUMARIOS | 10 |
| 4.2 Guías de Práctica Clínica | 12 |
| 4.3 Evaluación de tecnologías sanitarias | 14 |
| 5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD | 17 |
| 5.1 Revisiones Sistemáticas | 17 |
| 5.2 Ensayos Clínicos Controlados | 18 |
| 6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD | 19 |
| 6.1 Revisiones Sistemáticas | 19 |
| 6.2 Ensayos Clínicos Controlados | 19 |



| | | |
|------------|---|----|
| 6.3 | Estudios observacionales | 19 |
| 6.4 | Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) | 20 |
| 6.5 | VigiAccess | 21 |
| 6.6 | LEXICOMP | 22 |
| 7. | DATOS DE CONSUMO | 24 |
| 8. | RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS | 25 |
| 9. | RESUMEN | 26 |
| 10. | CONCLUSIONES | 28 |

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.





1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

El Seguro Social de Salud (EsSalud) solicita la inclusión de Hormona de crecimiento 10 UI Inyectable al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debido a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento. En la solicitud se reporta 93,725 unidades consumidas en el año 2019 para la indicación solicitada.

| | |
|--|---|
| Denominación Común Internacional: | Hormona de crecimiento (Somatropina) |
| Formulación solicitada | Hormona de crecimiento 10 UI Inyectable |
| Registro Sanitario¹: | HC 10 UI = 3.3 mg (1 RS) HC 24 UI = 8 mg (2 RS) HC 16 UI = 5.3 mg (3 RS) HC 36 UI = 12 mg (2 RS) |
| Alternativas en el PNUME²: | --- |

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica

La baja estatura se define como una estatura que está 2 desviaciones estándar (SD, por sus siglas en inglés) o más por debajo de la estatura media de los niños de ese sexo y edad cronológica en una población determinada.

La importancia clínica de la baja estatura depende de muchos factores, incluido el potencial genético y los cambios en la estatura a lo largo del tiempo. Los trastornos endocrinos primarios con efectos sobre el crecimiento son poco frecuentes, pero es importante identificarlos porque se pueden tratar, siendo la deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD, por sus siglas en inglés) una de estas causas endocrinas.³

La GHD puede ser causada por una variedad de mutaciones genéticas (aunque estas son raras) o por procesos que afectan la función hipotalámica-pituitaria (tumores intracraneales, irradiación craneal y traumatismo craneoencefálico), pudiendo estar aislada o en asociación con deficiencias de otras hormonas hipofisarias.

La falla de la hipófisis para secretar GH conduce a una reducción del factor de crecimiento similar a la insulina Tipo 1 dependiente de GH (IGF-1) y puede resultar en pobre crecimiento esquelético y muscular, alteración del metabolismo de la glucosa o alteración de la neurogénesis.

La manifestación clínica individual más importante de la GHD es la falta de crecimiento, y la documentación cuidadosa de la velocidad de crecimiento es fundamental para hacer

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso. Abr 2022.

² Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2018. Fecha de acceso Abr 2022.

³ UpToDate. Causes of short stature. [actualizado 26 ene 22. Citado el 20 de abr 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>



principalmente un diagnóstico clínico correcto, basado en características auxológicas y confirmado por pruebas bioquímicas.⁴

- Evaluación clínica: se debe evaluar, a través de un historial médico completo y un examen físico, las causas de la falla del crecimiento que no sean GHD, incluidas las enfermedades sistémicas crónicas, el hipotiroidismo, el síndrome de Turner (en niñas) y los trastornos esqueléticos.
- Los pacientes con sospecha de GHD deben someterse a exámenes de detección mediante la medición radiográfica de la edad ósea, IGF-1 y la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 3 (IGFBP-3).
 - IGF-1 e IGFBP-3 claramente normales (SD ≥ 0 ; es decir, en la mitad superior del rango normal): la GHD es extremadamente improbable y no se requieren más pruebas.
 - IGF-1 algo bajo (SD entre 0 y -2) e IGFBP-3: Sospecha moderada de GHD.
 - IGF-1 moderada o gravemente reducido (SD < -2) e IGFBP-3 con edad ósea retrasada: Fuerte sospecha de GHD.
 - La decisión de realizar una prueba de provocación de GH depende de las características individuales del paciente, incluida la gravedad de la falla del crecimiento, el grado de retraso de la edad ósea y si los niveles bajos de IGF-1 e IGFBP-3 pueden explicarse por otros factores, como nutrición pobre.

1.1.2. Datos epidemiológicos⁵

La incidencia la GHD congénita es de 1 en 3500 a 10,000 nacidos vivos. La mayoría de los pacientes con hipopituitarismo tienen GHD idiopática aislada. El hipopituitarismo familiar puede representar del 5% al 30% de los casos.

No se conocen diferencias raciales o geográficas en la prevalencia de GHD congénita. Hay un predominio masculino en pacientes con hipopituitarismo congénito idiopático, aunque la prevalencia es más o menos igual en pacientes con defectos cerebrales de la línea media.

1.1.3. Tratamiento⁵

La decisión de tratar a un paciente con GHD debe tomarse después de tener en cuenta los datos de crecimiento, las concentraciones del IGF-1 y su proteína de unión (IGFBP-3), los resultados de las concentraciones máximas de GH después de dos pruebas de provocación, los hallazgos neurorradiológicos y las preferencias del niño y la familia. El diagnóstico y el tratamiento tempranos permiten que se produzca un crecimiento normal.

La hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH), también conocida como somatopina, ha revolucionado el tratamiento de la GHD.

- Los pacientes se tratan con rhGH subcutánea administrada a la hora de acostarse.
 - El tratamiento debe continuarse hasta que se logre la altura final o el cierre epifisario.
 - Un buen predictor de la respuesta al tratamiento es el aumento de estatura durante el primer año. Otros factores incluyen la edad y la altura al comienzo del tratamiento y la duración del tratamiento.

⁴ UpToDate. Diagnosis of growth hormone deficiency in children. [actualizado 20 ene 22. Citado el 20 de abr 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

⁵ BMJ Best Practice. Growth hormone deficiency in children. . [actualizado 01 feb 2022. Citado el 20 abr 2022]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com>



- Los estudios también sugirieron un papel para el receptor de GH y los polimorfismos de IGFBP3 en la determinación de la respuesta de crecimiento, lo que plantea desafíos para determinar un régimen de dosificación óptimo.
- En pacientes con GHD aislado en tratamiento con rhGH, un crecimiento prepuberal óptimo determina mejor la altura final.
- No se recomienda un aumento de rutina en la dosis de GH en la pubertad a menos que la estatura adulta pronosticada sea baja, porque una dosis alta puede exacerbar la hiperinsulinemia fisiológica en la pubertad.
 - El tratamiento de pacientes púberes con GHD con una dosis doble de GH no aumenta la velocidad de crecimiento. Sin embargo, algunos estudios han mostrado un aumento neto de 4,6 cm a 5,7 cm en la estatura final casi adulta usando dosis más altas en lugar de dosis más bajas durante la pubertad.
- La rhGH es segura y bien tolerada. No hay riesgo de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).
 - Los efectos adversos incluyen hipertensión intracraneal benigna, progresión de la escoliosis, retención de agua y sal, pancreatitis aguda y deslizamiento de la epífisis femoral capital.
 - Las pruebas de función tiroidea deben controlarse regularmente porque el tratamiento puede desenmascarar el hipotiroidismo.
 - El tratamiento con GH también produce un aumento en la conversión de cortisol en cortisona. Por lo tanto, los pacientes con deficiencias hormonales hipofisarias combinadas (CPHD) en reemplazos hormonales múltiples pueden necesitar un ajuste en la dosis.

1.2. Descripción de la tecnología de interés⁶

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Somatropina (hormona de crecimiento) 10 UI Inyectable

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas hipofisarias e hipotalámicas y sus análogos/ Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y sus análogos/ Somatotropina y somatotropina agonistas.

Código ATC: H01AC01

1.2.2. Farmacodinamia

Mecanismo de acción:

Sistema óseo: La hormona de crecimiento produce generalmente un crecimiento proporcional del sistema óseo en humanos. Se ha demostrado que se produce un crecimiento lineal en niños con deficiencia confirmada de pit-hGH después de una administración exógena de somatotropina. Se produce un aumento considerable en estatura después de la administración de somatotropina procedente de la acción ejercida sobre las placas epifisarias de los huesos largos. En los niños que no poseen cantidades adecuadas de pit-hGH, somatotropina provoca una proporción de crecimiento mayor y un aumento de las concentraciones de IGF-1 similares a las observadas después de un tratamiento con pit-hGH. También se observa un aumento en la concentración media de fosfatasa alcalina sérica.

⁶ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Zomacton 4 mg polvo y disolvente para solución inyectable [Internet]. [citado 22 Mar 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/59483/FT_59483.pdf





Otros órganos y tejidos: Como respuesta a la hormona de crecimiento también se produce un aumento en el tamaño de otros tejidos, proporcional al aumento total en el peso corporal. Los cambios incluyen: aumento en el crecimiento del tejido conectivo, piel y apéndices; aumento del músculo esquelético con aumento en el número y tamaño de células; crecimiento del timo; aumento del hígado con aumento de la proliferación celular; y un ligero aumento de las gónadas, suprarrenales y tiroides.

No se ha comunicado la existencia de crecimiento desproporcionado de la piel y huesos planos ni tampoco maduración sexual acelerada asociada al tratamiento con hormona de crecimiento.

Proteínas, carbohidratos y metabolismo lipídico: La hormona de crecimiento retiene el nitrógeno y aumenta el transporte de aminoácidos dentro del tejido. Ambos procesos aceleran la síntesis proteica. La utilización de carbohidratos y lipogénesis se ven disminuidos por la hormona de crecimiento. La hormona de crecimiento actúa como agente diabético cuando se utiliza a grandes dosis o en ausencia de insulina, produciendo los mismos efectos que los observados en período de ayuno (es decir, intolerancia a carbohidratos, inhibición de la lipogénesis, movilización de las grasas y cetosis).

Metabolismo mineral: Tras el tratamiento con la hormona de crecimiento se produce una conservación de sodio, potasio y fósforo. El aumento de pérdida de calcio producido por el riñón es compensado por el aumento de la absorción en el intestino. No se produce una alteración significativa en las concentraciones de calcio sérico en pacientes tratados con somatropina. Se ha observado que se produce un aumento en las concentraciones séricas de fosfatos inorgánicos después de somatropina. La acumulación de estos minerales es señal de un aumento de la demanda durante la síntesis de los tejidos.

1.2.3. Farmacocinética

Veinticuatro voluntarios sanos recibieron 1,67 mg de somatropina por inyección subcutánea. Se observaron picos plasmáticos de aproximadamente 17 ng/mL aproximadamente 4 horas tras la administración del medicamento. El volumen aparente de distribución de la somatropina fue de 48 litros, el aclaramiento aparente fue de 15 L/h y se observó una vida media terminal de 2,2 horas.

Los datos de otros productos que contienen somatropina sugieren que la biodisponibilidad de somatropina administrada subcutáneamente es aproximadamente el 80 % en adultos sanos y que tanto el hígado como el riñón han demostrado ser órganos importantes para la producción de proteínas encargadas del catabolismo y eliminación del compuesto.

1.2.4. Indicaciones autorizadas de somatropina por las agencias reguladoras.

| INDICACIONES APROBADAS | |
|------------------------|------------------|
| FDA ⁷ | EMA ⁸ |
| | |

⁷ Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. GENOTROPIN® (somatropin) for injection, for subcutaneous use. Ref ID 4026715, [Internet]. [actualizado dic 2016, citado 22 abr 2022]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/>

⁸ Europe Medicine Agency (EMA). Omnitrope polvo y disolvente para solución inyectable. EPAR - Product Information. [Internet]. [actualizado oct 2021, citado 22 abr 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omnitrope>

| | |
|--|--|
| <p><u>Pacientes pediátricos:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Tratamiento del retraso del crecimiento debido a una secreción inadecuada de hormona de crecimiento endógena.• Tratamiento del retraso del crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi.• Tratamiento del retraso del crecimiento asociado con el síndrome de Turner.• Tratamiento de la falta de crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) que no manifiestan recuperación del crecimiento a los 2 años.• Tratamiento de la estatura baja idiopática (ISS), también llamada estatura baja sin deficiencia de la hormona del crecimiento. <p>Tratamiento de adultos con GHD de inicio en la edad adulta o en la niñez.</p> | <p><u>Lactantes, niños y adolescentes:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Trastorno del crecimiento debido a la deficiencia de la hormona del crecimiento.• Trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner.• Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica• Trastorno del crecimiento en los niños y los adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de -2 desviaciones estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento a los 4 años de edad o más.• Mejoría del crecimiento y composición corporal en síndrome de Prader-Willi. <p>Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona del crecimiento.</p> |
|--|--|

En Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó 8 registros sanitarios vigentes de Hormona de crecimiento 10 UI o más Inyectable para las siguientes indicaciones⁹:

- Tratamiento prolongado de niños con fallas en el crecimiento debido a la deficiencia de la HC de la pituitaria (enanismo), incluyendo la deficiencia causada por irradiación craneal.
- Tratamiento por fallas de crecimiento en adultos causado por la GHD cuando se inicia en edad adulta o infancia.
- Tratamiento prolongado de pacientes pediátricos que presentan fallas en el crecimiento debido al Síndrome de Prader-William.
- Tratamiento de caquexia asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o pérdida de peso asociada al SIDA.

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME)

Hormona de crecimiento (somatropina) no se encuentra incluida en la 8va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS.¹⁰

1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Hormona de crecimiento (somatropina) no se encuentra incluida en el PNUME para el tratamiento de pacientes pediátricos con baja talla debido a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento, ni alguna otra indicación.¹¹

⁹ LABOT S.A. Somatropina (rhGH-Hormona de Crecimiento Humana Recombinante) 10UI Polvo para solución inyectable. Ficha técnica.

¹⁰ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines for Children – 8th List. 2021. [Internet]. [Fecha de consulta: Abr 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.03>

¹¹ Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2018. Fecha de acceso Abr 2022



2. PREGUNTA CLINICA

¿En pacientes pediátricos (0-18 años) con baja talla debido a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento, el uso de hormona de crecimiento en comparación con placebo, es más eficaz y seguro?

| Formulación PICO | |
|----------------------------|---|
| Población | Paciente pediátrico (0-18 años) con baja talla debido a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento |
| Intervención | Hormona de crecimiento 0,025 – 0,035 mg/kg SC diaria (equivalente a 0,075 – 0,105 UI/kg) |
| Comparador | Placebo |
| Outcome (Desenlace) | Incremento de IGF-1 Incremento de la velocidad de crecimiento Eventos adversos Calidad de vida |

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. 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 Haynes¹² y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- 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 ni del 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, Uppsala Monitoring.

¹²Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.



La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1.

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

- DynaMed
 - o Growth Hormone Deficiency in Children
- UpToDate.
 - o Treatment of growth hormone deficiency in children

Guías de práctica clínica

Se encontró 01 guía de práctica clínica:

- 2016 PES 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

Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

Se encontró 2 revisiones sistemáticas y metaanálisis

Estudios comparativos de eficacia y seguridad

No se encontraron ensayos clínicos que respondan a la pregunta clínica

Estudios observacionales de seguridad

1 estudio observacional

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 SUMARIOS

DYNAMED¹³

La hormona de crecimiento humana recombinante es el tratamiento de primera línea para la GHD en niños. (Recomendación basada de la Sociedad Endocrina Pediátrica [PES]).

¹³ DynaMed. Growth Hormone Deficiency in Children Record No. T908510. [actualizado 30 nov 2018, citado el 22 abr 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN- T908510>



- PES recomienda el uso de la hormona del crecimiento (GH) para normalizar la estatura adulta y evitar la extrema estatura en niños y adolescentes con GHD (Recomendación fuerte).
- La terapia con GH debe iniciar tan pronto como sea posible después del diagnóstico.
- En niños con GHD adquirida debido a los efectos de una neoplasia maligna primaria que completaron la terapia del tumor y no tienen evidencia de tumor en curso, es razonable un período de espera de 12 meses antes de comenzar la terapia con GH para establecer una "terapia exitosa" de la lesión primaria, pero la duración puede ser individualizada.
- Se recomienda el asesoramiento previo al tratamiento de posibles receptores de GH:
 - Proporcionar orientación anticipada sobre los posibles efectos adversos (incidencia <3%), incluida la hipertensión intracraneal, el deslizamiento de la epífisis femoral capital, progresión de la escoliosis, disminución de la sensibilidad a la insulina en niños y riesgo de malignidad en condiciones subyacentes que predisponen al desarrollo de malignidades.
 - Informar a los pacientes sobre la incertidumbre con respecto a la seguridad a largo plazo de la terapia con GH (efectos adversos en la edad adulta)
- Se recomienda utilizar dosis inicial de GH de 0,16-0,24 mg/kg/semana (0,022-0,035 mg/kg/día), con individualización de la posología posterior (Recomendación fuerte).
 - Se puede considerar ajustes de dosis basados según los niveles IGF-1 (recomendación condicional).
 - Suspender el tratamiento con GH a dosis pediátricas una vez que la velocidad de crecimiento sea < 2-2,5 cm/año (Recomendación fuerte).
- Para la monitorización del tratamiento con GH, se sugiere controlar el crecimiento y los niveles de IGF-1.
- Evaluar otras deficiencias hormonales en niños en riesgo, así como efectos adversos de la terapia con GH.
- Se sugiere ofrecer atención de transición, que puede incluir la reevaluación del eje somatotrópico para determinar la necesidad de continuar la terapia con GH hasta la edad adulta.

Uptodate¹⁴

- Para niños diagnosticados con GHD cuyas epífisis están abiertas, se recomienda tratar con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) en lugar de ningún tratamiento (Grado 1B, recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).
 - El rango dosis iniciales de rhGH está entre 20 y 35 mcg/kg/día, administrados por vía subcutánea una vez al día (0,16 a 0,24 mg/kg/semana), con el extremo inferior del rango utilizado para pacientes con GHD severa por su mejor respuesta.
 - El tratamiento debe iniciarse a la edad más temprana posible para lograr la mayor respuesta de crecimiento.

¹⁴ UpToDate. Treatment of growth hormone deficiency in children. [actualizado 9 sep 21. Citado el 20 de abr 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>



- Para el monitoreo y ajuste de dosis, se sugiere medir el IGF-1 aproximadamente 4 semanas después de comenzar el tratamiento con rhGH o hacer un ajuste de dosis, y disminuir la dosis de rhGH si el nivel está por encima del rango normal (Grado 2C, recomendación débil, evidencia de baja calidad).
 - También es una práctica razonable usar los resultados de IGF-1 para "afinar" las dosis de rhGH. Esto se basa en evidencia limitada que sugiere que la dosificación basada en IGF-1 puede aumentar la velocidad de altura a corto plazo y, a veces, ahorra dosis.
 - La velocidad de altura se controla a intervalos de tres a seis meses; el objetivo del tratamiento es alcanzar el percentil 75 de la velocidad de altura para la edad durante la recuperación del crecimiento.
 - También se sugiere controlar los niveles de IGF-1 cada 6 a 12 meses.
- La respuesta del crecimiento a la rhGH es muy variable. Los predictores de una mayor respuesta de altura al tratamiento con rhGH incluyen una edad más joven y una mayor desviación de la altura real respecto de la altura deseada (potencial genético) al comienzo de la terapia.
- Se recomienda continuar la terapia con rhGH al menos hasta que el crecimiento lineal esté casi completo (velocidad de crecimiento inferior a 2 a 2,5 cm/año) (Grado 1B).
 - Los pacientes deben volver a someterse a pruebas de GHD para determinar si el tratamiento debe continuar hasta la edad adulta.
 - La mayoría de los individuos diagnosticados con GHD aislada en la infancia tienen una secreción normal de GH durante la edad adulta, debido a los efectos estimulantes de las hormonas esteroides gonadales sobre la secreción de GH.
 - Por el contrario, los niños con formas genéticas y orgánicas de GHD, deficiencias múltiples de hormonas hipofisarias y/o anomalías estructurales de la región hipotálamo-pituitaria rara vez alcanzan niveles suficientes de GH.
- El tratamiento de niños con rhGH generalmente ha sido seguro.
 - Entre los niños tratados con rhGH, la molestia más común son los dolores de cabeza.
 - Parece haber un riesgo ligeramente mayor de desarrollar hipertensión intracraneal idiopática, aumento de la presión intraocular, deslizamiento de la epífisis femoral superior y empeoramiento de la escoliosis existente.
 - Otros efectos adversos raros son pancreatitis, ginecomastia transitoria, aumento del crecimiento y pigmentación de los nevos, sin degeneración maligna.
 - El desarrollo de resistencia a la insulina y trastornos de intolerancia a la glucosa puede ocurrir en niños con condiciones predisponentes, como síndrome de Prader-Willi), pero la importancia clínica general parece ser baja.
 - Entre los efectos adversos a largo plazo se ha planteado el riesgo de cáncer y mortalidad, basado principalmente en las observaciones de que los niveles más altos de IGF-1 en individuos normales se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama o de próstata.

4.2 Guías de Práctica Clínica



Recomendaciones de American Pediatric Endocrine Society (PES) sobre el tratamiento con hormona de crecimiento en niños¹⁵

Esta publicación corresponde a una actualización de la GPC del 2003 llevada a cabo en representación de la PES, con el objetivo de brindar recomendaciones para el manejo clínico de niños y adolescentes con retraso del crecimiento debido a GHD, baja estatura idiopática (ISS) o deficiencia primaria de IGF-I (PIGFD) mediante los lineamientos del sistema GRADE.

- Se recomienda el uso de GH para normalizar la estatura adulta y evitar la extrema estatura en niños y adolescentes con GHD. (Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta)
- Se recomienda el uso de dosis de GH basadas en el peso o en el área de superficie corporal (SC) en niños con GHD. (Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad)
- Se recomienda una dosis inicial de GH de 0,16-0,24 mg/kg/semana (22-35 µg/kg/día) con la individualización de las dosis posteriores. (Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)
- Se sugiere la medición de los niveles séricos de IGF-I como una herramienta para controlar la adherencia y la producción de IGF-I en respuesta a los cambios de dosis de GH. Sugerimos que se reduzca la dosis de GH si los niveles séricos de IGF-I aumentan por encima del rango normal definido por el laboratorio para la edad o etapa puberal del paciente. (Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad)
- Durante la pubertad, no se recomienda el aumento rutinario de la dosis de GH a 0,7 mg/kg/semana en todos los niños con GHD. (Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)
- Se recomienda que el tratamiento con GH a dosis pediátricas no continúe más allá de alcanzar una velocidad de crecimiento por debajo de 2-2,5 cm/año. La decisión de interrumpir la dosificación pediátrica antes de alcanzar esta velocidad de crecimiento debe individualizarse. (Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)
- Se recomienda que los posibles receptores del tratamiento con GH reciban orientación anticipada sobre los posibles efectos adversos como la hipertensión intracraneal, el deslizamiento de la epífisis femoral capital (SCFE) y la progresión de la escoliosis. (Declaración de buenas prácticas sin calificar)
- Se recomienda la reevaluación de los ejes suprarrenal y tiroideo después del inicio de la terapia con GH en pacientes cuya causa de GHD está asociada con posibles deficiencias múltiples de hormonas hipofisarias. (Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)
- Se recomienda discutir y monitorear el metabolismo de la glucosa de los receptores de GH que tienen un mayor riesgo de diabetes debido a la resistencia a la insulina. (Declaración de buenas prácticas sin calificar)
- Se recomienda el asesoramiento a posibles receptores de tratamiento con GH sobre el riesgo de neoplasia. (Declaración de buenas prácticas sin calificar)

¹⁵ Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. 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. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):361-397. doi: 10.1159/000452150. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27884013.



- Se recomienda informar a los pacientes de riesgo sobre los datos disponibles y fomentar el seguimiento a largo plazo con su oncólogo.
- Para niños con GHD adquirido debido a los efectos de una neoplasia maligna primaria, se recomienda una toma de decisiones compartida que involucre al paciente, la familia, el oncólogo y el endocrinólogo tratante.
- Para el inicio de GH después de completar la terapia del tumor sin evidencia de tumor en curso, es razonable un período de espera estándar de 12 meses para establecer una "terapia exitosa" de la lesión primaria, pero también puede modificarse según las circunstancias individuales del paciente.
- En la rara situación en la que un niño con GHD tenga una afección acompañante con un mayor riesgo intrínseco de malignidad (neurofibromatosis-1, Sd. de Down, Sd. de Bloom, anemia de Fanconi, Sd. de Noonan y anemia de Diamond-Blackfan), se recomienda brindar asesoramiento sobre la falta de evidencia sobre el efecto de la GH en el riesgo de malignidad en estos grupos.
- Para los niños que se considera que no están en riesgo, recomendamos que el asesoramiento incluya información sobre los riesgos desconocidos a largo plazo (es decir, posteriores al tratamiento) de neoplasia que aún se están estudiando.
- Se sugiere que se ofrezca tratamiento con GH a personas con GHD persistente en el período de transición (tiempo desde la pubertad tardía hasta el establecimiento de la composición muscular y ósea del adulto, y abarca el logro de la estatura adulta). Hay evidencia de beneficio; sin embargo, los detalles de la población de pacientes que se benefician, el momento óptimo para reiniciar el tratamiento y la dosis óptima no están claros. (Recomendación condicional, evidencia de baja calidad)

4.3 Evaluación de tecnologías sanitarias

Comité de transparencia de la Haute Autorité de Santé de Francia (HAS)¹⁶

En 2013, el Comité de transparencia de la HAS reevaluó la indicación de somatropina en el tratamiento de niños con GHD, entre otras indicaciones adicionales. Esta evaluación tuvo como evidencia los resultados de estudios de cohorte que confirmaron la ganancia de altura en la edad adulta para aquellos niños con GHD que habían sido tratados durante un tiempo prolongado (2-14 años).

Los nuevos efectos adversos en los estudios epidemiológicos de seguimiento a nivel francés y europeo realizados como errores de dosificación y aumento del riesgo de segunda neoplasia) no modifican el perfil de seguridad de la somatropina. En un estudio epidemiológico francés (SAGhE), se observó un aumento de la razón de mortalidad estandarizada (SdMR = 1,33, IC95% 1.08 – 1.64) en adultos que habían sido tratados con rh-GH durante la infancia. La mayoría de estos pacientes tenían deficiencia de GH. Este hallazgo no se confirmó en los resultados preliminares del estudio europeo SAGhE.

El Comité de Transparencia recalco que el beneficio clínico de somatropina (Genotonorm) sigue siendo sustancial en niños con GHD.

¹⁶ HAS. Commission de la Transparence GENOTONORM -CT-7155. Publicado 02 abr 2013. [citado 24 abr 2022]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1334814/en/genotonorm-genotonorm-miniquick



El Comité emitió el dictamen favorable para el mantenimiento de la inclusión de somatropina (Genotonorm) tanto en la lista de medicamentos aprobados de uso hospitalario y diversos servicios públicos como en la lista de medicamentos reembolsables por el Seguro Nacional de Salud, usado en el tratamiento de niños con retraso en el crecimiento por GHD con una tasa de reembolso del 100%.

Guía de evaluación de tecnología de National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹⁷

En 2010, la NICE publicó la Guía de evaluación de tecnología “*Hormona del crecimiento humano (somatropina) para el tratamiento del retraso del crecimiento en niños*”, en la cual se realizó las siguientes orientaciones:

- Se recomienda el uso de somatropina (hormona de crecimiento humana recombinante) como una opción de tratamiento para niños con retraso del crecimiento asociado, entre otras condiciones, a la deficiencia de la hormona del crecimiento.
- El tratamiento con somatropina siempre debe ser iniciado y supervisado por un pediatra con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la hormona del crecimiento en niños. La elección del producto debe ser de forma individual después de una discusión informada entre el médico responsable y el paciente y/o su cuidador sobre las ventajas y desventajas de los productos disponibles, teniendo en cuenta la necesidad terapéutica y la probabilidad de adherencia al tratamiento.
- El tratamiento con somatropina debe suspenderse si se presenta alguna de las siguientes situaciones:
 - la velocidad de crecimiento aumenta menos del 50% desde el inicio en el primer año de tratamiento.
 - Se acerca o alcanza la altura final y la velocidad de crecimiento es inferior a 2 cm crecimiento total en 1 año.
 - Hay problemas insuperables con la adherencia.

Estas recomendaciones se basaron de 3 revisiones sistemáticas que evaluaron la efectividad clínica del uso de somatropina en niños con retraso en el crecimiento asociado a GHD, entre otras condiciones. Sin embargo, el comité evaluador señaló las limitaciones de la evidencia presentada, ya que los estudios eran pequeños, de corta duración y no informaron datos sobre la calidad de vida relacionada con la salud. Cabe mencionar que el Grupo de evaluación había identificado solo un ECA, sin cegamiento, que comparaba el tratamiento con somatropina con ningún tratamiento en niños con deficiencia de hormona del crecimiento, siendo un estudio de baja calidad metodológica.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD - INS¹⁸

En nuestro país, en el año 2019, el INS realizó una ETS con el objetivo de describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la hormona de crecimiento humana recombinante para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento.

¹⁷ Technology appraisal guidance [TA188]. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. [publicado 26 May 2010, citado 22 abr 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188>

¹⁸ Instituto Nacional de Salud (Perú). Hormona de crecimiento humana recombinante para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 04-2019. [publicado 2018, citado 22 abr 2022]. Disponible en: <https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologias-sanitarias>



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”

“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”

“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

Se identificaron tres revisiones sistemáticas, una guía de práctica clínica (PES) y una evaluación de tecnología sanitaria (NICE), que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina.

Una revisión sistemática publicada en el 2011 aportó información sobre los desenlaces de eficacia. Los desenlaces de seguridad fueron respondidos por dos revisiones sistemáticas publicadas en el 2014 y 2018. Todas las revisiones sistemáticas incluyeron estudios en poblaciones con baja estatura tratados con hormona de crecimiento, sin distinguir el origen de esta deficiencia. Así mismo, cabe mencionar que esta ETS realizó la evaluación de calidad de las fuentes de evidencia empleadas, encontrando que 02 RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo, y la restante como nivel de confianza media según AMSTAR 2. La GPC incluida obtuvo una puntuación de 57,4% en la valoración global de la calidad metodológica y 58,9% en el dominio de rigor de elaboración según la escala AGREE 2.

Los autores concluyeron que:

- El uso de HC en niños produjo un incremento significativo de la talla durante un periodo de tratamiento de 4 a 6 años, comparado con un grupo de control. Durante la adultez, la talla en los niños tratados con HC fue aprox. 4 cm superior respecto a los niños en el grupo control.
- Se reportó un incremento significativo de la mortalidad por cualquier causa en pacientes tratados con HC. El riesgo de neoplasias no fue consistente, una revisión sistemática reportó un incremento del riesgo de neoplasias en la población general, mientras que otra no encontró diferencias significativas en niños sobrevivientes de cáncer.
- Una ETS recomienda el uso de hormona de crecimiento humana recombinante para la falla de crecimiento asociada, entre otras condiciones, a la deficiencia de hormona de crecimiento.
- La GPC de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica de los Estados Unidos recomienda el uso de la hormona de crecimiento en niños y adolescentes con la finalidad de normalizar la estatura adulta y evitar la talla baja extrema.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza baja, y la restante como nivel de confianza medio. La GPC incluida obtuvo una puntuación superior al 57,4% en la valoración global de la calidad metodológica.

MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ – MINSA¹⁹

En nuestro país, en el año 2018, el MINSA evaluó la eficacia y seguridad de somatropina en pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento.

Al realizar la búsqueda sistemática, la evidencia encontrada corresponde a 3 sumarios, 1 guía de práctica clínica (PES) que recomiendan el uso de somatropina en la indicación evaluada. También se encontró 2 ETS, que emplearon como base de su evidencia 1 revisión sistémica que incluyó un ECA que evaluó la eficacia de somatropina contra no tratamiento en niños con baja estatura asociada a GHD. La ETS de NICE recomendó el uso de somatropina para promover el crecimiento, mejorar la calidad de vida y también puede reducir el riesgo a largo plazo de enfermedad cardiovascular. Mientras que la ETS de Colombia, concluye que el desempeño global de la somatropina para el tratamiento

¹⁹ DGEMID. Informe técnico somatropina (hormona de crecimiento) inyectable. [publicado 2018, citado 22 abr 2022].. Disponible en: <http://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/81316>





de niños con GHD, muestra que la totalidad de los desenlaces de efectividad favorecen a la somatropina, en cuanto a su seguridad comparativa existe incertidumbre.

Tomaron como evidencia de efectividad una revisión sistemática, en la cual 1 ECA respondía a la pregunta clínica, en cuyos resultados durante 12 meses de estudio, los niños que recibieron somatropina tuvieron un aumento significativo en la velocidad de crecimiento de 2.7 cm/año en comparación con el grupo de no recibió tratamiento para la GHD. Para el caso de la evaluación de seguridad se tomó en cuenta 3 estudios prospectivos y las advertencias señaladas por la FDA, en cuanto al riesgo de neoplasia, hipertensión intracraneal, retención de líquidos, pancreatitis, deslizamiento de la epifisis femoral.

En base a la revisión de la literatura científica respecto al medicamento somatropina 10, 16, 24, 36 UI inyectable, el Equipo Técnico acordó no incluir en el PNUME para el tratamiento de 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.

5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

5.1 Revisiones Sistemáticas

Se encontró 02 revisiones sistemática que evaluaron la eficacia del tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debido a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento comparado con placebo o ningún tratamiento.

Takeda et al (2010)²⁰ realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la eficacia clínica y la rentabilidad de la hormona del crecimiento humana recombinante (rhGH) en comparación con estrategias de tratamiento sin rhGH para niños con deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD), el síndrome de Turner (TS), el síndrome de Prader-Willi (PWS), la insuficiencia renal crónica (IRC), el gen que contiene homeobox de baja estatura (SHOX-D) y niños nacidos con baja talla para la edad gestacional (SGA).

En la revisión sistemática se incluyeron 28 ensayos controlados aleatorizados (ECA) en 34 publicaciones. Se encontró solo 01 estudio para la evaluación del tratamiento con rhGH en comparación con estrategias de tratamiento sin rhGH para niños con GHD.

- Este ECA reclutó dos grupos de niños con deficiencia de GH y un grupo de niños que no tenían deficiencia de GH, para esta revisión se consideró solo un grupo de pacientes con GHD asignados al azar a rhGH (n=9) o a ningún tratamiento (n=10) durante 12 meses.
- Se utilizó una dosis de 15 U/m²/semana, y no está claro la equivalencia con la dosis autorizada, ya que no se utilizan miligramos (mg) ni unidades internacionales (UI).
- Los niños en el grupo de rhGH crecieron 2,7 cm/año más rápido que los niños no tratados y tuvieron una puntuación de desviación estándar de altura (HtSDS) estadísticamente significativamente más alta después de 1 año: $-2,3 \pm 0,45$ versus $-2,8 \pm 0,45$ ($p < 0,05$).
- Los niños en el grupo de rhGH tuvieron un aumento significativo en los niveles de IGF-1 comparado con el grupo control al año ($91,2 \pm 30,4$ vs $49,4 \pm 19$; $p < 0,05$)

²⁰ Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, 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. doi: 10.3310/hta14420. PMID: 20849734.



Las estimaciones del costo incremental por año de vida ajustado por calidad (AVAC) de rhGH en comparación con ningún tratamiento en niños con GHD fue de 23,196 libras. Se reportó el 95% de probabilidad para que el tratamiento para niños con GHD sea rentable a 30,000 libras.

Los autores concluyeron que hubo un aumento estadísticamente significativo en los valores de HtSDS para niños con GHD tratados con rhGH. Además, solo el tratamiento de GHD se consideraría rentable en un umbral de disposición a pagar de 20 000 a 30 000 libras por QALY ganado.

Cabe mencionar que esta revisión sistemática tuvo limitaciones metodológicas como la inclusión de solo un ECA para responder nuestra pregunta clínica, que a su vez al ser un estudio sin grupo placebo, sin cegamiento y un número limitado de pacientes, puede tener un impacto en el informe de resultados, a pesar de que los autores realizaron un análisis de ITT que podría evitar el sesgo de deserción.

Tamhane et al (2010)²¹ realizaron un meta-análisis con el objetivo de evaluar los efectos de la terapia con GH (GHT) en niños sobrevivientes de cáncer infantil (CCS) con GHD sobre la altura adulta, el riesgo de diabetes mellitus, los lípidos anormales, el síndrome metabólico, la calidad de vida, los tumores secundarios y la recurrencia de la enfermedad.

Se incluyeron 29 estudios observacionales, de los cuales 16 estudios con riesgo de sesgo de moderado a alto contribuyeron con datos al meta-análisis y tenían un grupo control de CCS no tratados con GHT.

- 512 pacientes recibieron una dosis promedio de GH: 0,3 a 0,9 UI/kg/semana (0,1 a 0,3 mg/kg/semana).
- En 6 estudios, el grupo de pacientes con GHT se asoció significativamente con aumento de altura [puntuación de desviación estándar 0,61; IC95% 0,08 - 1,13; I² 90%]
- La estatura adulta se correlacionó positivamente con la edad al finalizar la terapia tumoral, la estatura al comienzo de la GHT, el aumento de la puntuación de la desviación estándar de la estatura después del primer año de la GHT, la edad al momento del diagnóstico, edad en el momento de la irradiación, altura objetivo, dosis de GHT, dosis más baja de radiación y tratamiento con un agonista de GnRH.
- La altura adulta se correlacionó negativamente con radiación craneoespinal, radiación espinal, quimioterapia y la presencia de otras endocrinopatías.
- Trece estudios compararon CCS en GHT con controles normales o controles con GHD idiopática o baja estatura. GHT se asoció con mejoras en la calidad de vida.

Los autores concluyen que los CCS tratados con GHT ganan altura en comparación con los controles no tratados.

Cabe precisar que la calidad de la evidencia fue baja debido a la naturaleza observacional de la evidencia, el riesgo moderado de sesgo y la imprecisión (pequeño número de eventos).

5.2 Ensayos Clínicos Controlados

²¹ Tamhane S, Sfeir JG, Kittah NEN, et al Therapy in Childhood Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Aug 1;103(8):2794-2801. doi: 10.1210/je.2018-01205. PMID: 29982555.



No se encontró ensayos clínicos controlados de buena calidad metodológica que evalúen la eficacia del tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debido a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento comparado con placebo.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas

Tamhane et al (2010)²² realizaron un meta-análisis con el objetivo de evaluar los efectos de la terapia con GH (GHT) en niños sobrevivientes de cáncer infantil (CCS) con GHD sobre el riesgo de diabetes mellitus, los lípidos anormales, el síndrome metabólico, los tumores secundarios y la recurrencia de la enfermedad.

Se incluyeron 29 estudios observacionales, de los cuales 16 estudios con riesgo de sesgo de moderado a alto contribuyeron con datos al meta-análisis y tenían un grupo control de CCS no tratados con GHT.

- 512 pacientes recibieron una dosis promedio de GH: 0,3 a 0,9 UI/kg/semana (0,1 a 0,3 mg/kg/semana).
- No hubo diferencias estadísticamente significativas en la aparición de tumores secundarios con GHT [OR 1,10; IC95% 0,72 - 1,67; I²: 0%] o recurrencia del tumor (OR, 0,57; IC95 %, 0,31 - 1,02; I²: 62,1%).

Trece estudios compararon CCS en GHT con controles normales o controles con GHD idiopática o baja estatura. GHT se asoció con un riesgo mejorado o sin cambios de diabetes, perfiles de lípidos y síndrome metabólico.

Los autores concluyen que los CCS tratados con GHT pueden mejorar los perfiles de lípidos y la calidad de vida y no parece aumentar el riesgo de diabetes o el desarrollo de tumores secundarios, aunque aún se justifica una estrecha vigilancia de tales complicaciones debido a la incertidumbre en la evidencia actual.

Cabe precisar que la mayoría de los estudios que evalúan la GHT tienen una duración de seguimiento relativamente corta, lo que puede afectar la evaluación de los resultados relacionados con el riesgo de recurrencia y la incidencia de neoplasias secundarias.

6.2 Ensayos Clínicos Controlados

No se encontró ensayos clínicos controlados de buena calidad metodológica que evalúen la seguridad del tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debido a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento comparado con placebo.

6.3 Estudios observacionales

Child et al (2019)²³ realizaron el estudio GeNeSIS, estudio prospectivo, multinacional, observacional de un total de 22,311 niños con trastornos del crecimiento tratados con GH en 30 países con el objetivo de evaluar la incidencia de los resultados de seguridad.

²² Tamhane S, Sfeir JG, Kittah NEN, et al. Therapy in Childhood Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Aug 1;103(8):2794-2801. doi: 10.1210/jc.2018-01205. PMID: 29982555.

²³ Child CJ, Zimmermann AG, Chrousos GP, et al. Safety Outcomes During Pediatric GH Therapy: Final Results From the Prospective GeNeSIS Observational Program. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Feb 1;104(2):379-389. doi: 10.1210/jc.2018-01189. PMID: 30219920; PMCID: PMC6300411.



- El 63% de los pacientes eran niños con GHD, edad promedio de inicio de GH fue de 9,7 años y la edad al ingresar al estudio fue casi 1 año después, con un seguimiento medio 4,2 (~92 000 persona-año), mientras que la duración media del tratamiento fue de 4,9 años (~104 000 persona-año).
- Con un total de 16,135 episodios de eventos separados, la tasa de incidencia bruta general de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) fue de 175,3/1000 persona-año.
- 42 muertes ocurrieron en 21 106 pacientes con seguimiento (Razón de mortalidad estandarizada SMR: 0,61; IC 95% 0,44 - 0,82).
- La SMR fue elevada para los pacientes con GHD orgánica relacionada con el cáncer [5,87 (3,21 - 9,85)].
- Sobre la base de 18 casos, el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 fue elevado [Razón de incidencia estandarizada SIR: 3,77 (2,24, 5,96)], pero el 72 % tenía factores de riesgo.
- En pacientes sin antecedentes de cáncer, se observaron 14 cánceres primarios [SIR: 0,71 (0,39, 1,20)].
- Ocurrieron segundas neoplasias en 31 de 622 sobrevivientes de cáncer [5,0%; 10,7 (7,5 - 15,2) casos/1000 persona-año] y recurrencias de tumores intracraneales en 67 de 823 sobrevivientes de tumores [8,1%; 16,9 (13,3 - 21,5) casos/1000 PY persona-año]

Los autores concluyeron que los datos de GeNeSIS (Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study) respaldan el perfil de seguridad favorable del tratamiento pediátrico con GH. El riesgo general de muerte o cáncer primario no fue elevado en los niños tratados con GH, y no se produjeron accidentes cerebrovasculares hemorrágicos en pacientes sin factores de riesgo. La incidencia de DM2 fue elevada en comparación con la población general, pero la mayoría de los casos tenían factores de riesgo de diabetes.

Cabe resaltar que el tiempo de seguimiento fue relativamente corto, para poder inferir los resultados de mortalidad o incidencia de neoplasias.

6.4 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)²⁴

El CENAFyT, al 04 de mayo de 2022, tiene registrado 299 casos que reportaron 432 tipos de reacción adversa asociada al principio activo Hormona de crecimiento (Somatropina), de los cuales en su mayoría fueron reportes de pacientes entre los 12-17 años de edad (41.5%), seguido de pacientes entre los 2-11 años de edad (37.5%). Las RAM con frecuencia mayor al 10% fueron dolor en la zona de inyección y cefalea.

| Nº | Reaction (MedDRA) | TOTAL |
|----|-------------------------------|-------|
| 1 | Exploraciones complementarias | 19 |
| 2 | Infecciones e infestaciones | 15 |

²⁴ Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. [Internet]. [Fecha de consulta: may 2022]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>



| | | |
|--------------|--|------------|
| 3 | Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | 40 |
| 4 | Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | 11 |
| 5 | Trastornos cardiacos | 2 |
| 6 | Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | 25 |
| 7 | Trastornos de la sangre y del sistema linfático | 2 |
| 8 | Trastornos del aparato reproductor y de la mama | 5 |
| 9 | Trastornos del metabolismo y de la nutrición | 13 |
| 10 | Trastornos del sistema inmunológico | 5 |
| 11 | Trastornos del sistema nervioso | 47 |
| 12 | Trastornos endocrinos | 2 |
| 13 | Trastornos gastrointestinales | 28 |
| 14 | Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | 156 |
| 15 | Trastornos hepatobiliares | 1 |
| 16 | Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | 32 |
| 17 | Trastornos oculares | 3 |
| 18 | Trastornos psiquiátricos | 11 |
| 19 | Trastornos renales y urinarios | 2 |
| 20 | Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | 9 |
| 21 | Trastornos vasculares | 4 |
| TOTAL | | 432 |

6.5 VigiAccess²⁵

La base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1988 hasta el 2022 se recuperó un total de 51,267 registros que reportaron 91,902 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento Somatropina.

| Nº | WHO-ART TERMINOLOGY | TOTAL |
|----|---|-------|
| 1 | SOC: Trastornos de la sangre y del sistema linfático | 443 |
| 2 | SOC: Trastornos cardiacos | 849 |
| 3 | SOC: Trastornos congénitos, familiares y genéticos | 359 |
| 4 | SOC: Trastornos del oído y del laberinto | 379 |
| 5 | SOC: Trastornos endocrinos | 885 |
| 6 | SOC: Trastornos oculares | 1532 |
| 7 | SOC: Trastornos gastrointestinales | 3741 |
| 8 | SOC: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | 21119 |
| 9 | SOC: Trastornos hepatobiliares | 265 |
| 10 | SOC: Trastornos del sistema inmunológico | 697 |
| 11 | SOC: Infecciones e infestaciones | 3568 |
| 12 | SOC: Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | 15453 |
| 13 | SCO: Investigaciones | 5186 |

²⁵ WHO. Uppsala Monitoring Centre. Somatropin. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 11 abr 2022]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



| | | |
|--------------|---|--------------|
| 14 | SOC: Trastornos del metabolismo y de la nutrición | 2572 |
| 15 | SOC: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | 5782 |
| 16 | SOC: Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos) | 2826 |
| 17 | SOC: Trastornos del sistema nervioso | 8104 |
| 18 | SOC: Embarazo, puerperio y condiciones perinatales | 66 |
| 19 | SOC: Problemas relativos a productos | 5848 |
| 20 | SOC: Trastornos psiquiátricos | 3661 |
| 21 | SOC: Trastornos renales y urinarios | 895 |
| 22 | SOC: Trastornos del aparato reproductor y de la mama | 643 |
| 23 | SOC: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | 2045 |
| 24 | SOC: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | 2959 |
| 25 | SOC: Circunstancias sociales | 194 |
| 26 | SOC: Procedimientos médicos y quirúrgicos | 832 |
| 27 | SOC: Trastornos vasculares | 999 |
| TOTAL | | 91902 |

6.6 LEXICOMP²⁶

Las siguientes reacciones adversas a medicamentos e incidencias se derivan de la etiqueta del producto, a menos que se especifique lo contrario.

- >10%:
 - Cardiovascular: edema periférico (≤ 69 %), edema facial (≤ 50 %), edema (adultos: ≤ 41 %; niños: ≤ 3 %), edema de las extremidades inferiores (adultos: ≤ 15 %)
 - Sistema nervioso central: Dolor (≤ 19 %), hipoestesia (≤ 15 %), cefalea (adultos: ≤ 18 %; niños: ≤ 7 %), parestesia (≤ 13 %)
 - Endocrino y metabólico: Hipotiroidismo (niños: ≤ 16 %; adultos: ≤ 5 %), hemoglobina glicosilada elevada (niños: ≤ 14 %), eosinofilia (niños: ≤ 12 %)
 - Gastrointestinales: náuseas (≤ 13 %), flatulencia (≤ 25 %), dolor abdominal (≤ 25 %), vómitos (≤ 19 %)
 - Inmunológicos: desarrollo de anticuerpos (niños: ≤ 24 %; capacidad de unión $\geq 0,02$ mg/ml: 2 %; capacidad de unión > 2 mg/ml: < 1 %)
 - Infección: Infección (adultos: ≤ 13 %)
 - Local: dolor en el lugar de la inyección (≤ 31 %), reacción en el lugar de la inyección (≤ 19 %)
 - Neuromuscular y esquelético: artralgia (≤ 44 %), artropatía (adultos: ≤ 27 %; niños: 11 %), mialgia (≤ 30 %), escoliosis (niños: ≤ 19 %; exacerbación o nueva), dolor en las extremidades (4 % al 19 %), hinchazón de las extremidades (18 %), ostealgia (adultos: ≤ 11 %)
 - Ótico: Otitis media (niños: ≤ 16 %)
 - Respiratorio: infección del tracto respiratorio superior (≤ 16 %)

²⁶ Lexicomp. Somatropin: Drug information. Topic 9571 Version 442.0 [Internet]. [citado 12 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>



- 1% a 10%:
 - Cardiovascular: Dolor torácico (adultos: $\leq 5\%$), hipertensión ($\leq 8\%$)
 - Sistema nervioso central: Fatiga (6 % a 9 %), dolor en los pezones ($\leq 6\%$), depresión (adultos: $\leq 5\%$), insomnio (adultos: $\leq 5\%$), síndrome del túnel carpiano (1 % a $< 5\%$), apnea del sueño (adultos)
 - Dermatológicos: Diaforesis ($\leq 8\%$), nevus melanocítico ($\leq 2\%$)
 - Endocrino y metabólico: intolerancia a la glucosa/prediabetes (10%), hiperglucemia (1% a 9%), hiperlipidemia (niños: $\leq 8\%$), ginecomastia ($\leq 6\%$), edema dependiente (adultos: $\leq 5\%$), diabetes mellitus ($\leq 5\%$; incluye exacerbación y nueva aparición), hipertrigliceridemia ($\leq 5\%$), retención de líquidos (3 % a 5 %)
 - Genitourinario: hipertrofia mamaria ($\leq 6\%$), neoplasia mamaria ($\leq 6\%$), hinchazón mamaria ($\leq 6\%$), sensibilidad mamaria ($\leq 6\%$), mastalgia ($\leq 6\%$), infección del tracto urinario (niños: $\leq 3\%$)
 - Hematológico y oncológico: Hematoma (niños: $\leq 9\%$)
 - Infección: Gripe (niños: $\leq 3\%$)
 - neuromuscular y esquelético: Rigidez (adultos: $\leq 8\%$; incluye extremidades y musculoesquelético), rigidez articular (4 % a 8 %), hinchazón articular (5 % a 6 %), dolor en las extremidades inferiores (niños: $\leq 5\%$), artralgia de cadera (niños: $\leq 3\%$), amigdalitis (niños: $\leq 3\%$), crecimiento óseo anormal (niños: $\leq 2\%$; incluido el crecimiento desproporcionado de la mandíbula inferior)
 - Oftálmica: edema periorbitario (1% a $< 5\%$)
 - Ótico: Otitis (niños: $\leq 3\%$)
 - Respiratorio: Bronquitis (9%), síntomas gripales ($\leq 8\%$), sinusitis (niños: $\leq 3\%$), disnea (adultos)

- Frecuencia no definida:
 - Sistema nervioso central: Comportamiento agresivo (niños), convulsiones (niños)
 - Dermatológicos: Alopecia (niños), exacerbación de la psoriasis (niños), erupción en el lugar de la inyección (niños)
 - Endocrino y metabólico: trastorno del volumen de líquidos (niños), glucosuria (adultos), hipoglucemia (niños)
 - Gastrointestinales: Gastroenteritis (niños)
 - Genitourinario: Hematuria (niños)
 - Hematológico y oncológico: Meningioma (niños)
 - Local: sangrado en el lugar de la inyección (niños), sensación de ardor en el lugar de la inyección (niños), eritema en el lugar de la inyección (niños), fibrosis en el lugar de la inyección (niños), inflamación en el lugar de la inyección (niños), nódulo en el lugar de la inyección (niños), entumecimiento en el lugar de la inyección (niños), hiperpigmentación local de la piel (niños; lugar de la inyección), hinchazón en el lugar de la inyección (niños)
 - Neuromuscular y esquelético: Astenia (adultos), lipoatrofia (niños), enfermedad musculoesquelética (malestar)
 - Respiratorio: faringitis (niños)





- Poscomercialización:
 - Anafilaxia, angioedema, artritis, necrosis avascular de la cabeza femoral (enfermedad de Legg-Calve-Perthes), neoplasia benigna (niños; nueva o recurrente), fractura ósea, neoplasia cerebral, enfermedad cardíaca, neoplasia del SNC (niños), disminución de T4, coma diabético, cetoacidosis diabética, retinopatía diabética, reacción de hipersensibilidad, enfermedad (crítica aguda), aumento de la fosfatasa alcalina sérica, hipertensión intracraneal (incluye hipertensión intracraneal benigna en niños), leucemia, neoplasia maligna (incluye nuevo o recurrente), compresión nerviosa, pancreatitis, papiledema, pubertad precoz, deslizamiento de la epífisis femoral superior, alteración visual

7. DATOS DE CONSUMO

El consumo de Somatropina Inyectable ha sido reportado por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud durante el año 2021:

| PRODUCTO FARMACEUTICO | UNIDAD DE MANEJO | Año 2021 |
|-----------------------------------|------------------|---------------------------|
| | | UNIDADES CONSUMIDAS MINSA |
| SOMATROPINA 16 UI INYECTABLE 1 ML | Inyectable | 83 |
| SOMATROPINA 18 UI INYECTABLE 1 ML | Inyectable | 216 |
| SOMATROPINA 24 UI INYECTABLE 1 ML | Inyectable | 39 |
| SOMATROPINA 36 UI INYECTABLE 1 ML | Inyectable | 2 009 |

El consumo de Somatropina Inyectable (Hormona de crecimiento 10 UI) reportado por los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud durante el año 2021 fue de 71,281 unidades.

La disponibilidad de Somatropina Inyectable reportada por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud a través de SISMED²⁷, actualizada al 30 de marzo de 2022, reporta que no hay disponibilidad de este producto farmacéutico en ningún establecimiento farmacéutico público del MINSa.

²⁷ MINSa. SISMED. Somatropina. En: Disponibilidad de productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de actualización: 3 may 2022; Fecha de consulta: 3 may 2022]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/





| MREG | DIRESA / GERESA / DIRIS | COD. IPRESS | IPRESS | COD. PRODUCTO | PRODUCTOS FARMACÉUTICO / DISPOSITIVO MÉDICO / PRODUCTO SANITARIO | TIPO SUJA | STOCK | OPMA | MSD | PRECIO MES ANTERIOR | INDICADOR | UCT FEB |
|------|-------------------------|-------------|---|---------------|--|-----------|-------|--------|------|---------------------|-------------|---------|
| LIMA | LIMA CENTRO | 06215 | INST. NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOME | 05924 | SOMATROPINA 16 UI 1 mL INYECTABLE | S | 0 | 16,00 | 0,00 | S/ 416,64 | Sin_Consumo | 03/05/2 |
| LIMA | LIMA CENTRO | 06216 | INST. NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO | 05928 | SOMATROPINA 36 UI 1 mL INYECTABLE | S | 49 | 105,92 | 0,46 | S/ 371,25 | Substock | 31/03/2 |
| LIMA | LIMA CENTRO | 16918 | INST. NACIONAL DE SALUD NIÑO SAN BORJA | 05928 | SOMATROPINA 36 UI 1 mL INYECTABLE | S | 40 | 29,89 | 1,34 | S/ 371,25 | Substock | 02/05/2 |
| LIMA | LIMA CENTRO | 06215 | INST. NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOME | 38267 | SOMATROPINA 36 UI 1.5 mL INYECTABLE | S | 58 | 24,58 | 2,36 | S/ 406,80 | Normostock | 03/05/2 |
| LIMA | LIMA CENTRO | 16918 | INST. NACIONAL DE SALUD NIÑO SAN BORJA | 38267 | SOMATROPINA 36 UI 1.5 mL INYECTABLE | S | 1 | 26,38 | 0,04 | S/ 390,88 | Substock | 02/05/2 |
| SUR | CUSCO | 02089 | HOSP. DE APOYO DEPARTAMENTAL CUSCO | 38267 | SOMATROPINA 36 UI 1.5 mL INYECTABLE | S | 11 | 9,67 | 1,14 | S/ 441,62 | Substock | 31/03/2 |
| LIMA | LIMA CENTRO | 06215 | INST. NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOME | 42927 | SOMATROPINA 18 UI 1.03 ML INYECTABLE | S | 92 | 22,75 | 4,04 | S/ 247,50 | Normostock | 03/05/2 |

8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los costos comparados entre hormona de crecimiento, reportados por los establecimientos del Ministerio de Salud y del Seguro Social de Salud a DIGEMID.

Reporte de Precio de Medicamento

| Producto Farmacéutico | Unidad de manejo | Precio promedio por unidad (MINSA) | Precio promedio por unidad (ESSALUD) |
|--|------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Hormona de crecimiento 10UI Inyectable | Inyectable | No reporta | S/. 49.80 |

No se reporta precios de Hormona de crecimiento 10 UI Inyectable, en el Observatorio Peruano de Precios.

Costo tratamiento por paciente

| Medicamento | Dosis tituable | Costo unitario (ESSALUD) | Cantidad por mes | Costo tratamiento/ mes/paciente |
|--|--|--------------------------|------------------|---------------------------------|
| Hormona de crecimiento 10 UI Inyectable (3.3 mg) | 0,16-0,24 mg/kg/semana 4.8 mg/30 Kg/semana 7.2 mg/30 Kg/semana | S/. 49.80 | 6 amp 10 amp | S/. 298.80 S/. 498.00 |

*Estabilidad del producto reconstituido con agua bacteriostática: 14 días en refrigeración



9. RESUMEN

- La deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD, por sus siglas en inglés) es uno de los trastornos endocrinos primarios con efectos sobre el crecimiento poco frecuentes, pero es importante identificar porque se puede tratar. La GHD puede ser causada por una variedad de mutaciones genéticas o por procesos que afectan la función hipotalámica-pituitaria (tumores intracraneales, irradiación craneal y traumatismo craneoencefálico), pudiendo estar aislada o en asociación con deficiencias de otras hormonas hipofisarias. La incidencia de GHD congénita es de 1 en 3,500 a 10,000 nacidos vivos, considerándose como una enfermedad rara, estando establecido como tratamiento el uso de hormona de crecimiento (somatropina); por lo que podría revisarse el uso de este medicamento en una Lista especializada.
- La hormona de crecimiento (Somatropina) produce generalmente un crecimiento proporcional del sistema óseo en humanos. Se ha demostrado que se produce un crecimiento lineal en niños con deficiencia confirmada de pit-hGH después de una administración exógena de somatropina; además de un aumento considerable en estatura procedente de la acción ejercida sobre las placas epifisarias de los huesos largos. En los niños que no poseen cantidades adecuadas de pit-hGH, somatropina provoca una proporción de crecimiento mayor y un aumento de las concentraciones de IGF-1 similares a las observadas después de un tratamiento con pit-hGH. La biodisponibilidad de somatropina administrada subcutánea es aproximadamente el 80% en adultos sanos y que tanto el hígado como el riñón han demostrado ser órganos importantes para la producción de proteínas encargadas del catabolismo y eliminación del compuesto.
- La hormona de crecimiento (Somatropina) no se encuentra incluida en la 8va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS, ni en el PNUME para el tratamiento de pacientes pediátricos con baja talla debido a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento, ni alguna otra indicación.
- En los sumarios y Guía de práctica clínica de la Sociedad Endocrina Pediátrica de los EEUU (PES), se recomienda el uso de GH para normalizar la estatura adulta y evitar la extrema estatura en niños y adolescentes con GHD.
 - Se recomienda una dosis inicial de GH de 0,16-0,24 mg/kg/semana (0,022 - 0,035 mg/kg/día; 0,066 – 0,10 UI/kg/día para la formulación disponible en nuestro país) con la individualización de las dosis posteriores.
 - Se recomienda que el tratamiento con GH a dosis pediátricas no continúe más allá de alcanzar una velocidad de crecimiento por debajo de 2-2,5 cm/año. La decisión de interrumpir la dosificación pediátrica antes de alcanzar esta velocidad de crecimiento debe individualizarse.
- Se encontró 4 evaluaciones de tecnologías sanitarias de hormona de crecimiento (somatropina) en pacientes pediátricos, de las cuales 02 ETS fueron nacionales.
 - HAS emitió el dictamen favorable para el mantenimiento de la inclusión de somatropina (Genotonorm) tanto en la lista de medicamentos aprobados de uso hospitalario y diversos servicios públicos como en la lista de medicamentos reembolsables por el Seguro Nacional de Salud, usado en el tratamiento de niños con retraso en el crecimiento por GHD con una tasa de reembolso del 100%. Esta evaluación tuvo como evidencia los resultados de



estudios de cohorte que confirmaron la ganancia de altura en la edad adulta para aquellos niños con GHD que habían sido tratados durante un tiempo prolongado (2-14 años).

- NICE recomendó el uso de somatropina (hormona de crecimiento humana recombinante) como una opción de tratamiento para niños con retraso del crecimiento asociado a GHD. El tratamiento con somatropina debe suspenderse si la velocidad de crecimiento aumenta menos del 50% desde el inicio en el primer año de tratamiento, se acerca o alcanza la altura final y la velocidad de crecimiento es inferior a 2 cm crecimiento total en 1 año o hay problemas insuperables con la adherencia. Cabe mencionar que el Grupo de evaluación había identificado solo un ECA, sin cegamiento, que comparaba el tratamiento con somatropina con ningún tratamiento en niños con deficiencia de hormona del crecimiento, siendo un estudio de baja calidad metodológica.
- INS concluyó que el uso de GH en niños produjo un incremento significativo de la talla durante un periodo de tratamiento de 4 a 6 años, además se reportó un incremento significativo de la mortalidad por cualquier causa en pacientes tratados con GH. El riesgo de neoplasias no fue consistente, una revisión sistemática reportó un incremento del riesgo de neoplasias en la población general, mientras que otra no encontró diferencias significativas en niños sobrevivientes de cáncer.
- MINSA realizó una ETS para evaluar la eficacia y seguridad de somatropina en pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento, empleando como base la revisión sistemática de la NICE, GPC PES y las advertencias señaladas por la FDA en cuanto al riesgo de neoplasia, hipertensión intracraneal, retención de líquidos, pancreatitis, deslizamiento de la epífisis femoral. Con esta evidencia acordó no incluir a somatropina en el PNUME para el tratamiento de pacientes con GHD, debido a que su uso es altamente especializado, la condición clínica es poco frecuente y las observaciones en su perfil de seguridad.
- Se encontró 02 revisiones sistemáticas que evaluaron la eficacia del tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debido a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento comparado con placebo o ningún tratamiento
 - **Takeda et al (2010)**, realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la eficacia clínica y la rentabilidad de la hormona del crecimiento humana recombinante (rhGH) en comparación con estrategias de tratamiento sin rhGH para niños con GHD y otras indicaciones. Los autores concluyeron que hubo un aumento estadísticamente significativo en los valores de HtSDS para niños con GHD tratados con rhGH. Además, solo el tratamiento de GHD se consideraría rentable en un umbral de disposición a pagar de 20,000 a 30,000 libras por QALY ganado. Cabe mencionar que esta revisión sistemática tuvo limitaciones metodológicas como la inclusión de solo un ECA para responder nuestra pregunta clínica, que a su vez al ser un estudio sin grupo placebo, sin cegamiento y un número limitado de pacientes, puede tener un impacto en el informe de resultados, a pesar de que los autores realizaron un análisis de ITT que podría evitar el sesgo de deserción.
 - **Tamhane et al (2010)** realizaron un meta-análisis con el objetivo de evaluar los efectos de la terapia con GH (GHT) en niños sobrevivientes de cáncer infantil (CCS) con GHD sobre la altura adulta, el riesgo de diabetes mellitus, los lípidos anormales, el síndrome metabólico, la calidad de vida, los tumores secundarios y la recurrencia de la enfermedad. Se incluyeron 29 estudios observacionales, de los cuales 16 estudios con riesgo de sesgo de moderado a alto contribuyeron con datos al meta-análisis y tenían un grupo control de CCS no tratados con GHT. Trece estudios compararon CCS en GHT con controles normales o controles con GHD idiopática o baja estatura. GHT se asoció con



mejoras en la calidad de vida. Los autores concluyeron que los CCS tratados con GHT ganan altura en comparación con los controles no tratados. Cabe precisar que la calidad de la evidencia fue baja debido a la naturaleza observacional de la evidencia, el riesgo moderado de sesgo y la imprecisión (pequeño número de eventos).

- No se encontró ensayos clínicos controlados de buena calidad metodológica que evalúen la eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debido a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento comparado con placebo.
- Se tomó como evidencia de seguridad el estudio GeNeSIS, estudio prospectivo, multinacional, observacional de un total de 22,311 niños con trastornos del crecimiento tratados con GH en 30 países. Los autores concluyeron que los datos de GeNeSIS (Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study) respaldan el perfil de seguridad favorable del tratamiento pediátrico con GH. El riesgo general de muerte o cáncer primario no fue elevado en los niños tratados con GH, y no se produjeron accidentes cerebrovasculares hemorrágicos en pacientes sin factores de riesgo. La incidencia de DM2 fue elevada en comparación con la población general, pero la mayoría de los casos tenían factores de riesgo de diabetes. Cabe resaltar que el tiempo de seguimiento fue relativamente corto, para poder inferir los resultados de mortalidad o incidencia de neoplasias.
- El CENAFyT, al 04 de mayo de 2022, tiene registrado 299 casos que reportaron 432 tipos de reacción adversa asociada al principio activo Hormona de crecimiento (Somatotropina), de los cuales en su mayoría fueron reportes de pacientes entre los 12-17 años de edad (41.5%), seguido de pacientes entre los 2-11 años de edad (37.5%). Las RAM con frecuencia mayor al 10% fueron dolor en la zona de inyección y cefalea.
- El consumo de Somatotropina Inyectable (Hormona de crecimiento 10 UI) reportado por los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud durante el año 2021 fue de 71,281 unidades.
- El costo de Somatotropina Inyectable (Hormona de crecimiento 10 UI) para el tratamiento de un paciente durante 1 mes asciende a S/. 298.00 soles.

10. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la solicitud presentada respecto al medicamento Somatotropina (hormona de crecimiento 10 UI o más) Inyectable para tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debido a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** este medicamento en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).



ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información.

| Base de datos | Estrategia/Término de búsqueda | Resultado respuesta pregunta clínica |
|----------------------------------|--|--------------------------------------|
| <p>MEDLINE PUBMED</p> | <p>Árbol de búsqueda Resultados</p> | <p>2 MA 1 EO</p> |
| | <p>("Human Growth Hormone"[Mesh] and deficienc*) and (therapy)</p> <p>Fecha de búsqueda: Sin restricciones Filtros: Child: birth-18 years Resultados: 115</p> <p><i>Meta-Analysis, Systematic Review: 2</i></p> <p>("Human Growth Hormone"[Mesh] and deficienc*) and (therapy) and (efficac* or safe*)</p> <p>Fecha de búsqueda: Sin restricciones Filtros: Child: birth-18 years Resultados: 65</p> <p><i>Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 0</i> <i>Observational study: 1</i></p> | |