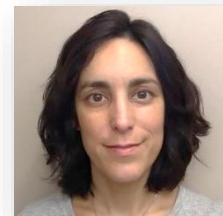


HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE HUMANA EN EL TRATAMIENTO DE BAJA TALLA POR DÉFICIT DE HC Y RCIU:

Herramientas para la auditoría de tratamiento con HCrh como ejemplo de medicamento biológico (tratamiento prolongado, alto costo y recupero por SUR)



Dra. Vanesa Patrucco

INDICE:

INTRODUCCIÓN.....4

PRIMERA SECCIÓN: ASPECTOS MÉDICO ASISTENCIALES

1- DESCRIPCIÓN DE LAS PATOLOGÍAS.....5

1.1- DEFINICIONES

1.2- DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

1.3- RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

2- CRITERIOS DE INDICACIÓN DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO.....10

2.1- BAJA TALLA POR DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

2.2- BAJA TALLA ASOCIADA A RCIU/PEG

SEGUNDA SECCIÓN: LA LABOR DEL MÉDICO AUDITOR ANTE LA SOLICITUD DE TRATAMIENTO CON HCrh

3- EVIDENCIA DISPONIBLE A LA FECHA.....12

INDICACIONES ACTUALES DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE HUMANA BASADAS EN LA EVIDENCIA

4- COBERTURA DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE HUMANA EN NUESTRO PAÍS. LEGISLACIÓN.....18

4.1- PROGRAMA NACIONAL DE ASISTENCIA AL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO. Resolución 2329/2014.....18

4.2- PMO Y APE (ACTUALMENTE SUR). Resolución 310/2004 y Resolución 500/2004.....21

4.3- RECUPERO POR SISTEMA ÚNICO DE REINTEGRO (SUR). Resolución 46/2017

5- APARTADO RESPECTO A INTERCAMBIABILIDAD DE BIOSIMILARES DE HORMONA DE CRECIMIENTO.....25

5.1- INFORME RÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA SOBRE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE PRODUCTOS BIOSIMILARES DE HORMONA DE CRECIMIENTO

5.2- POSICIÓN DE LOS ENDOCRINÓLOGOS PEDIATRAS ARGENTINOS ACERCA DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE HORMONAS DE CRECIMIENTO

6- JURISPRUDENCIA ARGENTINA RESPECTO DEL TRATAMIENTO CON HCrh Y SU COBERTURA.....28

7- CONCLUSIÓN.....32

BIBLIOGRAFÍA.....35

INTRODUCCIÓN

La Hormona de Crecimiento Recombinante Humana (HCrh o rHGH en inglés) es un medicamento biológico obtenido por técnica de ADN recombinante en cultivos de células de mamíferos o de E. Coli. Su utilización comenzó en el año 1985 en reemplazo de la hormona de crecimiento humana obtenida de hipófisis cadavéricas, debido a la aparición de casos de Enfermedad de Creutzfeldt Jakob. Como todos los medicamentos biológicos producidos mediante tecnología de ADN recombinante, la HCrh es costosa debido a que su producción es mucho más compleja que la de medicamentos químicos. Además, en muchos casos, estos medicamentos se utilizan para el tratamiento de enfermedades crónicas, como por ejemplo las reumatológicas, por lo que el costo es mayor por tratarse de tratamientos prolongados, a veces de por vida. Si bien este no es el caso de la Hormona de Crecimiento, el tratamiento es igualmente prolongado, ya que en promedio dura 5 años. Al analizar estas características desde el aspecto de la auditoría médica y la gestión de recursos, salta a la luz la importancia de que el médico auditor tenga conocimiento de la patología y conozca los criterios de indicación, de seguimiento y de suspensión ya que, en caso de autorizar por error un tratamiento en un paciente que no cumple los criterios, esto significaría un costo muy elevado por un tratamiento que probablemente no resulte muy efectivo, y caso contrario, si se demora la aprobación de un tratamiento con indicación correcta, los resultados podrían verse afectados por el inicio tardío. En nuestro país, si bien el tratamiento con HCrh para algunas de las patologías está aprobado desde hace varios años (la cobertura de tratamiento con HCrh para el déficit de hormona de crecimiento se encuentra garantizada al 100% en la resolución 2004, dentro de los medicamentos pertenecientes al sistema de recupero APE, y con cobertura por parte del estado para aquellos que cuentan con cobertura de salud exclusivamente pública desde muchos años antes, 1993), los objetivos de esta monografía son: revisar los criterios de su indicación en RCIU y Déficit de HC por resultar compleja la evaluación de pertinencia por parte de auditores médicos no especializados en crecimiento o endocrinología pediátrica; presentar una problemática común a otros productos biológicos, la intercambiabilidad, que es de incumbencia del médico auditor; y, por último, hacer uso de lo hallado en el área de la jurisprudencia como una de las bases a tener en cuenta por el médico auditor en el análisis del caso por caso. Las dificultades que se presentan a la hora de hacer una correcta evaluación de estas patologías a fin de auditar una solicitud de inicio de medicación, puede llevar a errores de auditoría tanto por aprobar medicación en pacientes que no cumplen los criterios como por denegar dicha medicación en pacientes que sí los cumplen, dando lugar a demandas legales como se verá en la jurisprudencia presentada.

PRIMERA SECCIÓN: ASPECTOS MÉDICO ASISTENCIALES

1- DESCRIPCIÓN DE LAS DOS PATOLOGÍAS

1.1- DEFINICIONES:

Definición de baja talla y sus causas

Se habla de baja talla cuando la misma se encuentra por debajo del pc 3 (percentilo 3) o $-2DE$ (Desvíos Estándar) de la media (percentilo 50, p50) para sexo, edad y etnia, como puede verse abajo graficado con un círculo negro en el gráfico de estatura 0-6 años niñas de la OMS. Dentro de las causas de baja talla podemos encontrar: la baja talla familiar, la baja talla idiopática, el retardo constitucional del crecimiento, las enfermedades sistémicas como insuficiencia renal crónica o celiacía, las causas endocrinológicas y los síndromes genéticos, como el síndrome de Turner. (Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría, 2014)

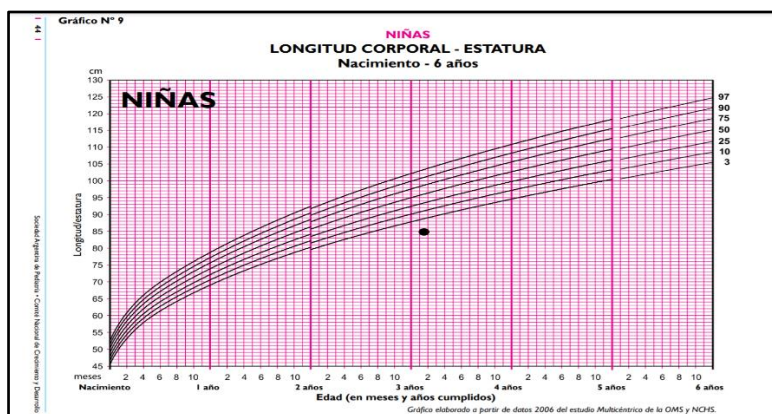


Gráfico obtenido de la "Guía para la evaluación del crecimiento físico" de la Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo . 2013

Talla objetivo genética (TOG), blanco genético o talla diana: se refiere al área de la curva de talla que corresponde al niño según la talla de sus padres biológicos.

Fórmula para el cálculo de talla objetivo genética utilizada por la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP):

$$\text{Niñas: } \frac{\text{talla de la madre} + \text{talla del padre} - 12,5 \text{ cm}}{2} =$$

$$\text{Niños: } \frac{\text{talla de la madre} + \text{talla del padre} + 12,5 \text{ cm}}{2} =$$

Rango genético: TOG +/- 9 cm

Velocidad de Crecimiento: Se calcula a partir de 2 mediciones de talla obtenidas en 2 momentos diferentes, para la medición del intervalo se utiliza la edad decimal. La velocidad de crecimiento se expresa en cm/año y se grafica en la curva de velocidad de crecimiento para sexo y edad en la edad central entre ambas mediciones. Nótese en el gráfico como la velocidad de crecimiento se encuentra entre el percentilo 3 y el 10 (el percentilo 50 está representado por la línea negra de mayor grosor).

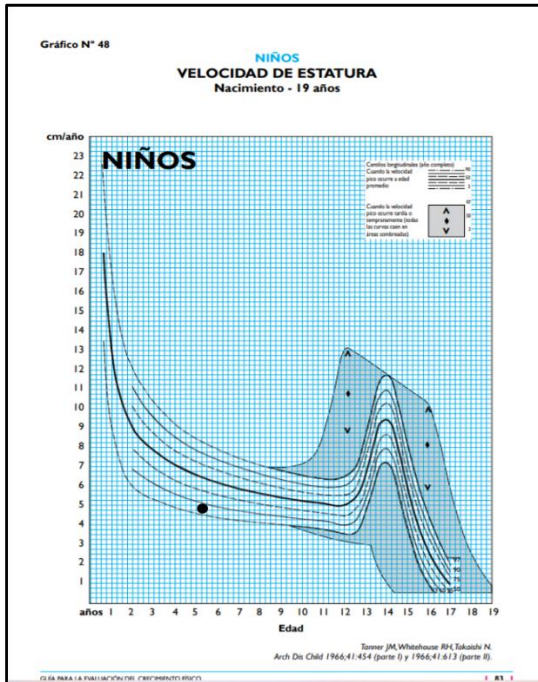


Gráfico obtenido de la "Guía para la evaluación del crecimiento físico" de la Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo . 2013

Hormona de Crecimiento (HC o GH, Growth Hormone)

Se trata de una proteína sintetizada en la adenohipófisis que actúa sobre hueso y tejido conectivo estimulando el crecimiento. Además de esta función trófica, cumple funciones metabólicas actuando en la síntesis de proteínas, lipólisis y glucogenólisis. Un factor liberador producido en el hipotálamo y un factor inhibidor, la somatostatina, actúan estimulando su liberación o frenándola respectivamente. Dentro de los desórdenes que se pueden observar se encuentran los producidos por exceso, gigantismo en pediatría y acromegalia en los adultos, y los producidos por déficit, baja talla principalmente. A mitad del siglo pasado se comenzó a extraer factor de crecimiento de hipófisis cadavéricas para tratamiento de baja talla. Posteriormente, finalizando la década del 70 y principios de los '80 se comenzó a sintetizar la Hormona de Crecimiento Recombinante Humana dando lugar a la aparición del producto biológico utilizado actualmente.

Las dosis recomendadas según la patología son:

Déficit de GH: 0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal por día o de 0,7 a 1,0 mg/m² de superficie corporal por día.

RCIU sin catch up: 0,035 mg/kg de peso corporal al día o de 1 mg/m² de superficie corporal al día.

Su esquema de administración es de 6 ó 7 días por semana, por vía subcutánea.

Biosimilares:

Se trata de las versiones genéricas de los productos biológicos originales y patentados. El proceso de evaluación y aprobación de un producto biosimilar de otro es mucho más compleja que para los medicamentos químicos, es decir los no biológicos. El principal inconveniente a considerar es el potencial inmunogénico de las proteínas que los componen, ya que una mínima diferencia podría generar un cambio importante en la seguridad del producto biosimilar.

Las marcas comerciales disponibles y las indicaciones aprobadas por ANMAT se presentan en la siguiente tabla extraída del Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria sobre efectividad y seguridad de productos Biosimilares de Hormona de Crecimiento realizada por la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. (Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria, 2016)

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

HC=Hormona de crecimiento

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con GH son la cefalea, las artralgias y la hiperglucemia leve. Raramente puede aparecer edema palpebral con o sin edema de papila asociado a hipertensión endocraneana, sólo en estos casos es necesario suspender temporariamente y reiniciar a dosis más bajas. También se ha descrito el desarrollo de leucemia en un número reducido de pacientes. Debido a ser un producto biológico constituido por proteínas con potencial inmunogenicidad, pueden desarrollarse anticuerpos contra esta proteína si bien no

se ha relacionado con disminución en la respuesta al tratamiento, es decir, disminución de la velocidad de crecimiento. (Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria, 2016)

1.2- DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

Las causas endocrinológicas de baja talla representan sólo alrededor del 5% (Pozo Román, 2015). El déficit de hormona de crecimiento es la causa endocrinológica más común de talla baja (NICE, 2016) Esta deficiencia puede ser aislada o asociarse a déficit de otras hormonas hipofisarias, en cuyo caso se habla de hipopituitarismo. Las causas pueden ser orgánicas (en sólo 20% de los déficits de GH se identifica una causa orgánica) o idiopáticas (Pozo Román, 2015). Dentro de las orgánicas se pueden mencionar: los tumores hipotálamo hipofisarios, las leucemias y linfomas, los traumatismos, la radioterapia, la histiocitosis y los defectos en la línea media. La deficiencia de GH además se puede clasificar en congénita o adquirida. La manifestación clínica más notoria es una falla en el crecimiento con velocidad de crecimiento disminuida y retraso en la edad ósea. En causas congénitas o adquiridas pero de inicio precoz se acompaña además de voz aguda, cara de muñeca, acromicria y aumento de grasa periaabdominal. La deficiencia congénita además puede constituir una urgencia por asociarse a sufrimiento fetal, hipoglucemia, convulsiones e hiperbilirrubinemia conjugada entre otras (Comité Nacional de Endocrinología de la SAP, 2014). En las presentaciones tardías, luego de descartar otras causas más frecuentes como baja talla familiar, retardo constitucional del crecimiento, otras causas endocrinológicas, enfermedades sistémicas como insuficiencia renal crónica y celiaquía, y las asociadas a síndromes genéticos, se llega al diagnóstico mediante la constatación de:

- Talla < al percentilo 3 o menor a -2 DE de la media para la edad cronológica o talla baja para los padres (<1 DS por debajo de la talla diana)
- Velocidad de crecimiento menor a pc 10 para la edad y sexo
- Edad ósea retrasada más de 1 año respecto de la cronológica: Para el cálculo de edad ósea se solicita una radiografía de mano y muñeca izquierda con foco en 3er metacarpiano y se analiza con el atlas de Greulich y Pyle (permite valorar maduración esquelética)
- Dosajes en títulos bajos de GH basal y ante estímulos (prueba de arginina/clonidina)
- Niveles bajos de IGF1 e IGFBP3 (Factor de crecimiento insulino símil y su proteína transportadora)

En todos los casos debe realizarse Resonancia de cerebro para evaluar región selar y supraselar. Los hallazgos que permiten el diagnóstico de déficit de GH idiopático son la hipoplasia hipofisaria, tallo ausente o fino. En otros casos puede permitir el diagnóstico de déficit de GH de causa

orgánica. Si el déficit de GH fue descartado por pruebas bioquímicas, la Resonancia de cerebro no tiene indicación. (Collett-Solberg *et al.*, 2019)

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es mejorar la talla final adulta, siendo posible, dependiendo de la edad a la que se inicie el mismo, alcanzar una talla dentro del rango objetivo genético.

Se debe sustituir la ausencia de hormona de crecimiento (y de otras hormonas hipofisarias en caso de hipopituitarismo). El tratamiento es con Hormona de Crecimiento Humana Recombinante, también llamada somatotrofina, por vía subcutánea en forma diaria o 6 días por semana.

La indicación y seguimiento debe ser realizado por especialista en endocrinología pediátrica o pediatra especialista en crecimiento. Previo al inicio del tratamiento deben consignarse: antropometría, IMC, edad ósea, tensión arterial, valores de laboratorio: insulina, glucemia, dosaje de IFG 1, IGFBP-3 y lípidos. Durante el tratamiento deben controlarse: velocidad de crecimiento cada 6 meses, TA, niveles de IGF-1, insulina, HbA1 y glucemia anuales, especialmente en pacientes con historia familiar de diabetes y resistencia a la insulina. El IMC suele aumentar a valores cercanos al pc 50, la TA y lípidos suelen disminuir y la insulina y glucemia en ayunas aumentar por resistencia a la insulina.

La única indicación de urgencia de GH es el recién nacido con deficiencia congénita que presenta hipoglucemia o convulsiones. En el resto de los casos el tratamiento con GH debe evaluarse en forma conjunta con los padres y el niño y tener en cuenta de qué manera la baja talla afecta la salud biopsicosocial del niño. (Comité Nacional de Endocrinología de la SAP, 2014)

1.3- RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Como se puede leer en el consenso sobre RCIU del Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría (2017), se habla de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) cuando se está frente a un recién nacido con una longitud corporal o un peso de nacimiento igual o menor a -2 DE de la media correspondiente a su edad gestacional y sexo. En todas las guías y consensos consultados, así como en el de la Sociedad Argentina de Pediatría, los términos RCIU y pequeño para la edad gestacional (PEG: PN menor a 2500 g) son similares y se utilizan con el mismo fin, debido a que no es fácil conocer el patrón de crecimiento prenatal, además muchas veces no se cuenta con la información sobre la edad gestacional o la talla al nacimiento. La principal causa de RCIU es una alteración en el pasaje placentario de nutrientes

por hipoaporte calórico materno (causa importante en países en desarrollo), trastornos en el flujo sanguíneo uteroplacentario o función de la placenta.

El citado consenso explica que luego del nacimiento, en el 87% de los niños con diagnóstico al nacimiento de RCIU/PEG se produce un crecimiento compensador (catch up) en los primeros 2 años de vida, especialmente en los primeros 12 meses. Si bien del 13% restante, en muchos se puede observar un crecimiento compensador en los siguientes años, 7 % del total de los niños con RCIU quedan con una talla final adulta por debajo de -2 DE.

No se trata sólo de la ausencia de este crecimiento compensador en los primeros 2 años de vida, los niños con RCIU/PEG tienen un riesgo aumentado de presentar el comienzo de la pubertad a edades más tempranas, iniciándolo con tallas iniciales más bajas y alcanzando tallas finales más bajas consecuentemente, debido a picos de velocidad de crecimiento más tempranos y de menor amplitud, fusión precoz de las epífisis, y menarca más temprana en las niñas, además éstas tienen mayor probabilidad de presentar pubarca precoz y consecuente inicio temprano de la pubertad debido a excesiva ganancia de peso postnatal e insulinoresistencia resultante. (Clayton *et al.* 2007, Comité Nacional de Endocrinología de la SAP 2017)

Justificación del tratamiento de la talla baja asociada a RCIU/PEG con HCrh

Si bien no es claro el motivo por el cual estos niños no realizan un crecimiento compensador en la niñez, se puede observar concentraciones séricas bajas de GH o respuestas a estímulos bajas. (Clayton *et al.* 2007, Comité Nacional de Endocrinología de la SAP 2017) Además las concentraciones séricas de IGF-1 se encuentran por debajo del percentilo 50 en 80% de estos niños. Las dosis que se indican en Baja talla por RCIU son mayores a las utilizadas en déficit de HC (Comité Nacional de Endocrinología de la SAP 2017, Collett-Solberg *et al.* 2019)

2- CRITERIOS DE INDICACIÓN DE TRATAMIENTO CON HCrh

2.1- Baja talla por Déficit de GH (aislado o asociado a déficit de otras hormonas hipofisarias):

- Percentilo de talla <3 o baja talla para los padres
- Percentilo de velocidad de crecimiento < 10
- Edad Ósea <= 13 en niñas y <= 14 niños

2.2- Baja talla asociada a RCIU/PEG:

- Edad de inicio > 5 años

- Talla $<-2,5$ DS de la media
- Percentilo de velocidad de crecimiento <50
- Edad ósea ≤ 11 años en niñas y ≤ 12 años en niños

SEGUNDA SECCIÓN: LA LABOR DEL MÉDICO AUDITOR ANTE LA SOLICITUD DE TRATAMIENTO CON HCrh

3- EVIDENCIA DISPONIBLE A LA FECHA

INDICACIONES ACTUALES DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE HUMANA BASADA EN LA EVIDENCIA

Se presentan a continuación las guías y consensos tanto de Argentina como de otros países sobre consideraciones actuales en el diagnóstico e indicaciones de tratamiento con HCrh que fueron consultados a los fines de la elaboración de esta monografía y que resultan útiles como fuente de información para el auditor médico.

Se hará mención exclusivamente de los puntos que resultan relevantes para la tarea de auditoría.

3.1- Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective (Collett-Solberg *et al.*, 2019)

Se trata de un documento elaborado en el contexto de un workshop organizado por la Growth Hormone Research Society (GRS) en marzo 2019 a la que concurren 46 expertos de Brasil, Australia, EEUU, China, Francia, Canadá, Nueva Zelanda, Alemania, Portugal, Grecia, Japón, Dinamarca, India, Suecia y Holanda.

Si bien el objetivo de este documento no fue el análisis de las indicaciones de tratamiento resulta interesante presentar algunos puntos que pueden resultar útiles a futuro para el auditor médico que se enfrenta a solicitudes de estudios tanto para diagnóstico como para monitoreo del tratamiento.

Consideraciones respecto al Diagnóstico

Dosaje de IGF-1: Debe realizarse en todo niño con baja talla y sospecha de déficit de GH junto con el dosaje de IFGBP-3. En niños menores de 3 años es más confiable el IFGBP-3 que el IGF-1 debido a que estos tienen valores normales más bajos que los niños a edades mayores.

Test de estímulo: Respecto al dosaje de GH no se ha llegado a un consenso sobre el valor de corte de las pruebas de GH bajo estímulo para diagnóstico de déficit de GH ya que esto depende de los métodos diagnósticos utilizados. Los nuevos métodos que utilizan anticuerpos monoclonales detectan niveles 40% más bajos que los anteriores inmunoensayos, por lo que los puntos de corte deberían bajarse para evitar falsos positivos. La mayoría de los expertos sugiere

la utilización de un valor de corte de 7 ng/ml. Estas consideraciones deben ser tenidas en cuenta en cada país y se deben utilizar los puntos de corte evaluados para ese país. Además indican que se requieren en general 2 test de estímulo en niveles bajos para diagnosticar déficit de GH pero que, en presencia de otros datos que apoyen el diagnóstico, uno solo puede ser suficiente. Por otro lado 1 test que arroja resultados normales descarta este déficit en la mayoría de los casos.

En cuanto a consideraciones a futuro, informan sobre una nueva droga, Macimorelin, utilizada actualmente en los test de estímulo en adultos, pero que podría ser a futuro utilizada en niños, cuyas ventajas son la administración oral, los menores efectos adversos, la mayor especificidad y reproducibilidad.

La administración de esteroides sexuales previo al dosaje de GH es recomendable cuando se evalúa adolescentes prepuberales a fin de descartar retardo constitucional del crecimiento y tratar con CHrh a niños sanos que no la requieren.

Consideraciones respecto al Tratamiento

La dosis de inicio de HC debe ser individualizada. En déficit de GH, en especial en las más graves, la dosis de HCrh de inicio puede ser de 0.16 a 0.24 mg/kg/día. Mientras que en casos donde se sospecha cierta Resistencia a la GH como en niños con RCIU/PEG, se requiere comenzar con dosis más altas.

Sobre adecuación de dosis y dosajes de IGF-1: La adecuación de dosis debe ser realizada en base a la velocidad de crecimiento y en la variación en el DS de la talla cada 6 a 12 meses. El dosaje de IGF-1 se podría realizar anualmente a fin de monitorear la adherencia y la eficacia del tratamiento. También se postula su dosaje a fin de adecuar la dosis con el objetivo de monitorear los efectos adversos a futuro.

Determinación de respuesta inadecuada: Debe evaluarse al finalizar el primer año de tratamiento. Los criterios para definir respuesta inadecuada son:

Variación en la velocidad de crecimiento < 2 cm/año

Variación en el DS de talla < 0,3/año

DS velocidad de crecimiento < 0 DS

Por último, a fin de que el auditor tome conocimiento, los realizadores del documento informan sobre la existencia de nuevos compuestos de GH de larga duración que podrían utilizarse una vez por semana en lugar de la frecuencia diaria. Éstos se encuentran en etapa de desarrollo.

3.2- 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 (Grimberg *et al.*, 2016)

Guía elaborada por 7 expertos en endocrinología pediátrica de Estados Unidos y Canadá y publicada en 2016 en la revista *Hormone Research in Paediatrics*. Los puntos a destacar de la misma son:

Consideraciones respecto al diagnóstico:

Nuevamente se hace hincapié en la recomendación de administración oral de esteroides sexuales 2 ó 3 días previo al test de estímulo en niños prepuberales mayores de 11 años y niñas prepuberales mayores de 12 años para descartar tratamientos innecesarios en niños con retraso constitucional del crecimiento.

Consideraciones respecto al tratamiento

Durante la pubertad desaconsejan fuertemente el aumento rutinario de la dosis a 0.7 mg/kg/semana.

3.3- Consenso “Restricción del crecimiento intrauterino: perspectiva endocrinológica. Actualización de octubre de 2016 de la publicación de Archivos Argentinos de Pediatría 2007” (Comité Nacional de Endocrinología de la SAP, 2017)

Publicado por la Sociedad Argentina de Pediatría en la Revista Archivos de Pediatría en el año 2017, presenta la evidencia científica disponible a la fecha respecto del uso de este tratamiento para la baja talla de niños con diagnóstico al nacimiento de RCIU/PEG que no han realizado catch up en los primeros años de vida.

Informan que en aquellos niños que se encuentran en el período de la pubertad cuando inician tratamiento con GH podría indicarse análogos de GnRH (Hormona liberadora de gonadotrofinas) a fin de optimizar la talla final.

A continuación se puede ver una tabla elaborada con datos extraídos de dicho consenso respecto a criterios de indicación de tratamiento con Hormona de Crecimiento humana recombinante en pacientes RCIU/PEG comparativos de Estados Unidos, Europa y Argentina. Como se puede observar, en EEUU su indicación está aprobada desde los 2 años de vida.

		CRITERIOS			
REGION	PESO/LONGITUD AL NACER	TALLA ACTUAL	VELOCIDAD DE CRECIMIENTO	EDAD CRONOLOGICA	OTROS
EEUU	< -2 DE	< -2 DE		>2-3 AÑOS	
EUROPA	< -2 DE	< -2,5 DE < -1,5 DE de la talla medio parental	<=percentilo 50	>3-4 AÑOS	
ARGENTINA	< percentilo 3 para edad gestacional PEG (Peso< a 2500 g) RNPT con RCIU	< -2,5 DE (de la media de referencia nacional)	<=percentilo 50 referidos en el estándar británico	>5 AÑOS	La edad ósea, evaluada por el método de Greulich y Pyle, ≤ a 11 años en las niñas y ≤ a 12 años en los varones.

Comentario en relación a los criterios de inicio de tratamiento utilizados en Argentina: Como se presenta más adelante, expertos postulan que la edad de inicio debería no retrasarse y, si bien no hay consenso, la mayoría acuerda que el punto de corte sea la edad de 4 años y que debería utilizarse para determinar baja talla <-2 DS en lugar de <-2,5. (Clayton *et al.*, 2007)

3.4- Consenso “Actualización. Indicaciones actuales para el uso de la hormona de crecimiento”. (Comité Nacional de Endocrinología de la SAP, 2014)

Publicado en el año 2014 por el Comité de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría. En el mismo detalla las patologías para las que ha sido aprobado en nuestro país el tratamiento con Hormona de Crecimiento y los criterios de indicación de las dos patologías tratadas en esta monografía.

Indicaciones aceptadas en nuestro país y criterios de inicio de tratamiento:

- Déficit de GH (aislado o asociado a déficit de otras hormonas hipofisarias):

Percentilo de talla <3 o baja talla para los padres

Percentilo de velocidad de crecimiento < 10

Edad Ósea <= 13 en niñas y <= 14 niños

- RCIU

Edad de inicio > 5 años

Talla <2,5 DS de la media

Percentilo de velocidad de crecimiento <50

Edad ósea ≤ 11 años en niñas y ≤ 12 años en niños

- Sme. De Turner
- Insuficiencia Renal Crónica
- Sme. de Prader Willi.

Comentario: El tratamiento con hormona de crecimiento para Baja Talla Idiopática no está aprobado en nuestro país. En EEUU se encuentra aprobado por la FDA no así en Europa. El principal motivo por el cual es controversial su indicación y por lo que no está aceptado en otros países es que se trata de personas sanas a las que se estaría indicando un tratamiento prolongado y que implica la inyección diaria subcutánea de la medicación con posibles efectos adversos a largo plazo.

3.5- Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. Technology appraisal guidance [TA188] (National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2010)

Las guías NICE de evaluación de tecnologías (TA 188) para el tratamiento con hormona de crecimiento. Publicada en mayo 2010.

Se sustrajo de esta extensa guía aquella información de importancia para la tarea de auditoría médica.

Se pueden leer los criterios de suspensión

- 1- Aumento de la velocidad de crecimiento menor al 50% de la de inicio en el primer año de tratamiento
- 2- Problemas con la adherencia del tratamiento que no pueden ser resueltos
- 3- Talla cercana a la objetivo y velocidad de crecimiento menor a 2 cm en 1 año
- 4- Talla final alcanzada

El grupo de evaluación de esta guía llevó a cabo una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados de somatotrofina en niños con trastornos del crecimiento. Para todas las indicaciones excepto RCIU, donde los ensayos clínicos no cumplieron los criterios de inclusión para la revisión por lo que estos debieron ser modificados, se reportaron aumentos

estadísticamente significativos en el DS de la talla de los niños tratados con GH recombinante humana frente a los no tratados. En cuanto a RCIU se modificó el criterio de inclusión bajando la edad de indicación a 3 años encontrándose 6 estudios de los cuales 5 utilizaban dosis de 2 a 3 veces mayores a las aprobadas en el Reino Unido. Se observó aumento del DS de talla adulta estadísticamente significativo, si bien el grupo de evaluación consideró estos estudios de calidad metodológica pobre.

Es importante destacar que según informa esta guía, ningún estudio reportó información respecto a calidad de vida y, en lo que respecta a efectos adversos, fue escasa.

3.6- Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society (Clayton *et al.*, 2007)

Este consenso sobre el uso de hormona de crecimiento en RCIU, realizado por sociedades de endocrinología pediátrica internacionales y la Growth Hormone Research Society en el año 2007, entre otros aspectos ya mencionados en guías y consensos más actualizados, enumera los factores favorecedores de mejor respuesta al tratamiento:

Los factores que se asocian a mejor respuesta al tratamiento con GH son: la menor edad al inicio (2,3 años) y el DS de talla y peso al inicio del tratamiento más bajos. El tratamiento es más efectivo, ganancia de 1,2 DS, si se inicia al menos 2 años antes del inicio de la pubertad, mientras que si se empieza menos de 2 años antes, la ganancia es de sólo 0,9 DS de talla final.

La talla media final luego de 3 años de tratamiento es de 1.2 a 2 DS a una dosis indicada en el rango de 35 a 70 mcg/kg/día.

Respecto a la edad de inicio, informa la falta de consenso entre los expertos por lo que proponen que en niños de 2-4 años en que no se haya producido el catch up en los años previos, con talla menor a -2,5 DS de la media, debería considerarse el inicio de tratamiento, mientras que en niños de 4 años o más se encontraba en discusión si el punto de corte debería estar en -2 DS ó -2,5 DS. La mayoría estaba de acuerdo con el primer valor. Nuevamente, es de nótese que en nuestro país se utiliza el segundo valor como punto de corte.

4- COBERTURA DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE HUMANA EN NUESTRO PAÍS. LEGISLACIÓN

4.1- PROGRAMA NACIONAL DE ASISTENCIA DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

En el año 1993 por Resolución del Ministerio de Salud N° 1025 se creó la Asistencia de Hormona de Crecimiento con el objetivo de proveer tratamiento para niños y niñas que no tuvieran otra cobertura en salud y tuviesen indicación de tratamiento con dicha hormona. Por resoluciones 1246 y 2347 del año 2007 se especificaron los criterios de ingreso a dicho programa para niños y niñas con diagnóstico de Déficit de Hormona de Crecimiento y baja talla asociada a Insuficiencia Renal Crónica respectivamente. En 2010, por resolución 2091 se aprobó su utilización en niños con diagnóstico de RCIU/PEG al nacimiento y también se definieron los criterios. En 2014 por resolución ministerial 2329/141 se creó el Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas que depende de la Dirección Nacional de Medicina Comunitaria, dependiente de la Subsecretaría de Medicina Comunitaria, Maternidad e Infancia del Ministerio Salud de la Nación. Las resoluciones anteriores fueron derogadas y se establecieron nuevas normativas de procedimientos para la solicitud de tratamiento para niños y niñas con cobertura de salud exclusivamente pública.

A continuación se exponen únicamente las normativas de procedimientos para solicitud de GH para las 2 patologías tratadas en esta monografía.

RESOLUCIÓN 2329/2014 (Ministerio de Salud de la Nación, 2015)

En el ARTICULO 1°, inciso m) se establece el objetivo de la creación del Programa: “Garantizar el acceso a tratamiento con hormona de crecimiento a todas las personas que lo requieran conforme a lo establecido por el Anexo I de la presente Resolución Ministerial y que posean cobertura pública exclusiva.”

Las normas para la solicitud de acceso al Programa se detallan en el ANEXO 1, haciendo referencia en primer lugar a las consideraciones generales y luego a las específicas de cada patología. Se detallan a continuación:

- **CONSIDERACIONES GENERALES**

Los criterios para ingreso al Programa son:

1) Estatura por debajo del percentilo 3. “Este criterio podrá no cumplirse sólo en caso de pacientes con insuficiencia de hormona de crecimiento (orgánica adquirida o de detección neonatal-infantil), en cuyo caso considerará de mayor relevancia la velocidad de crecimiento baja.”

2) Velocidad de crecimiento menor al percentilo 10 referidas en el standard británico. “El cálculo de la misma debe surgir de al menos dos determinaciones de estatura en el transcurso de un (1) año y debe referirse en centímetros por año (cm/año). La única excepción al período de un año para la determinación de la velocidad de crecimiento es la insuficiencia hipofisiaria de inicio neonatal.”

3) La edad ósea igual o menor a 13 años en las niñas e igual o menor a 14 años en los varones.

4) “La baja estatura del niño/a debe cumplir un papel central en la salud biopsicosocial del/a paciente y el aumento de la estatura inducido por el tratamiento debe participar, como factor importante, en una mejoría de su calidad de vida.”

5) “En caso de tratamientos previos con hormona de crecimiento éstos deben haber demostrado su efectividad mediante la inducción del aumento significativo de la velocidad de crecimiento del paciente (...) Si el fracaso previo de tratamiento o discontinuidad del mismo estuviera relacionado a la no adherencia del paciente y su familia al tratamiento, el equipo tratante deberá reforzar la contención y seguimiento del paciente (...) si se produjera nuevo abandono de tratamiento o no cumplimiento de los requisitos, se dará de baja a la asistencia con hormona de crecimiento.”

- RESPECTO A LOS CRITERIOS ESPECÍFICOS PARA PACIENTES CON DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO: La resolución dice:

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

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

3.- Dosis: La dosis se calculará en función del peso del paciente, teniendo como referencia una dosis de entre 0.4 y 0.6 UI/kg/semana. Cuando la dosis semanal supere las 28 UI el cálculo se hará en base a la superficie corporal, aconsejándose la asistencia

con hasta un máximo de 15 UI/m²/semana. Se sugiere fraccionar la dosis semanal en administraciones diarias por vía subcutánea.

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

1.-“(…)Para los fines de este documento se considera niño con retardo de crecimiento no recuperado, aquel que haya nacido con retardo de crecimiento prenatal (RCIU) o Pequeño para Edad Gestacional (PEG), definido como un peso y/o longitud corporal al nacimiento menor al percentilo 3 de referencia para la edad gestacional y a la edad de 4 años (inclusive), se encuentre por debajo del percentilo 3 y no haya presentado crecimiento compensatorio.”

2.- No se admite en el Programa a aquellos pacientes que presenten otras causas de baja talla.

3.- “En caso de que la talla objetivo genética (TOG) se ubique por debajo del percentil 10, la estatura del paciente se analizará también en relación con la de sus padres.”

4.- “Edad de inicio del tratamiento: La edad cronológica debe ser mayor a los 5 años. Asimismo, deberá estar prepuberal con una edad ósea menor de 13 años en mujeres y menor de 14 años en varones.”

- Esta Resolución es también muy específica en cuanto a los criterios para determinar CONTINUIDAD EN EL PROGRAMA O SUSPENSIÓN DE LA ASISTENCIA:

En cuanto a la evaluación de la continuidad del tratamiento especifica que se hará cada 6 meses basado en datos informados por los médicos tratantes para los cuales existe un formulario específico. Los criterios para definir continuidad son:

- 1) Incremento de la velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento de 2 cm/año o más respecto a la previa pretratamiento. En los años subsiguientes deberá ser de 4 cm/año o más.
- 2) En pacientes que alcancen el percentilo 3 de talla o un percentilo adecuado para su TOG será evaluada la continuidad.
- 3) En caso de suspensiones de tratamiento el médico tratante deberá solicitar reingreso al Programa justificando debidamente.

En cuanto a los criterios que llevan a la suspensión del tratamiento los mismos son:

1) El no cumplimiento de los criterios para dar continuidad

2) La modificación en alguno de los requisitos para ingresar al Programa y que alteren la respuesta al tratamiento, por ejemplo el diagnóstico de una enfermedad oncológica.

- FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO:

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

1 - Una velocidad de crecimiento menor a 3 cm/año durante un año.

2 - Edad ósea igual o mayor de 14 años en las mujeres e igual o mayor de 15 años en los varones.

La velocidad de crecimiento establecida para la finalización del tratamiento difiere de la aceptada para continuidad por tratarse de diferentes etapas madurativas.”

4.2- PROGRAMA MÉDICO OBLIGATORIO Y APE (ACTUALMENTE SUR)

RESOLUCIÓN 310/2004 (Ministerio de Salud de la Nación, 2004) Y RESOLUCIÓN 500/2004 APE (Superintendencia de Servicios de Salud, 2004)

La Resolución 310/2004, que modifica la resolución 201/2002 por la cual se aprobó el PMOE, en su artículo 2 apartado 7.5 dice así:

Tendrán cobertura del 100% para los beneficiarios y apoyo financiero del Fondo Solidario de Redistribución a cargo de la Administración de Programas Especiales (APE), en los términos del decreto P.E.N. 53/98 los medicamentos incluidos en las Resoluciones Nros. 475/02-APE, 500/04-APE, 5600/03-APE y 2048/03-APE y sus modificatorias.”

Por Resolución APE 500/04, incluida en este apartado, la cobertura de Hormona de crecimiento para tratamiento de déficit de la misma (además de IRC, Síndrome de Turner y Síndrome de Prader Willi) es del 100% para los beneficiarios y con apoyo financiero del Fondo Solidario de Redistribución (FSR) a través de la Administración de Programas Especiales (APE).

4.3- RECUPERO POR SISTEMA ÚNICO DE REINTEGRO (SUR)

Creación de Sistema Único de Reintegro (SUR)

Posteriormente, en el año 2012, por resolución 1200/2012 se creó el Sistema Único de Reintegro (S.U.R.) reemplazando al APE, para la administración de los fondos de FSR destinados al apoyo financiero a los Agentes de Seguro de Salud para aquellas prestaciones médicas, tanto en tecnologías como medicamentos, para patologías de baja incidencia, alto impacto económico y tratamientos prolongados.

RESOLUCIÓN 46/2017 (Ministerio de Salud de la Nación, Superintendencia de Servicios de Salud, 2017)

En el anexo III se puede leer la última actualización respecto a los requisitos para solicitud de apoyo financiero para provisión de tratamiento con Hormona de Crecimiento recombinante humana.

Se presentan textualmente únicamente las secciones correspondientes a las 2 patologías tratadas en esta monografía.

Patología: Déficit de Hormona de Crecimiento

Fundamento diagnóstico: Niveles inferiores a los normales de Hormona de Crecimiento, que ocasionen repercusión clínica, de etiología congénita o adquirida.

Droga: Hormona de Crecimiento Sinónimo: Somatotrofina

Fundamento terapéutico: No se reconocerá la cobertura del apoyo financiero solicitado en los siguientes casos: 1) Niños con baja estatura idiopática. 2) Niños que están recibiendo Hormona de Crecimiento y que presenten: a) edad ósea igual o mayor a 14 años en niñas y 16 años en varones. b) incremento de velocidad de crecimiento menor a 2 cm. por año luego de un año de tratamiento. c) cierre de los cartílagos de crecimiento.

Fundamento para reintegro: Documentación médica específica: *Resumen de Historia Clínica firmado y sellado por médico tratante y por Auditor Médico del Agente del Seguro de Salud. *Nivel sérico de Hormona de Crecimiento (HC): (ausente o disminuido en el comienzo del tratamiento o normal durante el tratamiento y/o para la continuidad del mismo). *Estudio Genético (si correspondiere). *Tabla de crecimiento pondoestatural. *Edad ósea. *Consentimiento Informado firmado por padres o tutor.

Patología: Retardo del Crecimiento Intrauterino

Fundamento diagnóstico: Niño con peso o talla al nacer que se encuentre por debajo de

los 2 desvíos estándares (debajo del percentil 3) de la media.

Droga: Hormona de crecimiento Sinónimo: Somatotrofina

Fundamento terapéutico: Niños nacidos pequeños para edad gestacional (desvío estándar: más de 2,25) con el subsecuente déficit de crecimiento a los 2 años o más que no hayan realizado un crecimiento compensatorio.

Fundamento para reintegro: Documentación médica específica: *Resumen de Historia Clínica firmado y sellado por médico tratante y por Auditor Médico del Agente del Seguro de Salud. *Estudio genético (si correspondiere). *Percentil al nacimiento. *Tabla de crecimiento pondoestatural. *Edad ósea. *Consentimiento Informado firmado por padres o tutor.

A continuación, se puede observar imagen del ANEXO IV.2 de la Resolución del año 2017 con el detalle del monto a reintegrar según la presentación del medicamento.

H01AC01	SOMATOTROFINA 12 UI EQUIVALENTE A 4 MG	POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE	1 FRASCO AMPOLLA por 12 UI + 1 AMPOLLA CON SOLVENTE por 3,2 ML	\$ 3.179,25
H01AC01	SOMATOTROFINA 4 UI EQUIVALENTE A 1,33 MGF	POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE	1 FRASCO AMPOLLA por 4 UI + 1 JERINGA PRELLENADA SOLVENTE por 1 ML	\$ 705,30
H01AC01	SOMATOTROFINA RECOMBINANTE HUMANA 10 MG EQUIVALENTE A 30 UI	SOLUCION INYECTABLE	INYECCIÓN por 1	\$ 7.977,11
H01AC01	SOMATOTROPINA HUMANA RECOMBINADA 16 UI EQUIVALENTE A 5,33 MG	POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE	1 FRASCO AMPOLLA por 16 UI + 1 AMPOLLA SOLVENTE por 1 ML	\$ 4.590,42
H01AC01	SOMATOTROPINA RECOMBINANTE HUMANA 15 MG EQUIVALENTE A 45 UI	SOLUCION INYECTABLE	1 CARTUCHO por 1.5 ML	\$ 5.951,15
H01AC01	SOMATOTROPINA RECOMBINANTE HUMANA 5 MG / EQUIVALENTE A 15 UI	SOLUCION INYECTABLE	1 CARTUCHO por 1.5 ML	\$ 2.779,97
H01AC01	SOMATROPINA 12 MG EQUIVALENTE A 36 UI	SOLUCION INYECTABLE	1 CARTUCHO por 12 MG	\$ 11.463,32
H01AC01	SOMATROPINA 18 UI EQUIVALENTE A 6 MG	SOLUCION INYECTABLE	1 CARTUCHO por 6 MG	\$ 4.407,13
H01AC01	SOMATROPINA 20 UI / 3 ML	SOLUCION INYECTABLE	1 CARTUCHO por 3 ML	\$ 9.750,36
H01AC01	SOMATROPINA 24 UI EQUIVALENTE A 8 MG	POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE	1 FRASCO AMPOLLA por 8 MG + 1 AMPOLLA CON SOLVENTE por 1 ML	\$ 5.123,61

A manera de ejemplo y a fin de poder visualizar el costo mensual de un tratamiento con Hormona de Crecimiento para un niño con Déficit de GH de 24 kg a dosis de 0,025 mg/kg/día, se presenta el valor en mercado de una de las marcas Hormona de Crecimiento recombinante humana aprobada en nuestro país extraído de Kairos.

k@iros

SUSCI

HUTROPE

ELI LILLY

Tipo

Droga

Somatotropina

Acción

Somatotrófico

Prospecto →

P.R.

18UI Cart. Amp. (6mg)

30/10/2020

\$59575.44

36UI Cart. Amp. (12mg)

30/10/2020

\$119084.39

<https://ar.kairosweb.com/>

Según estos valores presentados para este ejemplo, la dosis indicada sería 0,025 mg x 24 kg x 30 días, total 18g mensuales. El especialista en endocrinología pediátrica solicita entonces 3 cartuchos de 6 mg. El costo mensual del tratamiento sería de \$178.726,32. Por Sistema Único de Reintegro, la Obra Social que da cobertura al afiliado recibe como reintegro por tratamiento mensual \$13.221,39.

5- APARTADO RESPECTO A LA INTERCAMBIABILIDAD DE BIOSIMILARES DE HORMONA DE CRECIMIENTO

Concepto de biosimilar: Un medicamento biosimilar es una versión de un medicamento biológico registrado que demuestra ser similar al original en sus características biológicas, fisicoquímicas, inmunológicas, eficacia y seguridad. En términos de medicamentos biológicos estos nunca pueden considerarse idénticos debido a la complejidad en su producción.

La intercambiabilidad (interchangeability) hace referencia a que un producto biosimilar tiene no solamente los mismos resultados clínicos en cualquier paciente si no que no habría cambios en cuanto a seguridad o eficacia si se tratara al paciente con uno u otro. Para la FDA la categorización de intercambiable (interchangeable) para un producto biosimilar sólo puede ser otorgada luego de demostrar estas condiciones a través de la realización de ensayos clínicos que incluyan al menos 3 switches (cambio de medicación o marca realizada por el médico prescriptor). La intercambiabilidad entre productos biosimilares es un tema de preocupación e investigación desde hace ya varios años. El vencimiento de patentes de los productos biológicos originales hizo que comiencen a aparecer productos biosimilares a éstos, generando como resultado competencia de precios y cuestionamientos respecto a la seguridad y eficacia. Se han llevado a cabo en los últimos años revisiones sistemáticas de estudios sobre intercambiabilidad de medicamentos biológicos originales por biosimilares y entre biosimilares. La conclusión hasta el momento es que aún falta información respecto a efectos adversos a largo plazo que podrían aparecer al realizar el cambio tanto de un producto biológico original a un biosimilar como entre dos biosimilares. No existen suficientes estudios con buena calidad metodológica y que aborden de manera profunda este punto (McKinnon *et al.* 2018, Feagan *et al.* 2020, Barbier *et al.* 2020). Una revisión sistemática ha demostrado que el cambio de un medicamento por otro puede generar aumento de abandonos de tratamiento por efectos nocebos, esto es, los efectos colaterales que hablan por ejemplo de la confianza que tiene un paciente hacia el medicamento nuevo. (Barbier *et al.* 2020) La posición de muchas asociaciones médicas del mundo es que la decisión de cambiar de un producto a otro debe ser del médico prescriptor, siempre con consentimiento del paciente y con monitoreo estricto de los posibles efectos adversos a largo plazo (Murdoch *et al.* 2020). Además, si bien la definición de intercambiabilidad y los criterios están bien definidos, esta categoría no ha sido aún otorgada por la FDA a ningún producto biosimilar por lo que, según esto, bajo ningún concepto estaría admitida la sustitución de un medicamento biológico por otro por la farmacia sin consentimiento del médico prescriptor. Se cita a la FDA ya que posee regulación muy definida respecto a esta temática. Como veremos en las 2 secciones que siguen, en Argentina, la aparición en el mercado de nuevas marcas de hormona de crecimiento, planteó estos mismos cuestionamientos por parte de numerosos endocrinólogos pediátricos de todo el país.

5.1- INFORME RÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA SOBRE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE PRODUCTOS BIOSIMILARES DE HORMONA DE CRECIMIENTO. (Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria, 2016)

El 22 de Febrero del año 2016 y en respuesta a una solicitud de Evaluación de Tecnología Sanitaria sobre “Efectividad y Seguridad de Biosimilares de Hormona de Crecimiento en niños con indicación aprobada de tratamiento”, la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria publicó este informe. Como se expuso más arriba la necesidad de realizar esta evaluación surgió por la aparición en el mercado Argentino de diferentes marcas comerciales con posibilidad de realización de licitaciones y negociaciones de precios, encontrando como obstáculo la recomendación de los especialistas endocrinólogos de la no intercambiabilidad entre diferentes productos biológicos en niños que ya se encuentran en tratamiento, debido a la posibilidad de generar efectos adversos, entre ellos debidos al potencial inmunogénico de las proteínas. Los autores de este informe realizaron una búsqueda no sistemática de evidencia científica encontrando pocos estudios y muchos de ellos financiados por los laboratorios productores de estos medicamentos biológicos. En las conclusiones se puede leer “La evidencia disponible para el abordaje de la pregunta de investigación acerca de switch entre biosimilares es escasa y proveniente de estudios de baja a moderada calidad metodológica. Gran parte de los estudios publicados fueron financiados parcial o totalmente por la Industria Farmacéutica, siendo ésta una limitación potencialmente importante que debe considerarse en el análisis crítico de sus resultados (...)La baja frecuencia de efectos adversos relacionados al tratamiento se traduce en falta de poder estadístico para la detección de diferencias clínicas o estadísticamente significativas entre los grupos tratados. En cuanto a la efectividad de la HC, no se desprende del cuerpo de la evidencia que haya diferencias clínicas o estadísticas significativas en los parámetros de crecimiento entre los diferentes productos biosimilares tanto cuando se realizaron comparaciones directas como cuando los pacientes cambiaron de marca comercial durante su tratamiento. Los escasos estudios que reportaron la frecuencia de aparición de anticuerpos anti-HC, lo hicieron de manera incompleta; sin embargo de su análisis no surge sospecha de influencia de este evento sobre el perfil de eficacia o seguridad de las drogas.”

Resulta clara la postura e interpretación de resultados diferente a lo presentado más arriba frente a la poca evidencia disponible.

5.2- POSICIÓN DE LOS ENDOCRINÓLOGOS PEDIATRAS ARGENTINOS ACERCA DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE HORMONAS DE CRECIMIENTO (Alonso *et al.*, 2019)

En respuesta a este informe y a otro realizado con el mismo fin titulado “INTERCAMBIABILIDAD ENTRE BIOSIMILARES DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO” realizado en el marco del convenio: Asesoramiento a la Secretaría de Promoción de la Salud, Prevención y Control de Riesgos y publicado en Agosto 2017, especialistas en endocrinología pediátricas de prestigiosos hospitales del país (Hospital Italiano de Buenos Aires, Hospital Sor María Ludovica de La Plata, Hospital del Niño Jesús de Tucumán, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Hospital de Pediatría Pedro de Elizalde y Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba) publicaron en los Archivos Argentinos de Pediatría del año 2019 este artículo. Informan que “En nuestro país, existen 7 marcas comerciales diferentes de GH y sólo una es biosimilar de otra: Omnitrope® (Laboratorio Sandoz) lo es de Genotropin® (Pfizer). Otros productos en el mercado son HHT® (Biosidus), Hutrope® (Eli Lilly), Norditropin Flexpro® (Novo Nordisk), Saizen® (Merck) y Zomacton® (Ferring)”. Esta explicación está seguida de una importante diferenciación entre los términos intercambiabilidad y switching, utilizado en el informe de Tecnologías Sanitarias como sinónimos. Los endocrinólogos escriben “Es importante diferenciar entre intercambiabilidad y switching de medicamentos. El primero se refiere a que el medicamento biológico de referencia puede ser sustituido por su biosimilar sin la intervención del proveedor de servicios de salud, que fue quien prescribió el medicamento de referencia. Mientras que switching (cambiar posición, dirección o enfoque) es la prescripción alternativa decidida por el proveedor del servicio de salud”, es decir el médico prescriptor. Esta terminología es la utilizada por la FDA según se explicó más arriba. Los especialistas explican que, siendo la Hormona de Crecimiento Recombinante Humana un producto biológico, en su fase de producción podría haber mayor variabilidad que en productos químicos, algunos efectos variables evaluables a largo plazo podrían no ser correctamente identificados y monitorizados si tiene lugar un cambio de marca comercial y esto es de suma importancia especialmente en tratamientos prolongados (promedio de 5 años). Al igual que los artículos publicados sobre esta temática en los últimos años, los especialistas hacen hincapié en la escasez de evidencia científica respecto a la bioseguridad de la intercambiabilidad de HCrh, especialmente en cuanto a la inmunogenicidad (generación de anticuerpos antibiológico). Además, debido a que se ha encontrado un riesgo potencial de cáncer asociado a tratamiento con HC es importante un adecuado programa de farmacovigilancia a largo plazo, y la asociación de estos efectos adversos a largo plazo a un producto biológico en particular resultaría imposible si durante el tratamiento hubiera habido un cambio de marca. Por último, pero no por ello menos importante, su oposición a la intercambiabilidad se fundamenta también en que de una marca comercial a otra cambia el tipo de preparado y dispositivo para la utilización, requiriendo entrenamiento por parte de los padres, además de un posible costo económico para adquirir el nuevo dispositivo, y esto podría resultar en errores de dosis con posibles efectos adversos. Por estas razones manifiestan su no

recomendación de la intercambiabilidad de productos biosimilares realizada sólo en base a costo económico para el estado o financiador.

6- JURISPRUDENCIA ARGENTINA RESPECTO DEL TRATAMIENTO CON HCrh Y SU COBERTURA

El objetivo de la presentación de esta sección sobre jurisprudencia Argentina referida a la Hormona de Crecimiento, es dar cuenta de la enorme cantidad de casos que llegan a su resolución por vía judicial, en su gran mayoría favorable para los pacientes, tanto ante efectores de salud públicos como privados. Estas sentencias y resoluciones judiciales que serán presentadas de manera sintética ejemplifican la complejidad que reviste para el auditor médico la evaluación de la pertinencia de medicaciones de alto costo para tratamientos prolongados, las consecuencias de las decisiones en auditoría y, de allí, la importancia de un profundo conocimiento del tema.

Entre la jurisprudencia hallada se destacan:

Sentencias referidas a la no provisión de HCrh por parte del Estado y las provincias con incumplimiento del Programa de Asistencia para el tratamiento con Hormona de Crecimiento

1) Accediendo al link que lleva a esta nota del diario La Nación del año 2001 se puede leer el reclamo frente al Ministerio de Salud de la Nación por la falta de provisión de HCrh para los niños que estaban en ese momento incluidos en el actual Programa Nacional de Hormona de Crecimiento que proveía de dicho tratamiento a casi 100 niños que no contaban con otro tipo de cobertura en salud. En esta misma nota también se lee que ya en ese entonces estaba presente el problema de la intercambiabilidad y la posición de los especialistas en endocrinología pediátrica y de los que integran La Comisión Asesora del Programa Nacional de Hormona de Crecimiento.

<https://www.lanacion.com.ar/ciencia/preocupa-la-falta-de-hormona-de-crecimiento-para-los-ninos-nid314401/>

2) El siguiente link lleva a una medida cautelar ordenada por un juez de La Plata en el año 2010 obligando al Ministerio de Salud provincial a proveer Hormona de Crecimiento, en respuesta a un reclamo de la asociación civil Creciendo sobre las irregularidades en el suministro de dicha medicación a pacientes incluidos en el Plan de Asistencia al tratamiento

con Hormonas de crecimiento (dicho reclamo fue originalmente presentado desde el año 2007).

<https://www.cij.gov.ar/nota-3398-Obligan-al-Gobierno-bonaerense-a-proveer-hormonas-para-el-crecimiento-infantil.html>

3) En esta nota de enero de 2017, que se puede leer en el link más abajo, informan que en Boletín Oficial se dejó sin efecto la resolución por la cual el Programa de Tratamiento de Hormonas de Crecimiento creado en 1992 y ampliado por Scioli en 2009, daba cobertura a más de 2000 niños y niñas, según dice la nota, que eran beneficiarios de este programa.

<https://infobaires24.com.ar/gestion-maria-eugenia-vidal-suspenden-programa-financiamiento-tratamiento-hormonas-crecimiento/>

Sentencias referidas al no cumplimiento del PMO por parte de Obras Sociales y Empresas de Medicina Prepaga

1) Fallo del año 2007, relacionado con lo expresado en este trabajo sobre la intercambiabilidad. Se obliga a la EMP Swiss Medical a cubrir la marca comercial prescripta por el médico tratante y no la marca comercial de menor costo como se puede leer en el siguiente link.

<https://www.lanacion.com.ar/sociedad/obligan-a-cubrir-el-remedio-mas-carro-nid958581/>

2) Accediendo a este link se puede leer la medida cautelar de 2012 por la cual la EMP Galeno debía dar continuidad de cobertura al 100% de la Hormona de crecimiento de marca distinta a la que el niño venía recibiendo, debido a intolerancia.

<https://aldiaargentina.microjuris.com/2013/03/27/galeno-debe-cubrir-el-100-de-la-hormona-de-crecimiento-somatotrofina-al-menor-que-no-tolera-la-droga-que-la-prepaga-le-venia-proveyendo/>

3) En el siguiente link, fallo del año 2013, se obliga a la EMP Swiss Medical a la cobertura del 100% de HCrh. La EMP había autorizado cobertura del 40% aludiendo a que no estaba explícita en el PMO.

<https://abogados.com.ar/ordenan-a-prepaga-cubrir-el-costo-total-de-la-hormona-de-crecimiento-requerida-por-un-menor/12590>

4) Informe de Jurisprudencia del Ministerio Público de Defensa del años 2015 donde el juez dio lugar al amparo solicitado por los padres de un niño con RCIU con indicación de

tratamiento con HCrh, obligando al IPPS (Instituto Provincial de Salud de Salta) a cubrir el 100% del tratamiento y los dosajes hormonales que requiriera en su seguimiento. Más información accediendo al link de abajo.
<https://jurisprudencia.mpd.gov.ar/Jurisprudencia/Forms/DispForm.aspx?ID=900&source=https://jurisprudencia.mpd.gov.ar/Jurisprudencia/Forms/voces.aspx?voces=OBRAS%20SOCIALES>

5) En el siguiente link se puede ver un fallo del año 2016, nuevamente a favor del afiliado y en contra de la OSPJN (Obra Social del Poder Judicial de la Nación) por solicitud de cobertura de tratamiento combinado de HCrh y freno de la pubertad en una niña que según la OSPJN no cumplía con los requisitos expuestos en la resolución del año 2010 para provisión de GH en niños con RCIU.

<http://www.marisaaizenberg.com/2017/03/obra-social-debe-cubrir-integramente.html>

6) También podemos encontrar fallos como éste del año 2017 a favor del afiliado aun cuando este hubiere falsificado datos de peso y talla en la declaración jurada al ingresar a la EMP. En este caso la EMP Swiss Medical había respondido, al descubrir el falseamiento de datos en la declaración jurada, desafiliando a la niña con déficit de talla y a su madre. A pesar de haber actuado según la ley, el juez se pronunció a favor de la afiliada obligando a la reafiliación y cobertura del 100% del tratamiento. Se puede leer con más detalle ingresando al link.

<https://aldiaargentina.microjuris.com/2017/09/15/obligacion-de-la-empresa-de-medicina-prepaga-demandada-de-reafiliar-y-mantener-la-cobertura-de-medicamentos-y-hormonas-de-crecimiento-para-el-tratamiento-que-lleva-adelante-la-hija-de-la-amparista/>

7) En el link de abajo, sentencia de 2019 del Juzgado de Rio Negro que obliga a OSDE a cubrir el 100% del tratamiento con HCrh. Al igual que en el caso contra Swiss Medical, la auditoría médica de OSDE había autorizado la cobertura del 40% aludiendo a que este medicamento no estaba explícito en el PMO.

<http://servicios.jusrionegro.gov.ar/inicio/comunicacionjudicial/index.php/noticias/item/2150-prepaga-debera-cubrir-el-total-del-tratamiento-de-un-nino-con-deficit-de-crecimiento>

8) Fallo a favor de la OSPJN publicado en junio del año en curso. Único caso encontrado respecto a Hormona de Crecimiento en que la Justicia falló a favor de una Obra Social, ya que en este caso, la OSPJN presentó una queja debido a que no se cumplían los criterios enunciados en la resolución del año 2014 para la cobertura al 100% de tratamiento con HCrh, como se puede ver en los 2 links de abajo

<https://www.erreius.com/Jurisprudencia/documento/20200108104237022>

<https://actualidadjuridicaonline.com/jurisprudencia-derecho-a-la-salud-cobertura-medica-inclusion-en-el-programa-medico-obligatorio-medida-cautelar-ausencia-de-verosimilitud-del-derecho-el-proceder-de-la-ospjn-ha-sido-conteste-con/>

9) Fallo de Juzgado de Amparo de Bariloche de este año obligando a la Obra social de los gastronómicos a la cobertura del 100% del tratamiento. Link correspondiente abajo.

<https://actualidadjuridicaonline.com/bariloche-obra-social-debera-proveer-hormonas-de-crecimiento/>

7- CONCLUSIÓN

El tratamiento con Hormona de Crecimiento recombinante humana es, como se ha podido ver a lo largo de esta monografía, un tratamiento costoso tanto para el Estado como para los financiadores (OOSS y EMP), no sólo por tratarse de un medicamento biológico, si no por ser de indicación prolongada (promedio 5 años). Además, si bien esto podría parecer una obviedad y aplicable a cualquier tratamiento, en caso de demorarse su inicio o interrumpirse, podría generar una importante pérdida en la efectividad, irrecuperable ya que el efecto de la misma varía según la edad y talla al inicio del tratamiento, siendo este mayor cuando se inicia a edades más tempranas, con tallas más bajas y más alejados del inicio de la pubertad. La baja talla por déficit de Hormona de Crecimiento y la baja talla relacionada a RCIU/PEG son dos condiciones bastante frecuentes aunque desconocidas, en términos del diagnóstico, tratamiento y seguimiento, para los auditores médicos sin experiencia en endocrinología pediátrica, crecimiento y desarrollo o pediatría. Esto hace dificultosa la evaluación de solicitudes de tratamiento con HCrh para muchos de ellos, con consecuentes errores tanto en la evaluación de pertinencia de indicación como en el seguimiento, suspensión, o solicitud de documentación respaldatoria para acceder al reintegro a través de SUR. A lo largo de esta monografía se intentó presentar con la mayor claridad posible los criterios diagnósticos de ambas patologías, las dosis de referencia para una y otra, la evidencia científica disponible a fin de tomar decisiones basadas en fuentes confiables y la legislación argentina al respecto. La misma contempla la cobertura tanto por medio de un programa especial, para aquellos que cuentan únicamente con la cobertura de salud pública, como por el Programa Médico Obligatorio y la Resolución SUR, que aseguran la cobertura al 100% por parte de OOSS y EMP y los requisitos para acceder al recupero de parte del tratamiento por el Sistema Único de Reintegro (SUR) para las OOSS, respectivamente. Respecto a este último punto, como se puede leer en la legislación presentada, los requisitos al momento del diagnóstico para solicitar apoyo financiero por SUR son menos específicos y detallados que los enumerados en la resolución del año 2014 para el ingreso al Programa Nacional De Asistencia De Tratamiento Con Hormona De Crecimiento. Por otro lado, tampoco se mencionan los criterios para continuidad y finalización del tratamiento, siendo tarea del médico auditor de la obra social o empresa de medicina prepaga evaluar la correspondencia de la indicación y continuidad del mismo. Estas razones enunciadas resaltan la importancia del conocimiento a fondo de los criterios diagnósticos y de los requisitos para la iniciación y continuidad del tratamiento. Además, como en toda auditoría de una medicación indicada por primera vez, es importante conocer el valor comercial de la misma, a fin de poder realizar un cálculo del costo del tratamiento. Respecto a esto, se presentó a modo de ejemplo el costo mensual con una de las marcas de HCrh aprobadas por ANMAT y el monto a recuperar del mismo a través del SUR, siendo éste de menos del 8% del total a afrontar por parte de las OOSS.

Se expuso además la jurisprudencia hallada al respecto de los tratamientos con HCrh en nuestro país ya que sirve de ayuda a la hora de tomar decisiones en auditoría médica ante casos que

resultan más dificultosos, teniendo en cuenta además, como ya se mencionó en reiteradas oportunidades, el tiempo y costo del tratamiento. Como resumen de la jurisprudencia encontrada, se puede observar que la Justicia falló en 11 de los 12 casos a favor de los beneficiarios y afiliados, fundamentándose en que corresponde la cobertura de la medicación al 100% debido a encontrarse dentro del PMO y en que, aunque la patología no estuviese contemplada en el PMO, éste constituye un piso prestacional y de ninguna manera puede dejarse de lado el derecho a la salud, más aun tratándose de la salud de una población vulnerable como es la pediátrica. En casos donde la intervención del juez fue solicitada debido a cambios de la marca por parte de los financiadores, se obligó a las obras sociales y prepagas a la cobertura de la marca comercial indicada por el médico tratante. Respecto a la provisión de Hormona de Crecimiento a través del Programa Nacional o Provinciales de Hormona de Crecimiento, toda vez que hubo discontinuidad en la misma esto originó reclamos y se obligó a garantizar la cobertura del tratamiento para los niños y niñas beneficiarios de estos programas. A manera de conclusión, el médico auditor que se encuentra ante una nueva indicación de tratamiento con HCrh y tuviera alguna duda respecto a su pertinencia o porcentaje de cobertura por parte de la OOSS o EMP, debe apoyarse, no sólo en la legislación y la evidencia científica disponible, sino también en la jurisprudencia encontrada al respecto para evitar realizar dictámenes que lleven con gran seguridad a una demanda judicial con altísima probabilidad de resultar a favor del demandante y con costo adicional para el financiador.

Por último, el apartado referido a la intercambiabilidad de productos biológicos en general, y de la HCrh en particular, fue incluido en esta monografía por resultar de interés por su aplicabilidad a todos los productos biológicos. La variabilidad en los valores de las diferentes marcas comerciales y la aparición de nuevos biosimilares con valores de mercado competitivos llevan a que el costo del tratamiento sea un factor decisivo en la elección de la marca dejando de lado, riesgosamente, la posible aparición de efectos adversos a largo plazo por inmunogenicidad o por errores de aplicación debido a un cambio en el dispositivo de aplicación no acompañado de la correspondiente instrucción al paciente, ya que estos varían de marca a marca. Tanto la jurisprudencia presentada como la posición de los especialistas respecto a la intercambiabilidad, desaconsejan el cambio de marca por parte del médico auditor del financiador, sea este el Estado, una OS o EMP, o por parte de la farmacia, sin que el médico tratante hubiera participado en esta decisión. Respecto a los informes presentados, se debe hacer una lectura crítica de los mismos ya que, llamativamente, en ambos el factor tomado en cuenta para llegar a la recomendación final es la falta de evidencia científica disponible respecto de los efectos adversos a largo plazo en tratamientos donde se ha realizado un cambio de marca comercial entre un medicamento original y su biosimilar o entre dos biosimilares. Los autores del primer informe concluyen que no se desaconseja la intercambiabilidad, mientras los del segundo informe, los especialistas en endocrinología pediátrica, con el mismo fundamento, la desaconsejan

totalmente. Impresiona que, ante la falta de evidencia científica, la decisión más prudente, es por el momento respetar la elección del médico prescriptor.

BIBLIOGRAFÍA:

Alonso, G., Balbi, V., Bazán de Casella, C., Belgorovsky, A., *et al.*, 2019. Posición de los endocrinólogos pediatras argentinos acerca de la intercambiabilidad de hormonas de crecimiento. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 117(4), pp. 213-215. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_com_alonso_11-6pdf_1559936266.pdf

Barbier, L., Ebbers, H.C., Declerck, P., Simoens, S., Vulto, A.G. y Huys, I., 2020. The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 108(4), pp. 734-755. doi:10.1002/cpt.1836

Clayton, P.E., Cianfarani, S., Czernichow, P., Johannsson, G., Rapaport, R. and Rogol, A., 2007. Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92, pp. 804-810. doi: 10.1210/jc.2006-2017. Disponible en: http://www.ghresearchsociety.org/files/2007_Consensus_SGA.pdf

Collett-Solberg, P., Ambler, G., Backeljauw, P., *et al.*, 2019. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Childre, Guidelines. *Hormone Research in Paediatrics*, 12(9) pp. 1-14 DOI: 10.1159/000502231. Disponible en: <http://www.ghresearchsociety.org/files/Diagnosis,%20Genetics,%20and%20Therapy%20of%20Short%20Stature%20in%20Children%20A%20Growth%20Hormone%20Research%20Society%20International%20Perspective.pdf>

Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría, 2014. Actualización. Indicaciones actuales para el uso de la hormona de crecimiento. Growth hormone treatment update. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 112(1), pp. 89-95. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/indicaciones-actuales-para-el-uso-de-la-hormona-de-crecimiento-comit-eacute-de-endocrinologia-.pdf>

Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría, 2017. Restricción del crecimiento intrauterino: perspectiva endocrinológica Actualización de octubre de 2016 de la publicación de Archivos Argentinos de Pediatría 2007. Intrauterine growth restriction: endocrinological perspective Update of the 2007 version. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 115 Supl 3, pp. 63-67. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos_restriccion-del-crecimiento-intrauterino-perspectiva-endocrinologica-70.pdf

Dahlgren, J. and Wikland, K.A., 2005. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatric Research*, 57, pp. 216-222. DOI: 10.1203/01.PDR.0000148716.71231.81. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/15585685>

Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria, 2016. Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria sobre efectividad y seguridad de productos Biosimilares de Hormona de Crecimiento. Fecha de realización: 22/02/2016. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/efectividad-productos-biosimilares-hormona-crecimiento.pdf>

Feagan, B.G., Marabani, M., Wu, J.J., Faccin, F., Spronk, C. y Castañeda-Hernández, G., 2020. The Challenges of Switching Therapies in an Evolving Multiple Biosimilars Landscape: A Narrative Review of Current Evidence. *Advances in Therapy*, 37(11), pp. 4491-4518. doi:10.1007/s12325-020-01472-1

Grimberg, A., DiVall, S., Polychronakos, C., Allen, D., Cohen, L., Quintos, J. B., Rossi, W., Feudtner, C. and Murad, M. H., on behalf of the Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society, 2016. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*, 86, pp. 361–397. DOI: 10.1159/000452150. Disponible en: <https://www.endoweb.net/images/pdfs/2016.Guidelines.for.Growth.Hormone.and.Insulin.Like.Growth.Factor.pdf>

McKinnon, R.A., Cook, M., Liauw, W., *et al.*, 2018. Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs*, 32(1), pp. 27-52. doi:10.1007/s40259-017-0256-z

Ministerio de Salud de la Nación, 2004. Resolución N° 310/2004. Publicado en Boletín Oficial 15/04/2004. Disponible en: <https://www.sssalud.gob.ar/normativas/consulta/000595.pdf>

Ministerio de Salud de la Nación, 2015. Resolución N°2329/2014. Publicado en Boletín Oficial 02/01/2015. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/240000-244999/240390/norma.htm>

Ministerio de Salud, Superintendencia de Seguros de Salud, 2017. Resolución N° 46/2017. Publicado en Boletín Oficial 08/02/2017. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/271646/norma.htm>

Murdoch, B. y Caulfield, T., 2020. The Law and Ethics of Switching from Biologic to Biosimilar in Canada. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 3(5), pp. 228-233. doi:10.1093/jcag/gwz043

National Institute for Health and Care Excellence, NICE Guidance, 2010. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. Technology appraisal guidance. Published: 26 May 2010. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188>

Pozo Román, J., 2015. Crecimiento normal y talla baja. Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria. *Pediatría Integral*, Volumen XIX Número 6, Jul-Ago 2015. Curso VI. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-07/crecimiento-normal-y-talla-baja/>

Superintendencia de Servicios de Salud, 2004. Resolución N° 30/2004. Publicado en Boletín Oficial 30/01/2004. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/90000-94999/92321/norma.htm>