

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
PT 114-2023/V1/21032023**

# **Informe de Posicionamiento Terapéutico de somatrogón (Ngenla®) en niños y adolescentes a partir de los 3 años con trastornos del crecimiento debido a una secreción insuficiente de la hormona del crecimiento**

**Fecha de publicación: 21/03/2023**

## **INTRODUCCIÓN**

La hormona de crecimiento (GH, growth hormone) es una hormona sintetizada por las células somatotropas de la adenohipófisis, células acidófilas que se localizan en las zonas laterales de la glándula. La GH hipofisaria es realmente un conjunto de hormonas, constituida mayoritariamente por una proteína de 191 aminoácidos y 22 kDa. La GH es secretada en forma de picos con un ritmo circadiano, apareciendo los más intensos durante las primeras horas del sueño profundo, y con una vida media en plasma de unos 30 minutos (1). La GH estimula la producción hepática y la liberación del factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 (IGF-I) en la circulación sistémica. El hipotálamo controla la síntesis y secreción de la GH mediante dos neurohormonas: una de carácter estimulador, denominada hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y otra de carácter inhibitorio, la somatostatina (SS). Existen otros factores implicados en controlar la secreción de la GH, que generalmente actúan sobre el hipotálamo regulando la liberación de GHRH o SS (2).

La deficiencia de hormona de crecimiento (DGH) afecta aproximadamente a 1-5 de cada 10.000 habitantes en la UE. La DGH provoca un retraso crónico de crecimiento asociado a baja talla armónica. Otras manifestaciones clínicas dependerán de la etiología (genética, adquirida o idiopática), de la intensidad de la deficiencia, la etapa del desarrollo y de si es la única hormona hipofisaria afectada o existe afectación de otras hormonas hipofisarias. En la edad pediátrica, la mayor parte de DGH no tienen una causa conocida y son catalogadas como idiopáticas.

El diagnóstico de DGH combina criterios auxológicos/clínicos, bioquímicos y la evaluación radiológica del hipotálamo y glándula pituitaria.

Los criterios diagnósticos clínicos están bien establecidos. Se han desarrollado criterios de referencia para profesionales sanitarios, encaminados a la detección precoz de trastornos del crecimiento, basados en la combinación de una baja puntuación de la desviación estándar (SDS, por sus siglas en inglés) de la estatura, discrepancia con la altura objetivo y la desaceleración del crecimiento (3, 4). Aunque las gráficas de crecimiento de la OMS pueden ser utilizadas en niños hasta los 2 años (5), las gráficas locales

de crecimiento, cuando estén disponibles, son más apropiadas para niños mayores.

Es imprescindible tomar medidas auxológicas precisas. Los niños con alguna de las siguientes características deben ser considerados para la evaluación de la patología: baja estatura con una SDS de la estatura < -2, altura que claramente se desvía de los antecedentes familiares o una reducción significativa de la SDS de la estatura (3, 6, 7).

Por el contrario, los criterios diagnósticos hormonales continúan siendo un rompecabezas a pesar de los esfuerzos realizados para armonizar las técnicas bioquímicas de análisis de GH y de IGF-I. Los valores de IGF-I son una pieza importante en el diagnóstico de DGH, aunque algunos factores pueden contribuir a una variabilidad en los resultados de las pruebas diagnósticas (8). Niveles bajos de IGF-I, habiéndose excluido otras causas (hepatopatía, desnutrición, etc.), son sugestivos de diagnóstico de DGH, sin embargo, en niños menores de 8 años, el rango normal de niveles de IGF-I es tan bajo que se escapa a la sensibilidad de la prueba diagnóstica siendo difícil de interpretar. Niveles IGF-I SDS > 0 sugieren que la DGH sea poco probable (9, 10). La proteína de unión al IGF-I (IGFBP-3) se considera un biomarcador más apropiado que IGF-I para menores de 8 años (11,12), pero es menos sensible que el IGF-I a partir de los 8 años de edad. Los niños con DGH pueden tener retraso en la maduración física, por lo tanto, la evaluación de IGF-I debe interpretarse en relación con el estado de desarrollo puberal (13).

El diagnóstico también debe basarse en test de estimulación de GH a diferentes estímulos, considerándose DGH grave picos de GH < 3ng/mL en pruebas de provocación en combinación con una alta probabilidad previa de DGH según la información clínica, de laboratorio y de imágenes (14). Los diagnósticos basados en los estímulos secretores de GH han demostrado ser de escasa utilidad clínica para predecir la respuesta terapéutica a la GH.

Las imágenes de Resonancia Magnética (MRI) del hipotálamo y la glándula pituitaria deben realizarse en todos los pacientes diagnosticados de DGH para detectar defectos anatómicos (15).

El tratamiento sustitutivo con GH humana recombinante está disponible desde hace más de 30 años. En niños y adolescentes la efectividad se relaciona con rápida

recuperación del crecimiento, mantenimiento normal del crecimiento, crecimiento puberal apropiado en tiempo y magnitud, así como el logro de una estatura de adulto en un rango de tiempo normal. Además, la efectividad en niños debe incluir el logro de una composición y funcionamiento corporal normal, la normalización de las desviaciones bioquímicas asociadas a la DGH durante el periodo post-puberal y a lo largo de toda la vida.

Las dosis de GH se calcula en base al peso o a la superficie corporal (16). Los preparados de GH disponibles hasta la fecha precisan de su administración en forma de inyección subcutánea diaria, lo que puede resultar incómodo para los pacientes y puede desencadenar problemas de adherencia a la medicación y, en consecuencia, de eficacia terapéutica. Se estima que la falta de adherencia al tratamiento es alrededor del 36-49% (17). Nuevas formulaciones de acción prolongada de esta hormona permitirán su administración en inyecciones semanales.

Tabla 1 de alternativas similares (en el Anexo 1).

## SOMATROGÓN (NGENLA®)

Somatrogón (Ngenla®) fue designado como medicamento huérfano durante su desarrollo el 24 de enero 2013 (18). Recientemente el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), tras la opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), reevaluó y decidió mantener la designación de medicamento huérfano el 17 de febrero 2022 (19).

El 16 de diciembre de 2021, el CHMP emitió una opinión positiva, recomendando la concesión de una autorización de comercialización para el medicamento somatrogón, destinado a niños y adolescentes a partir de los 3 años con trastornos del crecimiento debido a una secreción insuficiente de la hormona del crecimiento (20).

Se presenta en forma de solución para inyección en plumas precargadas que contienen 24 mg y 60 mg por cada 1,2 ml. La dosis recomendada para pacientes previamente tratados o no con GH diaria es de 0,66 mg/kg de peso corporal, administrado en forma de inyección subcutánea semanal. En el caso de que se necesiten dosis mayores a 30 mg (es decir peso corporal > 45 kg), se deben administrar dos inyecciones (21). La dosis debe ser ajustada en base a la velocidad de crecimiento (VC), los eventos adversos (EA), el peso corporal y las concentraciones séricas de IGF-I (17). En el caso de los pacientes que cambian de medicamentos con hormona del crecimiento diarios, el tratamiento semanal con somatrogón puede iniciarse a una dosis de 0,66 mg/kg/semana al día siguiente de la última inyección diaria.

## Farmacología

Somatrogón (Ngenla®) es un derivado de la GH humana recombinante (rhGH) de acción prolongada con

propiedades de unión y mecanismo de acción similar al de la GH humana.

De acuerdo con la señalización de GH, la unión de somatrogón conduce a la activación de la vía de señalización STAT5b y aumenta la concentración sérica de IGF-I. El IGF-I se incrementa de manera dosis dependiente durante el tratamiento y media el efecto clínico. Como resultado final, se produce el crecimiento longitudinal y la mejora en la VC en los pacientes pediátricos con DGH (17).

Se ha investigado la farmacocinética (PK) de somatrogón en comparación con la administración de GH diaria en niños con DGH. Somatrogón, muestra un modelo bicompartimental lineal con una absorción de primer orden. La GH diaria muestra un modelo monocompartimental. Para ambos, los parámetros sistémicos normalizados por peso fueron preferidos sobre la escala alométrica. Esto apoya la dosificación en base al peso. La concentración de GH diaria se redujo a la mitad tras alcanzar su máximo a las 8,1 h. La concentración de somatrogón se redujo a la mitad tras alcanzar su pico a las 27,4 horas. La semivida efectiva estimada basada en farmacocinética poblacional (popPK) es de 28,2 horas; somatrogón estará presente en la circulación durante aproximadamente 6 días después de la última dosis (22).

Se realizó un estudio multicéntrico fase 2 de búsqueda de dosis (CP-4-004) (23), aleatorizado, de grupos paralelos, abierto y con control activo (somatropina) con pacientes pediátricos con DGH y sin tratamiento previo con rhGH. Cuarenta y dos pacientes fueron aleatorizados para recibir una de estas tres dosis de somatrogón (0,25, 0,48 o 0,66 mg/kg) una vez por semana y 11 pacientes recibieron somatropina (Genotropin® 0,034 mg/kg) diaria. La exposición a somatrogón aumentó de manera dosis-dependiente. La semivida de somatrogón para cada uno de los grupos de dosificación osciló entre 18,3 y 36,1 horas, lo que apoya la dosificación semanal y corresponde a unas ratios de acumulación de 1,001 a 1,04. Según el análisis popPK de somatrogón en niños con DGH, el índice de acumulación estimado post hoc media  $\pm$  SD fue de  $1,02 \pm 0,004$  y la semivida fue de  $28,3 \pm 1,52$  horas. Por lo tanto, hay una acumulación mínima de somatrogón con la dosificación semanal (17).

Respecto de los efectos farmacodinámicos, el somatrogón aumentó las concentraciones de IGF-I. La evaluación de la puntuación de la desviación estándar del IGF-I (IGF-I SDS) media sobre el intervalo de dosificación, realizada aproximadamente 96 horas después de la administración de la dosis, mostró que los valores del IGF-I se normalizaron al mes de tratamiento.

## Eficacia

El análisis de la eficacia de somatrogón en niños de 3 a < 12 años con DGH se exploró en el estudio de búsqueda de dosis de fase 2 (CP-4-004) y su periodo extendido abierto

(OLE), en un estudio pivotal de fase 3 (CP-4-006 + OLE) y en un estudio de preferencia de fase 3 (C0311002).

#### *Estudio pivotal CP-4-006 + OLE (17, 24)*

El estudio CP-4-006 (n=224) es un ensayo clínico de no inferioridad de fase 3, multicéntrico, abierto, aleatorizado, de 12 meses de duración, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de una dosis de 0,66 mg/kg/semana de somatrogón comparado con 0,034 mg/kg/día de somatropina en 224 pacientes pediátricos prepuberales con DGH. Los pacientes elegibles que completaron los 12 meses del estudio principal pudieron continuar el tratamiento con somatrogón en un estudio abierto extendido OLE de un solo brazo para recopilar información adicional sobre seguridad y eficacia a largo plazo hasta el registro.

Los criterios de inclusión fueron:

- Niños prepuberales con edad comprendida entre 3 años y < 11 años para niñas y entre 3 y < 12 años para niños
- Déficit aislado de GH o deficiencia múltiple de hormonas pituitarias.
- Diagnóstico de DGH confirmado mediante dos pruebas diferentes de estimulación de la GH, definido como un pico de GH  $\leq 10$  ng/mL
- Nivel basal de IGF-I de al menos 1 SD por debajo del nivel medio de IGF-I estandarizado por edad y sexo (IGF-I SDS  $\leq -1,0$ )
- Edad ósea retrasada menor a la edad cronológica (CA), siendo < 10 para niñas y < 11 para niños
- Disminución de altura y VC definida como:
  - VC anualizada por debajo del percentil 25 para la CA (VC < -0.7 SDS) y género según la calculadora del sponsor
  - El intervalo entre 2 mediciones de altura debe ser de al menos 6 meses, pero no debe exceder los 18 meses antes de la inclusión
- No haber recibido tratamiento previo con rhGH

Los pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional, con estatura corta idiopática, o con otra causa de estatura baja fueron excluidos.

Las dosis de somatrogón y somatropina fueron ajustadas cada 3 meses en función del peso corporal de los pacientes.

El objetivo principal del estudio fue demostrar que la VC anual en cm tras la administración semanal de somatrogón no es inferior a la administración diaria de somatropina a las 52 semanas, con un margen de no inferioridad de -1,8 cm/año. Los objetivos secundarios fueron evaluar la seguridad y tolerabilidad de la administración semanal de somatrogón; la evaluación del efecto de las administraciones semanales de somatrogón frente a las diarias de somatropina en la calidad de vida durante los

primeros 12 meses de tratamiento, y demostrar el funcionamiento adecuado de la pluma precargada desechable multidosis. El objetivo del periodo OLE fue demostrar la seguridad y eficacia de somatrogón a largo plazo.

La variable principal de eficacia fue la VC anual expresada en cm/año después de 12 meses de tratamiento.

Las variables secundarias de eficacia auxológica/clínicas incluían medidas de VC anualizado a los 6 meses de tratamiento; el cambio en la SDS de la estatura a los 6 y 12 meses comparado con la situación inicial; y el cambio en la maduración ósea (BM), calculada como edad ósea/edad cronológica (BA/CA), a los 12 meses comparado con la BM en el screening.

Como variables secundarias bioquímicas se evaluó los niveles absolutos de IGF-I, IGF-I SDS, IGFBP-3 y IGFBP-3 SDS en el día 4 (-1) tras la administración de somatrogón.

Como variables de seguridad se incluyeron EA, eventos adversos graves, eventos adversos en el lugar de inyección, la incidencia de anticuerpos anti-somatrogón, el perfil lipídico, el metabolismo de la glucosa, la función tiroidea y ECG.

El estudio incluyó 536 pacientes, de los cuales 228 fueron aleatorizados. Un total de 224 recibieron finalmente al menos una dosis. De ellos, 109 fueron asignados al grupo de somatrogón, de los cuales 108 finalizaron el estudio, y 115 fueron asignados al grupo de somatropina, de los cuales 114 terminaron el estudio.

La aleatorización fue 1:1 y los pacientes se estratificaron en función de los picos de niveles de GH ( $\leq 3$  ng/mL;  $> 3$  a  $\leq 7$  ng/mL; y  $> 7$  a  $\leq 10$  ng/mL), de CA ( $\geq 3$  años;  $> 3$  y  $\leq 7$  años y  $> 7$  y  $\leq 10$  años) y de las regiones geográficas.

#### *Resultados*

Las características basales de los pacientes en ambos grupos de tratamiento fueron balanceadas. La edad media fue 7,72 años, siendo 40,2% en la franja de edad de entre 3 y 7 años, y 59,8% para los mayores de 7 años. El 71,9% eran varones y el 28,1% mujeres. La mayoría de los pacientes eran caucásicos (74,6%), seguido de asiáticos (20,1%) y otras razas con porcentajes muy bajos. La altura inicial era similar en ambas cohortes, 109,8 cm para el grupo de somatrogón y 110,5 cm para el grupo de somatropina. Los picos de niveles de GH fueron similares en los grupos. La media (SD) de edad ósea fue 5,46 para somatrogón y 5,19 para somatropina. La media (SD) de BM fue 0,68 para somatrogón y 0,65 para somatropina. La media (SD) de la altura (SDS) fue -2,94 para somatrogón y -2,78 para somatropina.

Somatrogón demostró una VC a los 12 meses de 10,10 cm/año comparado con somatropina con una VC de 9,78 cm/año. La diferencia de la media de mínimos cuadrados (LSM) fue de 0,33 (IC95% -0,24 a 0,89) a favor de somatrogón (Tabla 2) y el límite inferior del IC95% bilateral fue mayor que el margen de no inferioridad

preespecificado (-1,8 cm/año), lo que demuestra la no inferioridad de somatrogón semanal frente a somatropina diaria (17).

La VC a los 6 meses fue de 10,59 cm/año para somatrogón y 10,04 cm/año para somatropina. La diferencia de LSM fue de 0,55 (IC95% -0,13 a 1,23). (17)

El cambio en la SDS de la estatura para somatrogón y somatropina, respectivamente, fue a los 12 meses de 0,92 y 0,87 (la diferencia de LSM fue 0,05; IC95% -0,06 a 0,16), y a los 6 meses fue de 0,54 y 0,48 (la diferencia de LSM fue 0,06; IC95% -0,01 a 0,13). El cambio en la SDS de la estatura desde el inicio mejoró en cada visita y fue comparable entre los grupos de somatrogón y somatropina en el mes 12 (Tabla 2). (17)

**Tabla 2. Eficacia de somatrogón comparado con somatropina en pacientes pediátricos con DGH en el mes 12.**

Variable	Grupo de tratamiento		LSM diferencia (IC95%)
	Somatrogón (N=109)	Somatropina (N=115)	
	LSM estimado	LSM estimado	
VC (cm/año)	10,10	9,78	0,33 (-0,24; 0,89)
SDS de la estatura	-1,94	-1,99	0,05 (-0,06; 0,16)
Cambio en la SDS de la estatura	0,92	0,87	0,05 (-0,06; 0,16)

El cambio en la BM a los 12 meses fue de media (SD) 0,72 (0,17) en ambos grupos de tratamiento.

La SDS del IGF-I a los 12 meses fue de 0,65 (1,32) para somatrogón y -0,69 (1,09) para somatropina. El cambio desde el inicio de la SDS del IGF-I fue de 2,60 (1,26) y 1,02 (0,87) para somatrogón y somatropina respectivamente. La media de la SDS del IGF-I en el grupo de somatrogón se aproxima a 0 en el mes 1 y permanece por encima de 0 hasta los 12 meses (0,65 SDS a los 12 meses). La media de la SDS del IGF-I en el grupo de somatropina permanece próximo a 0 SDS en todas las visitas, oscilando entre -0,69 SDS y -0,16 SDS. El cambio en BM expresado como BA/CA fue similar en ambos grupos. En el grupo de somatrogón, la media (SD) fue de 1,07 (0,73) y en el de somatropina de 1,12 (0,75).

El cambio de la SDS del IGF-1 desde el inicio en el mes 12 fue de 1,62 (1,15 SD) y 0,74 (0,77 SD) para somatrogón y somatropina respectivamente.

La calidad de vida, como variable exploratoria, fue evaluada usando cuestionarios QoLISSY (Quality of Life in Short Stature Youth), diseñada para niños entre 8 y 18 años (25). Los resultados demostraron que ambos grupos de tratamiento tuvieron incrementos similares en calidad de vida.

Como conclusión de este estudio pivotal de fase 3, respecto a la variable principal VC a los 12 meses, la dosis de somatrogón 0,66 mg/kg administrada semanalmente fue no inferior a somatropina administrada diariamente. El margen de no inferioridad establecido fue de -1,8 cm/año. Esta no inferioridad también fue demostrada en términos de la SDS de la estatura y cambio en la BM.

Los resultados de análisis de sensibilidad adicionales de la VC a los 12 meses fueron generalmente consistentes con el resultado del análisis primario.

Respecto a la eficacia a largo plazo, 212 pacientes de los 222 que completaron los 12 meses del estudio principal CP-4-006 continuaron en el periodo de extensión abierto (OLE). A partir de la fecha de corte, los datos de eficacia estaban disponibles para 94 pacientes en el mes 18 (mes 6 de OLE), y 9 pacientes en el mes 24 (mes 12 de OLE). A los pacientes que estaban recibiendo somatropina se les cambió a somatrogón semanal. La VC anualizada con el tratamiento con somatrogón semanal permaneció por encima del basal a lo largo del periodo OLE. La VC anualizada para los pacientes que cambiaron de somatropina a somatrogón al comienzo del periodo de extensión fue consistente con los pacientes que recibieron somatrogón durante el estudio principal y durante todo el periodo OLE (17).

El cambio en la SDS de la estatura desde la situación inicial demostró una mejora sustancial con el somatrogón semanal en el estudio principal, esto se mantuvo durante el tiempo en el periodo OLE. Las mejoras en el cambio en la SDS de la estatura desde la situación inicial y la SDS de la estatura para los pacientes que cambiaron de somatropina a somatrogón al comienzo del periodo OLE fueron consistentes con los pacientes que recibieron somatrogón durante el estudio principal y durante todo el periodo OLE.

Los valores de la SDS del IGF-I con el tratamiento semanal con somatrogón se aproximaron a 0 al comienzo del estudio principal y permanecieron en el intervalo terapéutico objetivo durante el periodo OLE. Los valores de la SDS del IGF-I para los pacientes que cambiaron de somatropina a somatrogón al comienzo del periodo OLE fueron consistentes con los pacientes que recibieron somatrogón durante el estudio principal y durante todo el periodo OLE.

Los resultados de los análisis de subgrupos poblacionales pre-especificados (edad, género, raza, etnia, niveles máximos de GH, región y estado de anticuerpos antifármaco [ADA]) comparando somatrogón y



somatropina, para la variable de eficacia principal, fueron generalmente consistentes con los resultados generales.

Respecto a la eficacia por estado de ADA, la generación de anticuerpos anti-somatrogón fue notificado en 84 pacientes (77,1 %) durante los primeros 12 meses de tratamiento. La presencia de ADA fue detectable en la mayoría de los pacientes después de 6 meses de tratamiento y generalmente persistieron al menos 6 meses después. Los hallazgos clínicos generales en los pacientes pediátricos ADA positivos para somatrogón fueron generalmente indistinguibles de aquellos que fueron ADA negativos.

#### *Estudio de preferencia de los pacientes (C0311002) (17,26)*

Se trata de un estudio fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto y cruzado para evaluar la percepción de la carga del tratamiento con el uso de una GH semanal (somatrogón) comparado con una GH diaria (somatropina). El objetivo del estudio fue determinar si existe un beneficio con la administración semanal de somatrogón comparado con la administración diaria de GH. Ese beneficio es definido como una mayor adherencia y aceptación del tratamiento. Para la evaluación de los resultados se utilizó unos cuestionarios diseñados específicamente para medir la experiencia de los pacientes en la autoadministración o de los cuidadores en la administración de inyecciones de GH (DCOA).

La variable principal es la evaluación de la carga del tratamiento, como la diferencia de las medias en las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios de interferencia general en la vida (DCOA 1), en pacientes tratados con inyecciones semanales de somatrogón frente a inyecciones diarias de somatropina. Los cuestionarios fueron completados por los pacientes/cuidadores.

En este estudio de preferencia fueron incluidos niños entre 3 y < 18 años con DGH aislada o insuficiencia de GH; actualmente con tratamiento con GH durante al menos 3 meses con una dosis estable de Genotropin Pen®; Genotropin GoQuick Pen®; HumatroPen® u Omnitrope® Pen, y con valores de la SDS del IGF-I < 2.

Los pacientes fueron aleatorizados con una ratio 1:1. Una secuencia constaba de 12 semanas de tratamiento con somatropina diaria seguido de 12 semanas de tratamiento con somatrogón semanal. La otra secuencia comenzó con 12 semanas de tratamiento con somatrogón semanal seguido de 12 semanas de tratamiento con somatropina diario. No hubo periodo de lavado.

Ochenta y siete pacientes fueron reclutados (43 pacientes recibieron somatropina y 44 somatrogón) de los cuales 85 completaron el estudio (97,7 %).

La puntuación total de interferencia general en la vida fue menor para el somatrogón semanal que para la somatropina diaria. La diferencia de las medias (somatrogón-somatropina) a las 12 semanas fue -15,49 (IC95%: -19,71 a -11,27). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) e indica que somatrogón es mejor respecto a la interferencia general en la vida de los pacientes.

Respecto de las variables secundarias, las diferencias de puntuación media estimada para la mayoría de las variables dentro del cuestionario DCOA 1 mostraron una mejora con la frecuencia de inyección de somatrogón semanal en comparación con la frecuencia de inyección de somatropina diaria. Estas diferencias fueron generalmente estadísticamente significativas. En cuanto a la proporción de participantes/cuidadores que respondieron al cuestionario DCOA 2 en la semana 24, la mayoría prefirieron la inyección semanal de somatrogón frente a aquellos que prefirieron la inyección diaria de somatropina o no expresaron preferencia o diferencia. En cuanto a la impresión global del paciente en las semanas 12 y 24, la frecuencia de inyección semanal de somatrogón tuvo menos impacto en las actividades diarias que la frecuencia de inyección diaria de somatropina.

#### *Limitaciones, validez y utilidad práctica*

Los resultados del estudio pivotal CP-4-006 parecen aplicables a la práctica clínica no sólo por el tamaño muestral, sino también por la participación de 21 países de 4 continentes incluyendo pacientes de diferentes características demográficas. Además, se trata de un ensayo aleatorizado y controlado.

El estudio pivotal CP-4-006 se diseñó como un ensayo de no inferioridad de somatrogón semanal frente a GH diaria (somatropina, control activo abierto) y no para detectar diferencias entre ambos tratamientos. Otras limitaciones a mencionar son la menor representatividad de las mujeres en los grupos de tratamiento, la falta de resultados en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática o renal, el escaso reclutamiento de niños de otras razas distintas a la caucásica y asiática. La duración del estudio principal, 52 semanas, es consistente con el tiempo mínimo necesario para evaluar la variable principal de eficacia. La variable principal de eficacia, VC a los 12 meses, es adecuada para valorar la terapia sustitutiva con GH. En cuanto a las variables secundarias, los niveles absolutos de IGF-I, IGF-I SDS, IGFBP-3 y IGFBP-3 SDS, se tratan de variables subrogadas relacionadas con el mecanismo de acción del fármaco.

No existen datos de eficacia en niños menores a 3 años, siendo esto compatible con la indicación autorizada. Asimismo, los datos de eficacia en niños mayores de 12 años son limitados.

Por otro lado, la información del cambio de somatropina a somatrogón es limitada, procediendo de los pacientes que tras finalizar el estudio fase 2, deciden participar en el estudio de extensión. En dicho grupo, el cambio de la somatropina diaria a la somatropina semanal en el segundo año del estudio demostró ser no inferior a recibir la somatropina semanal durante dos años. Los ensayos comentados no permiten valorar los efectos de somatrogón a largo plazo, ni los posibles efectos del tratamiento sobre factores de riesgo cardiovasculares, las alteraciones metabólicas a largo plazo o la mortalidad.

### *Evaluaciones por otros organismos*

La Oficina Canadiense de Coordinación para la Evaluación de Tecnología de la Salud (CADTH) recomienda somatrogón para niños prepuberales a partir de 3 años de edad diagnosticados de DGH, siempre que el coste no supere el coste de tratamiento con somatropina (27).

En el momento de la elaboración de este informe no existen evaluaciones de otros organismos.

### **Seguridad**

Los datos de seguridad se basan en los estudios fase 2 (CP-4-004) y fase 3 (CP-4-006) y sus respectivos periodos de extensión abiertos (OLE). Incluyeron 269 pacientes con DGH expuestos a somatrogón semanal, con edades comprendidas entre los 3 y < 12 años. La exposición total combinada a somatrogón en estos estudios fue de 476,8 pacientes/año. La media de la duración de la exposición fue de 14,9 meses. Un total de 147 pacientes fueron tratados más de 12 meses y 5 pacientes fueron tratados entre 24 y 30 meses (17).

En los estudios CP-4-004 y CP-4-006, 216 pacientes notificaron eventos adversos (EA), siendo en su mayoría leves o moderados y de perfil similar en los dos ensayos. No hubo ningún caso de muerte ni ningún efecto adverso grave relacionado con el tratamiento. En el estudio fase 3 CP-4-006, los eventos adversos emergentes con el tratamiento (TEAEs) de cualquier causalidad para aquellos eventos reportados en  $\geq 5\%$  de pacientes fueron similares en ambos grupos: 84,4% en el grupo de somatrogón y 78,3% en el grupo de somatropina. Respecto a los TEAEs generales por cualquier causalidad, el porcentaje reportado fue del 87,2% de somatrogón frente al 84,3% con somatropina. Los EA más comunes, para el grupo de somatrogón y somatropina respectivamente, fueron: dolor en el lugar de inyección (39,4% vs 25,2%), nasofaringitis (22,9% vs 25,2%), cefalea (16,5% vs 21,7%) y pirexia (16,5% vs 13,9%). Los EA relacionados con el lugar de inyección fueron más frecuentes en el grupo de somatrogón. A parte del dolor en el lugar de la inyección, los EA más notificados fueron: dolor severo en el lugar de inyección (4,6 % vs 2,6%), eritema en el lugar de inyección (8,3% vs 0,0%), prurito en el lugar de inyección (5,5% vs 0,0%), hinchazón en el lugar de inyección (4,6% vs 0,0%) e induración en el lugar de inyección (3,7% vs 0,9%).

Por otro lado, ambos grupos tuvieron tasas similares de EA graves (somatrogón 2,8% vs. 1,7% somatropina) y ninguno relacionado con el tratamiento. Solo 1 paciente abandonó el estudio debido a un EA (eritema e induración en el sitio de inyección).

En el periodo OLE del estudio CP-4-006 el 58% de los pacientes notificaron EA y la incidencia fue menor que en el estudio principal. Los pacientes que fueron inicialmente aleatorizados al grupo de somatropina en el estudio principal experimentaron una incidencia mayor de EA que los pacientes inicialmente aleatorizados a somatrogón (68,5% vs 47,1%) respectivamente. Los EA más comunes

fueron dolor en el lugar de inyección (22,6%), nasofaringitis (13,7%), pirexia (7,1%) y cefalea (7,1%) (22). La tasa de dolor en el lugar de inyección notificado por paciente año fue ligeramente inferior en los pacientes originalmente aleatorizados a somatrogón frente a aquellos pacientes originalmente aleatorizados a somatropina (4,75 vs 5,25 respectivamente). En los pacientes originalmente tratados con somatrogón los EA fueron notificados más frecuentemente en el subgrupo con anticuerpos antifármaco positivos (ADA+). Sin embargo, en los pacientes aleatorizados a somatropina, los EA fueron notificados más frecuentemente en el subgrupo ADA-. No existe un claro patrón de asociación entre EA notificados y el estado de ADA.

La mayoría de los pacientes en los estudios CP-4-004 y CP-4-006, en sus estudios principales y sus periodos OLE, tuvieron valores de la SDS del IGF-I dentro de los límites normales. En el periodo OLE del estudio CP-4-004 la proporción de pacientes con IGF-I SDS > 2 fue significativa y fluctuó (15,9% en año 2, 16,3% en año 3, 2,6% en año 4 y 27,5% en año 5). La proporción de participantes del estudio principal CP-4-006 con niveles IGF-I SDS > 2 fue considerablemente mayor en el grupo de somatrogón (12,8%) comparado con el de somatropina (0,9%), además la proporción de pacientes en el grupo de somatrogón con IGF-I SDS > 2 aumentó a lo largo de todos los ciclos de tratamiento. Los niveles séricos mantenidos elevados de IGF-I (IGF-I SDS > 2) en pacientes tratados con somatrogón comparados con dosis diarias de somatropina es una preocupación. El IGF-I ha estado asociado con la intolerancia a la glucosa y a la tumorigénesis (28), aunque somatrogón ha demostrado un perfil de seguridad comparable a somatropina, no mostrando diferencias en el metabolismo de la glucosa, ni en niveles de HbA1c e insulina durante el periodo OLE.

La incidencia total de pacientes con EA relacionados con inmunogenicidad/hipersensibilidad fue 18,3% en el grupo de somatrogón y 7,8% en el grupo de somatropina. En el grupo de somatrogón los EA más comunes fueron conjuntivitis alérgica (2,8%), rash generalizado (2,8%) y rinitis alérgica (2,8%). En el grupo de somatropina, el EA más frecuente fue rash (2,6%) (17).

Hubo algunas diferencias entre varios subgrupos de edad, género o regiones respecto a la incidencia de EA. Las notificaciones de reacciones inmunogénicas fue mayor en el subgrupo de > 3 años y  $\leq 7$  años comparado al subgrupo > 7 años (30,2% vs 10,6% respectivamente). La incidencia de dolor en el lugar de inyección fue mayor en niños (34,8%) que en niñas (25,4%) y en pacientes blancos (30,2%) comparado con pacientes asiáticos (4,8%) (17).

En el estudio fase 3 CP-4-006, el 77,1% de los pacientes del grupo somatrogón resultaron ADA+ comparado con 15,7% para el grupo de pacientes tratados con somatropina. Solo 2 pacientes del grupo de somatrogón desarrollaron anticuerpos neutralizantes. El tiempo medio para el primer resultado ADA+ fue de 6 meses, el 98,8% tuvieron resultados persistentes ADA+. Ser ADA+ para somatrogón

no tuvo efecto general sobre la incidencia de EA durante los 12 meses del periodo del estudio principal.

La administración de somatrogón semanalmente a corto y medio plazo fue generalmente bien tolerada y similar a la somatropina.

### Valoración del beneficio clínico

Los datos de los ensayos clínicos disponibles indican una no inferioridad en los resultados de somatrogón semanal respecto a somatropina diaria. Asimismo, somatrogón presenta ventajas en cuanto a la conveniencia del tratamiento por ser de administración semanal, particularidad también sustentada por un estudio que demostró una menor interferencia del tratamiento con somatrogón sobre la vida de los pacientes. Sin embargo, el aumento de reacciones en el lugar de inyección con somatrogón, principalmente dolor, genera incertidumbre acerca de la posible traducción del nuevo régimen posológico sobre una potencial mejora en la adherencia de los pacientes al tratamiento sustitutivo, aunque por otro lado no se observó una mayor tasa de abandono de tratamiento con somatrogón, ya que solo un paciente abandonó el estudio por un EA relacionado con el dolor en el lugar de inyección.

### DISCUSIÓN

El somatrogón es un nuevo derivado de la GH humana recombinante de acción prolongada, con administración en inyecciones subcutáneas semanales.

El objetivo de los tratamientos de reemplazo con GH, en pacientes pediátricos con DGH, es permitir alcanzar una estatura normal en la edad adulta. Además, el DGH afecta al metabolismo de los huesos, los lípidos, las proteínas y de la glucosa; de modo que se reduce la densidad mineral ósea y la masa magra, y se incrementa la masa grasa.

La evaluación de eficacia de somatrogón se basa en un ensayo clínico multicéntrico de fase 3, abierto, aleatorizado, de 12 meses de duración, y su periodo de extensión abierto. Los pacientes fueron aleatorizados con una ratio 1:1 a somatrogón 0,66 mg/kg/semana o a somatropina 0,034 mg/kg/día. Los pacientes tenían DGH aislada o DGH debido a trastornos múltiples de hormonas pituitarias y no habían recibido tratamiento previamente con rhGH.

De los 536 pacientes que entraron en el screening solo 228 fueron aleatorizados. Según se describe en el protocolo del ensayo clínico, una vez alcanzado un número determinado de pacientes aleatorizados, el sponsor se reservaba el derecho de considerar a los sujetos en el screening no aleatorizados como fallo en el screening y no formar parte de los pacientes aleatorizados.

Con los datos disponibles, somatrogón demostró la no inferioridad con GH diaria (somatropina) en pacientes pediátricos mayores de 3 años y < 12 años con DGH sin

tratamiento previo con rhGH, respecto a la variable principal VC a los 12 meses expresado como cm/año.

Los datos sobre eficacia a largo plazo son limitados, las futuras investigaciones que se lleven a cabo con el fármaco deberán establecer si se confirman los beneficios que se han obtenido mediante el tratamiento con GH diario, tales como incremento en VC, la SDS de la estatura, el cambio en la SDS de la estatura y la altura final.

Si bien la pauta de tratamiento diaria debe prolongarse durante un periodo de tiempo largo hasta que se alcanza una estatura objetivo, puede conducir a una disminución de la adherencia que puede traducirse en peores resultados clínicos (29). Las razones más frecuentes son las molestias de las inyecciones diarias, la falta de conciencia sobre los beneficios para la salud de la GH, los efectos secundarios y la mala adherencia. La disminución de frecuencia de las inyecciones podría mejorar la adherencia y persistencia del tratamiento y, en consecuencia, mejorar los resultados terapéuticos. Los pacientes del estudio, que evalúa la percepción de la carga en el tratamiento con el uso de una GH semanal, otorgaron mejor puntuación al somatrogón frente a la GH diaria.

El perfil de seguridad de somatrogón ha mostrado que la mayoría de los EA son leves o moderados. Las notificaciones de EA relacionados con el tratamiento fueron mayores en el grupo de somatrogón comparado con el grupo de somatropina. Esto fue principalmente por reacciones en lugar de inyección, en concreto dolor en el lugar de inyección. El cambio de somatropina a somatrogón en el periodo OLE del estudio fase 3 también fue asociado a un incremento en las notificaciones de dolor en el lugar de inyección.

El desarrollo de análogos de GH de larga duración que permitan disminuir la frecuencia de las inyecciones se podría asociar a una expectativa de mejor tolerabilidad de la posología semanal frente a la diaria. Las implicaciones clínicas observadas de una mayor notificación de dolor en el lugar de inyección son una preocupación ya que pueden afectar a la adherencia del tratamiento, aunque también es de interés el hecho de que esta mayor tasa de dolor tras inyección no se tradujo en un mayor porcentaje de abandono de tratamiento con somatrogón.

En el estudio principal fase 3 CP-4-006, el porcentaje de los participantes que desarrollaron ADA+ fue considerablemente mayor en el grupo tratado con somatrogón que en el grupo tratado con somatropina. A su vez, la formación de anticuerpos fue más persistente en los pacientes tratados con somatrogón. La evidencia disponible sugiere que la presencia de anticuerpos anti-somatrogón no compromete la eficacia a corto plazo de somatrogón respecto a los niveles IGF-I o normalización del crecimiento. A su vez, ser ADA+ para somatrogón no parece afectar los perfiles de IGF-I durante el periodo OLE (17). Los EA relacionados con la inmunogenicidad/hipersensibilidad fueron de un 18,3% en el grupo de somatrogón y de un 7,8% en el grupo de somatropina. El impacto de ADA sobre la PK no ha sido

investigado suficientemente. La inmunogenicidad ha sido incluida como un riesgo potencial importante en el PGR. Del mismo modo, el porcentaje de los participantes con niveles de IGF-I SDS > 2 fue considerablemente mayor en el grupo tratado con somatrogón que en el grupo tratado con somatropina. Además, la incidencia de pacientes en el grupo de somatrogón con IGF-SDS > 2 aumentó con el tiempo. El posible mantenimiento de elevaciones suprafiológicas de IGF-I es un riesgo potencial en la seguridad de somatrogón que deberá ser vigilado en los pacientes en tratamiento.

En resumen, los datos disponibles del perfil de seguridad a corto plazo de somatrogón están en línea con el perfil de seguridad de la somatropina excepto: las reacciones en lugar de inyección, la formación de anticuerpos y la elevación de IGF-I. Los datos de seguridad a largo plazo son limitados, el impacto de elevaciones séricas transitorias de IGF-I y los niveles suprafiológicos de IGF-I entre dos inyecciones a lo largo del tiempo no está claro. El significado clínico de la aparición de anticuerpos en periodos más largos de tratamiento no es conocido, por lo que es imprescindible un análisis en pacientes tratados durante más de 12 meses.

Somatrogón está incluido en la lista de medicamentos sujeto a seguimiento adicional. Se realizará un estudio de seguridad post-autorización de categoría 3. Éste será un estudio activo de vigilancia de la seguridad a largo plazo en el mundo real entre los pacientes pediátricos en Europa.

Recientemente se ha autorizado lonapegsomatropina (Lonapegsomatropin Ascendis Pharma®) con la misma indicación que somatrogón (Ngenla®); retraso del crecimiento en niños y adolescentes de entre 3 y 18 años de edad debido a una secreción insuficiente de hormona del crecimiento endógena, y con una frecuencia de administración también semanal. A su vez el dispositivo para la administración de Lonapegsomatropin Ascendis Pharma® es muy similar al utilizado por Ngenla® (30).

La eficacia clínica de la lonapegsomatropina se evaluó en un ensayo clínico de fase 3 de 52 semanas multicéntrico, aleatorizado, abierto, con control activo (somatropina) y de grupos paralelos. La variable de eficacia principal fue la misma que la usada en la evaluación clínica de somatrogón.

En la fecha de redacción de este informe de posicionamiento terapéutico Lonapegsomatropin Ascendis Pharma® no se encuentra comercializado en España.

En la actualidad no existen comparaciones directas entre somatrogón y lonapegsomatropina. A su vez, tampoco existen metaanálisis o estudios combinados para somatrogón.

Con el nuevo tratamiento de somatrogón semanal se deberían seguir las mismas recomendaciones generales que se aplican a la GH diaria, es decir, comenzar la sustitución hormonal solo en niños con DGH demostrada con pruebas diagnósticas adecuadas, utilizar la mínima dosis eficaz, adherirse a las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales y a los criterios para la utilización racional

en niños de la hormona de crecimiento (31), y evitar concentraciones de IGF-I por encima del intervalo de referencia para la edad y sexo del paciente.

## CONCLUSIÓN

En pacientes pediátricos mayores de 3 años y < 12 años con DGH, la administración de inyecciones semanales de somatrogón ha demostrado la no inferioridad en la VC a los 12 meses frente a la administración de inyecciones diarias de somatropina. Los efectos beneficiosos de esta nueva formulación son en esencia los ya conocidos con los preparados de GH diaria, es decir, estimular el crecimiento lineal y aumentar la tasa de crecimiento. Estos efectos se han mantenido hasta los 24 meses en el ensayo clínico de mayor duración realizado hasta la fecha.

El perfil de seguridad se ha mostrado similar al de las inyecciones de GH diaria, excepto por la mayor frecuencia de las reacciones en lugar de inyección, la formación de anticuerpos y las elevaciones de IGF-I. En los ensayos publicados la mayoría de los EA fueron leves o moderados.

Son necesarios estudios de mayor duración que confirmen la eficacia del somatrogón sobre el crecimiento longitudinal y la mejora en la VC en los pacientes pediátricos con DGH, así como de su efecto sobre la calidad de vida a largo plazo.

Son también necesarios estudios a largo plazo que confirmen la seguridad de somatrogón, en especial, las relacionadas con formación de anticuerpos anti-somatrogón y el aumento a niveles suprafiológicos de IGF-I.

En el empleo clínico de somatrogón deben seguirse todas las recomendaciones y medidas de prudencia y seguridad que aconsejan las guías clínicas actualmente vigentes para el tratamiento de pacientes pediátricos con DGH.

El somatrogón semanal supone una nueva alternativa de tratamiento con GH en pacientes pediátricos deficitarios de esta hormona. El cambio de GH diaria a somatrogón semanal supone una disminución del número anual de inyecciones de 365 a 52. Esto podría suponer una mejora en el cumplimiento terapéutico en una población de pacientes que precisan un tratamiento sustitutivo prolongado en el tiempo.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento Ngenla® (somatrogón), para el tratamiento de niños y adolescentes a partir de los 3 años con trastornos del crecimiento debido a una secreción insuficiente de la hormona del crecimiento.*

*La elección entre Ngenla® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*



## REFERENCIAS

1. Carrascosa, L. Audí, D. Yeste, M. Fernández-Cancio, M. Gussinyé, M. Clemente, «*et al*» Deficiencia de hormona de crecimiento (GH) en la edad pediátrica. *Rev Esp Pediatr* 2013; 69(6): 286-292.
2. Jesús A. Fernández-Tresguerres, Carmen Ariznavarreta Ruiz, Victoria Cachofeiro, Daniel P. Cardinali, Eduardo EscrichEscriche, Pablo E. Gil-Loyzaga, Vicente Lahera Juliá, Francisco Mora Teruel, Marta Romano Pardo, J. Tamargo Menéndez. Fisiología Humana 4e. Capítulo 72: hormona del crecimiento. Hormona de crecimiento | Fisiología. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1858&sectionid=134369499#1132164420>
3. Grote FK, van Dommelen P, Oostdijk W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Verkerk PH, Wit JM, et al. Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. *Arch Dis Child*. 2008;93:212–7.
4. Wehkalampi K, Vangonen K, Laine T, Dunkel L. Progressive reduction of relative height in childhood predicts adult stature below target height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Horm Res*. 2007;68:99–104.
5. Group WMGRS. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr*. (2006) 450:76. 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x
6. Hermanussen M, Cole J. The Calculation of Target Height Reconsidered. *Horm Res* (2003) 59:180–3.
7. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for Children's Height at Ages 2-9 Years Allowing for Heights of Parents. *Arch Dis Child* (1970) 45:755–62.
8. Clemmons DR. Consensus Statement on the Standardization and Evaluation of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor Assays. *Clin Chem* (2011) 57:555–9.
9. Blum W.F., Alherbish A., Alsagheir A., Awwa A.E., Kaplan W., Koledova E., Savage M.O. The Growth Hormone–Insulin-like Growth Factor-I Axis in the Diagnosis and Treatment of Growth Disorders. *Endocr. Connect*. 2018;7:R212–R222.
10. Bidlingmaier M., Friedrich N., Emeny R. T., Spranger J., Wolthers O. D., Roswall J., et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-I (igf-I) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014 May;99(5):1712-21.
11. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, «*et al*»; 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4210-7.
12. Büscher AK, Büscher R, Pridzun L, Langkamp M, Wachendorfer N, Hoyer PF, Ranke MB, Hauffa BP. Functional and total IGFBP3 for the assessment of disorders of the GH/IGF1 axis in children with chronic kidney disease, GH deficiency, or short stature after SGA status at birth. *Eur J Endocrinol*. 2012 May;166(5):923-31. doi: 10.1530/EJE-11-0923.
13. Inoue-Lima TH, Vasques GA, Scalco RC, Nakaguma M, Mendonca BB, Arnhold IJP, «*et al*». IGF-1 assessed by pubertal status has the best positive predictive power for GH deficiency diagnosis in peripubertal children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Feb 25;32(2):173-179.
14. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(1):1-14.
15. Maghnie M, Rossi A, di Iorgi N, Gastaldi R, Tortori-Donati P, Lorini R. Hypothalamic-pituitary magnetic resonance imaging in growth hormone deficiency. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2006 May;1(3):413-423.
16. Ranke MB. Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents With GH Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 1;12:720419.
17. EMEA/H/C/005633/0000. EPAR Ngenla®. Disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ngenla-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ngenla-epar-public-assessment-report_en.pdf)
18. EU/3/12/1087: Orphan designation for the treatment of growth hormone deficiency. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/12/1087-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-modified-human-growth-hormone-treatment\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/12/1087-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-modified-human-growth-hormone-treatment_en.pdf) (Acceso febrero 2022).
19. EMA/COMP/46465/2022: Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/comp-meeting-report-review-applications-orphan-designation-january-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/comp-meeting-report-review-applications-orphan-designation-january-2022_en.pdf) (Acceso febrero 2022).
20. EMA/CHMP/685662/2021: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Summary of opinion (initial authorisation). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-ngenla\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-ngenla_en.pdf) (Acceso febrero 2022).

21. Ficha Técnica Ngenla®. Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211617002/FT\\_1211617002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211617002/FT_1211617002.pdf)
22. Fisher D, M, Rosenfeld R, G, Jaron-Mendelson M, Amitzi L, Koren R, Hart G: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling of MOD-4023, a Long-Acting Human Growth Hormone, in Growth Hormone Deficiency Children. *Horm Res Paediatr* 2017;87:324-332.
23. Safety and Efficacy Phase 2 Study of Long-acting hGH (MOD-4023) in Growth Hormone Deficient Children. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01592500. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01592500> (Acceso febrero 2022).
24. Safety and Efficacy Phase 3 Study of Long-acting hGH (MOD-4023) in Growth Hormone Deficient Children. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02968004. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02968004> (Acceso febrero 2022).
25. Bullinger M, Quitmann J, Power M, et al. Assessing the quality of life of health-referred children and adolescents with short stature: development and psychometric testing of the QoLISSY instrument. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2013; 11(1):76
26. A phase 3, randomized, multicenter, open-label, crossover study assessing subject perception of treatment burden with use of weekly growth hormone (somatrogón) versus daily growth hormone (genotropin) injections in children with growth hormone deficiency. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03831880. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03831880> (Acceso febrero 2022).
27. Evaluación del somatrogón por parte la Oficina Canadiense de Coordinación para la Evaluación de Tecnología de la Salud (CADTH). Disponible en: <https://www.cadth.ca/somatrogon> (Acceso mayo 2022).
28. Grimberg A. Mechanisms by which IGF-I may promote cancer [published correction appears in *Cancer Biol Ther*. 2004 Feb;3(2):139]. *Cancer Biol Ther*. 2003;2(6):630-635.
29. Fisher B, G, Acerini C, L: Understanding the Growth Hormone Therapy Adherence Paradigm: A Systematic Review. *Horm Res Paediatr* 2013;79:189-196.
30. EMEA/H/C/005367/0000. EPAR Lonapegsomatropin Ascendis Pharma ®. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lonapegsomatropin-ascendis-pharma-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lonapegsomatropin-ascendis-pharma-epar-public-assessment-report_en.pdf) (Acceso febrero 2022).
31. Criterios para la utilización racional en niños de la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (igf-1) humano. Ministerio de Sanidad. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Comité Asesor de la hormona de crecimiento y sustancias relacionadas. Actualizado en octubre 2021. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/HormonaCrecimiento/pdf/Criterios\\_HC\\_IGF1\\_Ninos\\_octubre\\_2021.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/HormonaCrecimiento/pdf/Criterios_HC_IGF1_Ninos_octubre_2021.pdf) (Acceso febrero 2022)

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

**Nodos de la red REvalMed: Nodo de Enfermedades Raras No Oncológicas y Terapias Avanzadas. Subnodo de Enfermedades Raras No Oncológicas.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Asociación Española de Pediatría, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Federación Española de Enfermedades Raras y la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

**ANEXO**

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

<b>Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares</b>			
<b>Nombre</b>	<b>Genotonorm ® (somatropina)</b>	<b>Ngenla ® (somatrogón)</b>	<b>Lonapegsomatropin Ascendis Pharma ®</b>
Presentación	Polvo y disolvente para solución inyectable	Solución inyectable en pluma precargada	Polvo y disolvente para solución inyectable
Posología	0,025 - 0,035/kg/día	0,66 mg/kg/semana	0,24 mg/kg/semana
Indicación aprobada en FT o no	Trastorno del crecimiento por secreción insuficiente de hormona de crecimiento (deficiencia de hormona de crecimiento) y trastorno del crecimiento asociado a Síndrome de Turner o insuficiencia renal crónica.	Trastorno del crecimiento en niños y adolescentes a partir de 3 años debido a una secreción insuficiente de hormona del crecimiento endógena.	Retraso del crecimiento en niños y adolescentes de entre 3 y 18 años de edad debido a una secreción insuficiente de hormona del crecimiento endógena.
Efectos adversos	Reacciones en la zona de inyección, erupción, prurito, urticaria, artralgia	Reacciones en la zona de inyección, cefalea, pirexia, nasofaringitis	Cefalea, artralgia, hipotiroidismo secundario y reacciones en la zona de inyección.
Conveniencia	Administración diaria	Administración semanal	Administración semanal