

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/22-2022

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de somapacitán (Sogroya®) en la deficiencia de hormona del crecimiento en adultos

**Fecha de publicación: 28-03-2022**

### INTRODUCCIÓN

La hormona de crecimiento (GH, *growth hormone*) es una hormona adenohipofisaria, sintetizada por las somatotropas, células acidófilas que se localizan en las zonas laterales de la glándula. La GH hipofisaria es una proteína de 22 kDa constituida mayoritariamente por 191 aminoácidos. 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 (1).

La síntesis y liberación GH no cesa en la edad adulta, etapa en la que esta hormona desempeña funciones importantes que incluyen, entre otras, el mantenimiento de la composición corporal y la regulación del metabolismo de lípidos y carbohidratos, la función del sistema cardiovascular, la capacidad para el ejercicio y la función cognitiva. Bajo condiciones fisiológicas, la GH se secreta de manera pulsátil durante un periodo de 24 h, con picos máximos que se producen durante la noche; el tiempo y la magnitud dependen del género, la actividad, el estado nutricional, la edad y la adiposidad visceral (2).

El síndrome de deficiencia de GH en la edad adulta (DGHA) se caracteriza por alteraciones en la composición corporal (incluyendo un aumento relativo de la masa grasa y un descenso de la masa magra), una disminución de la capacidad para el ejercicio y de la calidad de vida, así como una serie de cambios desfavorables en la función cardiovascular y el metabolismo de lípidos y carbohidratos (2). Estos cambios se han asociado a un aumento de la morbilidad cardiovascular y una mortalidad prematura (3).

Su diagnóstico se fundamenta en la combinación de enfermedad hipofisaria, hipopituitarismo y disminución de la concentración del factor de crecimiento similar a la insulina- I (IGF-I) o en la disminución de las respuestas de la GH a diferentes estímulos. Una concentración de IGF-I por debajo de lo normal para la edad y el sexo en un paciente con afectación de tres o más ejes hipofisarios es diagnóstica de DGHA. Diversos consensos de expertos han definido la DGHA grave como un pico de respuesta de GH por debajo de 3 ng/dL después de una hipoglucemia insulínica (4,5).

La administración de GH en estos pacientes se utiliza con la intención de normalizar las concentraciones de IGF-I

y revertir los efectos deletéreos de esta deficiencia hormonal sobre la composición corporal, calidad de vida y morbimortalidad, lo que implica un tratamiento de por vida en muchos pacientes (4,5).

El tratamiento sustitutivo con GH humana recombinante está disponible desde hace más de 30 años. La experiencia acumulada desde entonces es amplia y, hoy en día, no hay duda de que esta terapia mejora o revierte la mayoría de los signos y síntomas de esta deficiencia hormonal y presenta un perfil de seguridad favorable a largo plazo (6-8).

Las deficiencias hormonales hipofisarias no son trastornos frecuentes. En un análisis epidemiológico llevado a cabo en una población de 146.000 habitantes del sur de Galicia, se realizaron dos estudios transversales, el primero de enero a diciembre de 1992 y el segundo de enero a diciembre de 1999, junto con un estudio longitudinal realizado entre enero de 1993 y diciembre de 1999 (9). En el primero de los análisis se encontró una prevalencia de hipopituitarismo de 29 casos por 100.000, sin diferencias de sexo. En el segundo análisis, la prevalencia fue de 45,5 casos por 100.000. La causa del hipopituitarismo en el segundo análisis fue un tumor hipofisario en el 61% de los casos, un tumor no hipofisario en el 9% y una causa no tumoral en el 30%. Alrededor del 50% de los pacientes tenían 3-5 deficiencias hormonales hipofisarias, siendo la de gonadotropinas la más prevalente. Los pacientes con hipopituitarismo de causa tumoral mostraron una tendencia a sufrir DGHA con mayor frecuencia que los debidos a causas no tumorales. En el estudio longitudinal que contabilizó 1.020.764 personas-año, la tasa de incidencia anual media de hipopituitarismo fue de 4,21 casos por 100.000, siendo esta incidencia similar para ambos sexos.

El 28 de enero de 2021, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) adoptó un dictamen positivo, recomendando la concesión de una autorización de comercialización para el medicamento Sogroya®, destinado al tratamiento de la DGH en adultos (10). Esta agencia estimó que, en el momento de la designación, la DGHA afectaba aproximadamente a 4,7 de cada 10.000 personas en la Unión Europea (UE). Esto equivalía a un total de alrededor de 243.000 personas en la UE, y está por debajo del límite máximo para la designación de medicamentos huérfanos, que es de 5 personas de cada 10.000. En

consecuencia, este producto fue designado como medicamento huérfano durante su desarrollo.

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. La nueva formulación de duración prolongada de esta hormona permite su administración subcutánea en inyecciones semanales.

### SOMAPACITÁN (SOGROYA®)

El Somapacitán (Sogroya®) es un derivado de la GH recombinante novedoso de acción prolongada indicado para el tratamiento sustitutivo en pacientes adultos con DGH (11). Se presenta en forma de solución para inyección en plumas precargadas que contienen 10 mg por cada 1,5 ml. Un ml de solución contiene 6,7 mg de somapacitán.

La dosis de inicio recomendada en adultos sin tratamiento previo con GH es de 1,5 mg/semana en edades entre 18 y 60 años. Esta dosis debe elevarse a 2 mg/semana en mujeres en tratamiento con estrógenos orales y reducirse a 1 mg/semana en pacientes de edad igual o superior a 60 años. Para pacientes previamente tratados con GH diaria las dosis recomendadas son 2, 4 y 1,5 mg/semana para adultos (18-60 años), mujeres que tomen estrógenos orales y personas mayores ( $\geq 60$  años), respectivamente (11).

Se recomienda también aumentar las dosis de forma gradual a intervalos de 2-4 semanas en tramos de 0,5-1,5 mg en función de la respuesta clínica y la tolerancia del paciente hasta 8 mg/semana. Para la titulación de dosis se pueden emplear los niveles séricos de IGF-I en muestras extraídas 3-4 días tras la administración. El objetivo es mantener una puntuación de desviación estándar (SmDS) del IGF-I en intervalo superior normal, sin exceder de 2 SDS, lo que suele conseguirse al cabo de 8 semanas de titulación de dosis.

### Farmacología

Se trata de un derivado de la GH humana recombinante (hGH) de acción prolongada producido en *E. Coli*.

La secuencia de aminoácidos es similar a la hGH con una única sustitución de leucina en la posición 101 de la cadena principal de aminoácidos que se reemplaza con una cisteína a la que se une una fracción de unión a la albúmina. Este consta de una fracción de ácido graso y un espaciador hidrófilo unido a la posición 101 de la proteína.

La adición de ácidos grasos a la GH facilita la unión reversible de esta molécula a la albúmina circulante, lo que da como resultado un aclaramiento reducido y una prolongación significativa de la vida media plasmática y, por tanto, de la acción terapéutica, lo que hace posible la administración de una dosis semanal (12,13).

Se ha investigado la farmacocinética de somapacitán tras la administración subcutánea en adultos sanos (0,01 a 0,32 mg/kg) y en adultos con DGH (hasta 0,12 mg/kg). En general, somapacitán muestra una farmacocinética no lineal

pero, en el rango de dosis clínicamente relevante de somapacitán en adultos con DGH, la farmacocinética de somapacitán es aproximadamente lineal. El máximo de concentración de somapacitán se alcanza al cabo de 1-2 días después de la inyección y vuelve a sus niveles basales al cabo de 7 días (14).

Respecto a los efectos farmacodinámicos, en un estudio de múltiples dosis en adultos sanos, las respuestas de IGF-I, para las dosis de 0,02 a 0,24 mg/kg, fueron dosis-dependiente. El incremento en la SDS de IGF-I se mantuvo en el intervalo de dosis de una semana, haciendo adecuada la administración semanal del fármaco.

En el estudio de búsqueda de dosis en adultos con DGH, se observó que los niveles de IGF-I fueron similares para las dosis de somapacitán de 0,02 y 0,04 mg/kg/semana y el tratamiento estándar de GH diaria (dosis media de GH de 0,004 mg/kg/día ~ 0,03 mg/Kg/semana). Las AUC<sub>(0-168h)</sub> de IGF-I fueron similares (tabla 1), y el SDS de IGF-I permaneció en valores normales (-2 a +2).

**Tabla 1. Relación entre las respuestas de IGF-I tras múltiples dosis de somapacitán en comparación con GH diaria**

	Media del cociente de AUC <sub>(0-168h)</sub>	IC 95%	P
0,02 mg/kg	0,87	0,66-1,13	0,2713
0,04 mg/kg	1,08	0,82-1,43	0,5719
0,08 mg/kg	1,37	1,04-1,82	0,0275
0,12 mg/kg	2,32	1,77-3,04	<0,0001

Abreviaturas: AUC<sub>(0-168h)</sub>, área bajo la curva entre 0 y 168 horas; IC, intervalo de confianza.

Con las dosis de 0,08 mg/kg/semana los valores máximos de SDS de IGF-I fueron superiores a +2, y con la dosis de 0,12 mg/kg/semana el SDS de IGF-I excedió el valor +2 en todos los tiempos estudiados. Las respuestas de proteína transportadora 3 de IGF-I (IGFBP-3) también mostraron un incremento dosis-dependiente tras la administración de somapacitán.

### Eficacia

*Adultos con déficit de GH sin tratamiento previo (Estudio REAL 1 NN8640-4054, EudraCT2013-002892-16, clinicaltrials.gov NCT 02229851).*

El análisis más extenso de la eficacia de somapacitán en adultos con déficit de GH se exploró en el ensayo REAL 1. Se trata de un estudio multicéntrico fase 3, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo (doble-ciego) y con control activo (abierto) (15).

Las 8 primeras semanas sirvieron de periodo de titulación de dosis; se inició a dosis similares de GH y somapacitán con ajuste de dosis en las semanas 2, 4, 6 y 8 de acuerdo con los niveles de IGF-I SDS, y fueron seguidas de un periodo de 26 semanas de dosis fijas. Durante este periodo principal del estudio (34 semanas), los pacientes se aleatorizaron en proporción 2:1:2 para recibir somapacitán semanal, placebo semanal o GH diaria (Norditropin FlexPro®). Tras una semana de lavado, se inició un periodo de extensión abierto de 52 semanas en el que los pacientes con somapacitán o con placebo fueron tratados con

somapacitán y los pacientes con GH diaria se aleatorizaron 1:1 a GH diaria o somapacitán. Solo los pacientes que completaron el periodo principal fueron candidatos a entrar en la fase de extensión.

Los principales criterios de inclusión fueron: edad entre 23 - 79 años; diagnóstico de DGHA confirmado con una de las siguientes pruebas: a) test de tolerancia a la insulina o glucagón: pico GH < 3 ng/mL (3 µg/L), b) GHRH + arginina test según IMC, c) ≥ 3 deficiencias hormona pituitaria y IGF-I SDS < -2,0; sin tratamiento sustitutivo previo o bien con suspensión del tratamiento con GH durante al menos los 6 meses previos; IGF-I SDS < -0,5. El principal criterio de exclusión fue la existencia de enfermedad maligna activa o antecedentes de la misma.

El objetivo primario del estudio fue demostrar la eficacia de somapacitán semanal respecto a placebo después de 34 semanas de tratamiento en pacientes con DGHA; el objetivo secundario fue evaluar la eficacia y seguridad de somapacitán durante 86 semanas de tratamiento en pacientes con DGHA. La variable principal de eficacia fue el cambio en el porcentaje de grasa troncal entre la situación basal y la semana 34. Las variables secundarias incluían medidas de composición corporal como el cambio en el porcentaje de grasa troncal entre la basal y la semana 86 y los cambios de la basal a las semanas 34 y 86 en otros parámetros de composición corporal como la masa grasa troncal, masa grasa ginoide, masa grasa androide, masa grasa total, masa magra corporal total medidos por absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), así como parámetros farmacodinámicos como la SDS de IGF-I y SDS de IGF-BP-3 y datos reportados por los pacientes (PROMs) como el TSQM-9 (cuestionario de satisfacción por el tratamiento farmacológico), TRIM-AGHD (medida del impacto asociado al tratamiento en adultos DGH) y SF-36 v2 (formulario corto 36; cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud). Otras variables cardiovasculares analizadas fueron: perfil lipídico, PCR ultrasensible e IL-6.

El estudio incluyó 301 pacientes con DGHA. Un total de 272 se incluyeron en un periodo de extensión y 257 completaron el estudio. De los 301 pacientes, uno fue aleatorizado pero no recibió ninguna dosis de fármaco por lo que se excluyó del análisis. 23 pacientes de los 300 (7,7%) no completaron el tratamiento en estudio.

Respecto a las características basales de los pacientes, el 48,3% eran varones, 91 pacientes (30,3%) sufrían DGH desde la infancia y 209 fueron diagnosticados como adultos. La edad media (SD) fue de 45,1 (15,0) años con la mayoría de pacientes en la franja de entre 23 y 64 años. El IMC medio de 27,4 (6,3) kg/m<sup>2</sup> indicaba una población con cierto sobrepeso. El IMC, la media de peso corporal y el perímetro abdominal en el grupo placebo tendían a ser menores que en los grupos tratados con GH y somapacitán. Se incluyó el IMC como covariable de manera que, aunque las diferencias en el análisis primario fueron similares, no afectaron a los resultados. Los valores basales de hormonas tiroideas estuvieron dentro de los rangos de normalidad, así como los signos vitales y los datos del ECG. La mayoría de pacientes reportaron enfermedades concomitantes asociadas con alteraciones endocrinológicas como hipopituitarismo,

hipotiroidismo, o hipogonadismo. La proporción de mujeres en tratamiento con estrógenos orales fue diferente entre los distintos grupos de tratamiento: somapacitán (31,6%; 38/120), GH (19,3%; 23/119) y placebo (16,4%; 10/61).

La dosis media durante el periodo principal del estudio fue: somapacitán 2,52 mg/semana y somatropina 2,17-2,31 mg/semana. En el periodo de extensión fue de 1,89 mg/semana de somatropina y 2,33 -2,61 mg/semana de somapacitán (somapacitán/somapacitán, somatropina/somapacitán). De los 300 pacientes, 120 fueron randomizados al grupo somapacitán; 119 al grupo GH y 61 al grupo placebo. La mayoría de pacientes recibió el tratamiento planeado con una adherencia del 95,5% en el grupo de somapacitán, 93,9% en el grupo placebo y 90,6% en el grupo GH diaria. En la fase de extensión, la adherencia a somapacitán también fue superior a GH diaria (84,6% vs 77,6%).

#### Resultados.

En la semana 34 (periodo principal), respecto a la variable principal, somapacitán indujo una disminución del porcentaje de grasa troncal de 1,17%, frente a un incremento de 0,49% observado en el grupo placebo. La diferencia estimada del tratamiento para el porcentaje de grasa troncal fue de -1,53% (IC95%, -2,68 a -0,38; p=0,009), siendo estadísticamente significativa y favorable a somapacitán frente a placebo. Somatropina obtuvo una disminución del porcentaje de grasa troncal superior a somapacitán (-2,39% vs -1,17%; p<0,05) siendo los resultados favorables a GH diaria. Respecto a las variables secundarias, en la semana 34 (Tabla 2) la grasa visceral disminuyó en el grupo somapacitán respecto a placebo, mientras que la masa corporal magra y la masa muscular esquelética apendicular se incrementaron en comparación con el placebo.

**Tabla 2. Cambios en composición corporal en la semana 34 inducidos por somapacitán, GH diaria y placebo en el ensayo REAL 1**

	Somapacitán	GH diaria	Placebo	Diferencia somapacitán-placebo	Diferencia somapacitán-GH diaria
Masa grasa total, kg	+0,08 (3,05)	-0,81 (3,15)	+0,39 (2,53)	-0,27	0,72
Masa grasa troncal, kg	-0,18 (1,78)	-0,61 (1,89)	+0,48 (1,42)	-0,50	0,41
Masa grasa ginoide, kg	+0,02 (0,51)	-0,12 (0,47)	+0,01 (0,55)	0,02	0,15*
Masa grasa androide, kg	-0,08 (0,36)	-0,15 (0,32)	+0,06 (0,27)	-0,12*	0,07
Masa magra total, kg	+1,38 (2,12)	+1,44 (2,29)	+0,31 (2,09)	1,14**	0,05
Masa magra troncal, kg	+0,79 (1,37)	+0,89 (1,35)	+0,41 (1,26)	0,45**	-0,04
Masa muscular esquelética apendicular, kg	+0,56 (1,01)	+0,51 (1,25)	-0,12 (1,01)	0,68***	0,10

Los datos representan la media (SD). Los asteriscos indican las diferencias significativas: \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001.

El somapacitán, en comparación con GH diaria, indujo una disminución menos pronunciada del porcentaje de grasa troncal, una reducción similar de la grasa visceral y unos aumentos similares en masa corporal magra total y masa muscular esquelética apendicular.

En la semana 86, tras el periodo de extensión, se mantuvieron los efectos de somapacitán y GH diaria. El cambio en el porcentaje de grasa troncal de la basal a la semana 86 fue de -1,52% en el grupo somapacitán/somapacitán y -2,67% somatropina/somatropina (diferencia estimada de 1,15%; IC95%: -0,10 a 2,40; p=0,07). No hubo diferencias notables entre somapacitán y GH diaria en los porcentajes de cambios en grasa visceral, masa magra o masa muscular esquelética apendicular tras 86 semanas de tratamiento.

Las SDS de IGF-I y de IGFBP-3 se incrementaron en la semana 34 en los pacientes tratados con somapacitán o GH diaria, pero no en los tratados con placebo. La media de la SDS IGF-I aumentó desde un valor basal por debajo de -2 a un valor dentro de la media del rango de referencia a las 34 semanas de tratamiento activo (somapacitán -2,54 a -0,17, somatropina -2,53 a -0,23) mientras que los niveles en el grupo placebo se mantuvieron similares (-2,64 a -2,62). La SDS de IGF-I no cambió significativamente entre la semana 34 y la 86, excepto en los pacientes que cambiaron de placebo a somapacitán. Se observó una respuesta similar con IGFBP-3.

Respecto a las variables secundarias relacionadas con PROMs, se observó un aumento de la puntuación (mejora) de los ocho dominios del cuestionario SF-36 tanto para somapacitán como para GH en las semanas 34 y 86 respecto a la semana basal. Las mejoras observadas en la semana 34 en las puntuaciones globales fueron: somapacitán (función física: +2,40; función mental: +2,70); GH (función física: +2,87; función mental: +4,09); placebo (función física: +2,01; función mental: +1,28). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en estas mejoras entre somapacitán y placebo, ni entre somapacitán y GH. En la semana 86, se observaron diferencias estadísticamente significativas favorables a somapacitán en comparación con GH en la función mental (somapacitán/somapacitán +4,09, GH/GH +6,87; diferencia estimada -2,77 [IC95%: -5,4 a -0,1], p=0,04) pero no en la función física.

El cambio en la puntuación del cuestionario TRIM-AGHD también mostró mejoras (disminución de la puntuación) respecto al valor basal en todos sus dominios y valoración global tanto para somapacitán como para GH en las semanas 34 y 86. Las mejoras observadas en la semana 34 en la puntuación global fueron: somapacitán (-5,71), GH (-9,99) y placebo (-3,65). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en estas mejoras entre somapacitán y placebo, pero sí entre somapacitán y GH (diferencia estimada 4,99 [IC95%: 1,84 a 8,14]; p=0,002). En la semana 86, también se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de GH pero con un valor inferior a 10 que fue el valor mínimo considerado como clínicamente relevante.

En la semana 34, somapacitán obtuvo menor puntuación que GH en el dominio de efectividad del tratamiento valorada con el cuestionario TSQM-9 (56,1% vs 67,1%; p=0,0003). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la conveniencia y satisfacción global del tratamiento entre somapacitán y GH. En la semana 86, somapacitán fue considerado más conveniente

que GH (80% vs 72,6%; p=0,01) y no hubo diferencias en la valoración de la efectividad o satisfacción global.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en los parámetros cardiovasculares en la semana 34 respecto a la basal para ninguno de los grupos de tratamiento.

*Adultos con déficit de GH previamente tratados (REAL Japan NNC0195-0092, EudraCT2015-000531-32, clinicaltrials.gov NCT03075644).*

Se trata de un estudio de soporte, fase 3, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, abierto y con control activo (16). Este estudio, REAL Japan, se desarrolló en pacientes japoneses adultos, con DGH que previamente habían sido tratados con GH. El ensayo comprendía un periodo de screening de 2 semanas seguido de un periodo de lavado de 1 día. Posteriormente, los sujetos se aleatorizaron en proporción 3:1 para recibir somapacitán o GH (Norditropin FlexPro®) diaria durante 20 semanas en una fase de titulación de dosis y otras 32 semanas de tratamiento con dosis fijas.

Se incluyeron pacientes adultos con DGH y edad entre 18 y 79 años, tratados con GH durante al menos 6 meses y con puntuación de SDS IGF-I de  $\pm 2SD$ . Los principales criterios de exclusión fueron: existencia de enfermedad maligna activa o antecedentes de la misma y diabetes mellitus.

La variable primaria fue la incidencia de eventos adversos, incluyendo reacciones en el lugar de inyección durante las 53 semanas del estudio. Las variables secundarias de eficacia fueron los cambios desde la situación basal hasta el fin del periodo de tratamiento de los compartimentos de tejido adiposo medidos por tomografía axial computarizada y la escala TSQM-9; también incluyeron evaluación de IGF-I y IGFBP-3.

El estudio incluyó un total de 62 pacientes, con un 53,2% de varones y un rango de edad de 20 a 75 años. Las medias de SDS IGF-I en la situación basal fueron de 0,64 y 0,88 para los grupos de somapacitán y GH respectivamente. No existían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el inicio del estudio. Tras la fase de titulación, 46 pacientes fueron tratados con somapacitán (dosis media, 1,780 mg/semana), y 16 con GH diaria (dosis media 0,197 mg/día).

#### Resultados.

Los cambios desde la situación basal a la semana 52 en tejido adiposo visceral, subcutáneo y total fueron pequeños, es decir, los efectos beneficiosos en el tejido adiposo logrados con el tratamiento con GH previo al ensayo se mantuvieron en las dos ramas de tratamiento. No se observaron diferencias significativas desde la situación basal hasta el fin del estudio entre somapacitán y GH diaria en ninguna de las variables asociadas al tejido adiposo (Tabla 3).

**Tabla 3. Diferencias de tratamiento estimadas (DTE) entre somapacitán y GH diaria para el cambio de la situación basal a la semana 52 en los compartimentos de tejido adiposo**

Compartimento	Somapacitán	GH diaria	DTE (cm <sup>2</sup> )	IC 95%
Visceral	-2,25	-0,51	-1,74	-18,13 a 14,66
Subcutáneo	-4,96	6,57	-11,53	-35,54 a 12,48
Total	-6,67	6,17	-12,85	-47,31 a 21,62

Las SDS de IGF-I a las 52 semanas fueron similares para somapacitán y somatropina (somapacitán 0,61 y GH 0,52). El cambio en la puntuación del cuestionario TSQM-9 en la semana 52 respecto a la semana basal fue: conveniencia (7,22 GH vs 14,01 somapacitán;  $p=0,0877$ ), efectividad (3,12 GH vs 7,99 somapacitán;  $p=0,2462$ ) y satisfacción global (3,18 GH vs 10,07 somapacitán;  $p=0,0890$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dominios del cuestionario TSQM-9 entre somapacitán y somatropina.

*Adultos con déficit de GH previamente tratados (comparación respecto de la seguridad entre somapacitán semanal y GH diaria (Estudio REAL 2, estudio 4043, clinicaltrials.gov NCT 02382939) (17).*

Se trata de un ensayo fase 3, controlado y aleatorizado, de 26 semanas de duración (Estudio REAL 2) (17) que comparó la seguridad de somapacitán semanal frente a GH diaria. Se incluyeron pacientes adultos con DGH, de ambos sexos, de 18 a 70 años, que habían sido tratados previamente con GH diaria durante más de 6 meses. El criterio de exclusión clave fue la existencia de enfermedad maligna activa o antecedentes de la misma.

Durante las primeras 8 semanas las dosis de somapacitán y GH diaria se titularon según la concentración de IGF-I, con el objetivo de conseguir un SDS de IGF-I dentro del intervalo de normalidad y preferentemente entre 0 y 2. Las dosis de las restantes 18 semanas permanecieron fijas. Los pacientes fueron randomizados 2:1 a somapacitán o GH.

El objetivo primario era comparar la seguridad de somapacitán semanal frente a GH diario en pacientes adultos con DGH a las 26 semanas. El objetivo secundario era la evaluación de grado de satisfacción respecto al tratamiento semanal con somapacitán en pacientes previamente tratados con GH diaria. La variable primaria fue la incidencia de eventos adversos (EA), incluyendo las reacciones en el sitio de inyección, presencia de anticuerpos anti-somapacitán y anti-GH y cambios en la satisfacción con el tratamiento valorados mediante el cuestionario TSQM-9.

Se incluyeron 92 pacientes en el estudio, un 54,3% varones, con un rango de edad de 19-77 años. No se observaron diferencias relevantes entre los grupos de tratamiento en la situación basal. La adherencia al tratamiento, medida como porcentaje de dosis correctas administradas, fue ligeramente más elevada con somapacitán (93,1%) que con GH diaria (90,4%).

## Resultados.

El perfil de IGF-I se mantuvo durante todo el estudio en los dos grupos de tratamiento. En la situación basal la media de SDS IGF-I de somapacitán era de 0,28 y la de GH de 0,91. La media de SDS IGF-I después de 26 semanas de tratamiento era similar para somapacitán y para GH (somapacitán 0,22 y somatropina 0,35).

Todas las categorías del cuestionario TSQM-9 (efectividad, conveniencia y satisfacción) se incrementaron con somapacitán y GH diaria. En lo que se refiere a la conveniencia, la diferencia entre tratamientos al final del ensayo fue superior para somapacitán de forma estadísticamente significativa ( $p=0,0171$ ). Los cambios en efectividad y satisfacción no difirieron entre somapacitán y GH diaria.

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

Los resultados del ensayo REAL 1 (15) parecen aplicables a la práctica clínica no sólo por el elevado tamaño muestral, sino también por la participación de 17 países de 5 continentes incluyendo pacientes de diferentes características demográficas. Además, es el ensayo controlado aleatorizado más extenso que se ha realizado en adultos con GHD para comparar dos tratamientos activos o un tratamiento frente a placebo. Una limitación es que se diseñó como un ensayo de superioridad frente a placebo y no para detectar diferencias entre somapacitán y GH diaria (control activo abierto). El periodo de dosis fija de 26 semanas es consistente con el tiempo mínimo necesario para que ocurran cambios en los parámetros de composición corporal (particularmente, composición grasa). Las variables de eficacia relacionadas con los cambios en la grasa corporal y masa magra son adecuadas para valorar la terapia sustitutiva con GH. En cuanto a las variables secundarias IGF-I y IGFBP-3, se trata de variables subrogadas relacionadas con el mecanismo de acción del fármaco. Respecto a la población incluida en el estudio, hubo un mayor porcentaje de mujeres que tomaban estrógenos orales en grupo de somapacitán. No todos los pacientes llegaron al nivel deseable de IGF-I, por lo que algunos pueden no haber alcanzado todos los beneficios de la sustitución de GH sobre la composición corporal.

Por su parte, el ensayo de soporte REAL Japan (16) aporta la ventaja de que demuestra la eficacia del somapacitán en pacientes previamente tratados con GH; sin embargo, su tamaño muestral es limitado. Por otro lado, ninguno de los dos ensayos comentados permite valorar los efectos de somapacitán a largo plazo, ni los posibles efectos del tratamiento sobre factores de riesgo cardiovasculares, alteraciones metabólicas a largo plazo o mortalidad.

## Seguridad

Los datos de seguridad se basan en los estudios REAL 2, REAL Japan y REAL-1 (pivotal) que incluyeron 333 pacientes adultos con DGH expuestos a somapacitán (dosis media 2,38 mg/semmana), 116 pacientes con GH (dosis media 0,29 mg/día) y 61 pacientes con placebo.

En el estudio REAL 2, se recogieron EA en el 86,9% de los pacientes tratados con somapacitán y en el 67,7% de los tratados con GH diaria. Las tasas de EA expresadas en efecto por 100 pacientes-año de exposición fueron de 514,2 y 530,8 para somapacitán y GH diaria, respectivamente. Los investigadores consideraron que era muy poco probable que EA graves (4 eventos en 4 pacientes en el grupo somapacitán y 3 eventos en 2 pacientes en el grupo de GH diaria) estuvieran relacionados con los fármacos en estudio. Los EA detectados en este estudio fueron ligeros leves o moderados y de naturaleza transitoria. No se detectaron reacciones clínicamente relevantes en el punto de inyección ni anticuerpos anti-somapacitán ni anti-GH. No hubo ningún caso de cefalea relacionada con hipertensión intracraneal. No hubo cambios relevantes en la glucemia basal ni en la concentración de hemoglobina A1c. No se informaron casos de desarrollo de diabetes durante el ensayo (17).

En el ensayo fase 3 REAL Japan en adultos con DGH que habían recibido tratamiento previo, el perfil de seguridad de somapacitán y GH diaria fue similar. No hubo diferencias en la tasa de EA, que fue de 312,7 casos por 100 pacientes-año en el grupo que recibió somapacitán y de 309,8 casos por 100 pacientes-año en los que recibieron GH diaria. Sólo se observaron 4 EA graves en los pacientes con somapacitán y ninguno se consideró relacionado con el tratamiento. No se observaron tampoco cambios relevantes en la glucemia o en los niveles de hemoglobina A1c desde la situación basal a la finalización del ensayo en ninguna de las dos ramas. No hubo ningún diagnóstico de diabetes en los tratados con somapacitán. No se encontraron casos de reacciones graves en el punto de inyección ni de anticuerpos anti-somapacitán o anti-GH en este ensayo (16).

Durante el periodo principal del ensayo REAL 1 previamente comentado se produjeron EA en el 72,5%, 79,8% y 75,4% de los pacientes en los grupos de somapacitán, GH diaria y placebo, respectivamente, la mayoría de ellos leves o moderados e improbablemente relacionados con los fármacos en estudio. De los 64 EA graves de este ensayo sólo 2 se consideraron en relación probable o posible con los fármacos del ensayo. Las reacciones en el punto de inyección en la fase principal de este ensayo se presentaron en el 6,7% de los pacientes tratados con somapacitán, 5,9% de los tratados con GH diaria y 9,8% de los tratados con placebo, todas ellas leves o moderadas. Los cambios de glucemia y hemoglobina A1c en este ensayo fueron mínimos. Se detectaron 2 casos de diabetes en el grupo tratado con GH diaria, pero ninguno en los tratados con somapacitán. No se detectaron anticuerpos anti-somapacitán (15).

El análisis conjunto de EA reportados en los tres estudios se resume en la tabla 4 (10).

**Tabla 4. Eventos adversos con frecuencia de presentación  $\geq 2\%$  de los pacientes (Safety Analysis Set)**

	Placebo		GH diaria		Somapacitán	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
Sujetos expuestos	61		166		333	
Posibilidad/probabilidad EA	12 (19,7)	1 9	48(28,9)	11 0	85 (25,5)	247
<b>Trastornos generales y alteraciones del lugar de inyección</b>	4 (6,6)	7	24 (14,9)	31	31 (9,3)	52
Fatiga	1 (1,6)	1	7 (4,2)	7	9 (2,7)	11
Edema periférico	0	0	6 (3,6)	9	7 (2,1)	17
Hematoma en el lugar de inyección	2 (3,3)	3	4 (2,4)	4	1 (0,3)	1
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	1 (1,6)	1	12 (7,2)	20	20 (6,0)	26
Atralgia	1 (1,6)	1	6 (3,6)	6	9 (2,7)	11
mialgia	0		3 (1,8)	3	0	
<b>Trastornos del sistema nervioso central</b>	4 (6,6)	4	8 (4,8)	16	21 (6,3)	66
Dolor de cabeza	2 (3,3)	2	0		5 (3,0)	10
<b>Investigaciones</b>	3 (4,9)	3	7 (4,2)	13	15 (4,5)	30
Aumento de creatina fosfoquinasa	0		0		4 (1,2)	4
<b>Trastornos piel y tejido subcutáneo</b>	3 (4,9)	4	3 (1,8)	4	8 (2,4)	12
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	0		3 (1,8)	3	7 (2,1)	30
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>	0		3 (1,8)	3	7 (2,1)	8

#### Valoración del beneficio clínico

Los datos de los ensayos clínicos disponibles no indican una superioridad (si bien los ensayos no fueron diseñados para ello) en los resultados de somapacitán semanal respecto a somatropina diaria, presentando solo ventajas en cuanto a

la conveniencia del tratamiento semanal que podrían mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento.

### Evaluación económica

Para evaluar somapacitán frente al tratamiento habitual de DGHA, - asumiendo la ausencia de valor terapéutico añadido de somapacitán respecto a la alternativa, es decir, que son alternativas terapéuticas, se ha seleccionado como modelo de evaluación el análisis de minimización de costes (AMC), para posicionar de forma preferente el medicamento que genere menos impacto presupuestario.

Para ello, se tienen en cuenta únicamente los costes farmacológicos, ya que la DGH se dispensa en los servicios de farmacia de los centros hospitalarios, pero los pacientes se lo administran ellos mismos por vía subcutánea.

En cuanto a los costes farmacológicos la alternativa terapéutica, somatropina de administración parenteral, se encuentra incluida en la Orden de Precios de Referencia. Por tanto, el precio máximo de somatropina está determinado por la presentación del medicamento cuyo coste/tratamiento/día (CTD) ha determinado el del resto (GenotonormMiniquick® 2 mg). En este caso, se ha establecido en base a una dosis diaria definida (DDD) de 2 mg, un precio máximo de 35 €/2 mg de somatropina.

No se ha localizado ninguna evaluación económica publicada para este medicamento.

En el anexo 1 se incluye la tabla 5 con el análisis de costes del medicamento y las alternativas.

No se dispone de propuesta de precio para este medicamento, ni se ha localizado un precio público en ningún país. Sin embargo, para que somapacitán fuese la alternativa de menor coste global, asumiendo una distribución del 50% de pacientes tratados entre hombres y mujeres y calculando los costes de tratamiento en base a la dosis máxima de mantenimiento, es decir, 8 mg/semana para somapacitán vs. 8,4 mg/semana (1,2 mg/día) para somatropina, que es la media de dosis máxima de hombres y mujeres, su precio de adquisición debería corresponderse al precio para un coste tratamiento día máximo de 21 €/día (147 €/semana). Esto equivaldría a un precio de financiación por el Sistema Nacional de Salud (SNS) inferior a 183,75 €/envase.

#### Estimación de impacto presupuestario

Para el cálculo de la población candidata, se partiría de la proyección de población residente en España estimada por el Instituto Nacional de Estadística (INE 2020), a partir de la cual se aplican una serie de parámetros epidemiológicos como la tasa de prevalencia de DGH de inicio en edad adulta y en pacientes con DGH de inicio en la infancia.

Según la estimación de la EMA en el momento de la designación de somapacitán como medicamento huérfano, el DGH afecta aproximadamente a 4,7 de cada 10.000 personas en la Unión Europea (UE). En cuanto a la prevalencia del DGH en adultos, está estimada en 2-3:10.000 (18). Estos datos son consistentes con los cálculos

realizados por el NICE que estima la prevalencia del DGH en el Reino Unido en 3 por cada 10.000 adultos (19).

De acuerdo a estas estimaciones, se asume una prevalencia de 3 por cada 10.000 adultos en España, es decir, unos 12.220 pacientes adultos. De esta población potencial, según los datos de consumo del SNS y la media de dosis de mantenimiento, se puede estimar que se trataron en el año 2020 unos 9.756 pacientes. Analizando los datos de consumo del SNS de los últimos 4 años (2017-2020), el número de pacientes tratados se ha incrementado en los últimos años una media de un 5,8% cada año. Se ha considerado este incremento en el cálculo de la población potencial a tratar. El impacto de la introducción de somapacitán podría ser muy elevado si se solicita un precio superior a los 183,75 €/envase indicados anteriormente, pues cada paciente en tratamiento a un PVL superior al calculado tendría impacto, sin que se haya determinado un incremento en el valor terapéutico frente a las alternativas.

Se ha analizado el impacto en varios posibles escenarios. En todos ellos se ha considerado una introducción de somapacitán de un 5% el primer año (con el consiguiente desplazamiento de somatropina), del 10% el segundo año y del 15% el tercero (tabla 6, anexo 1). Al tratarse de un tratamiento continuo, se ha utilizado como base para el cálculo del coste de tratamiento la dosis máxima de mantenimiento, tal como se ha indicado anteriormente. Se han elaborado 4 posibles escenarios. Los escenarios 1 y 2 supondrían un precio por envase inferior en un 10% y 20% respectivamente del precio máximo calculado para no producir impacto (183,75 €). Por el contrario, los escenarios 3 y 4 dan una idea del impacto que podría suponer la introducción de somapacitán a un precio superior en un +10% y 20% (tabla 7, anexo 1).

De acuerdo a estas estimaciones, el impacto presupuestario asumiendo cualquiera de los escenarios de precio superiores (escenarios 3 y 4), es demasiado elevado para los resultados disponibles hasta el momento.

Se ha realizado un análisis de sensibilidad para contemplar el coste real que pudiese tener para el SNS la somatropina de administración diaria, debido al establecimiento de acuerdos marco de compra u otros descuentos. Así, teniendo en cuenta que a la fecha de este informe existe un procedimiento de licitación abierto por parte de INGESA (20), en el que se propone un precio para somatropina de 11 €/mg, se ha elaborado la tabla 8 que recoge dicho análisis. Según este análisis, el precio de adquisición por envase de somapacitán no podría superar los 130 € por envase de 1 jeringa.

### DISCUSIÓN

El somapacitán es un nuevo preparado de GH que se une de forma reversible a la albúmina endógena de manera que se prolonga su vida media plasmática y puede ser administrado en inyecciones subcutáneas semanales. Los estudios de farmacocinética han mostrado que, en pacientes con déficit de GH, en el rango de dosis de 0,02 a 0,12 mg/kg, los parámetros de exposición al fármaco ( $C_{max}$  y AUC) fueron proporcionales a la dosis y que existe una tendencia

a aumentar el  $t_{max}$  a medida que se incrementa la dosis. Las respuestas de IGF-I fueron también proporcionales a las dosis de somapacitán y, con las dosis de 0,02 y 0,04 mg/kg, el  $AUC_{0-168h}$  fue similar al obtenido con el tratamiento estándar con GH diaria. Ello apoya la dosificación inicial de somapacitán a dosis semanales de 0,02-0,04 mg/kg, con titulación posterior de la dosis según respuestas individuales de cada paciente. Por otra parte, es improbable que la unión de somapacitán a la albúmina pueda interferir con otros fármacos que también se unan a esta proteína, dado que se ha calculado que la ocupación de albúmina es de aproximadamente un 0,001% (13). Esta unión a albúmina hace que somapacitán sea 3-4 veces menos afin al receptor de GH lo que implica que se necesite más somapacitán para alcanzar un efecto similar en IGF-I a GH (10).

Con los datos disponibles podemos afirmar que, en pacientes adultos con DGH sin tratamiento previo con GH, somapacitán es superior al placebo en la reducción del porcentaje de grasa troncal y consigue mejorar otros parámetros de composición corporal, así como la SDS de IGF-I. Sin embargo, en comparación con GH, la eficacia clínica de somapacitán semanal fue menos pronunciada que la GH diaria, sobre todo en relación a los parámetros corporales relacionados con el tejido adiposo. La menor reducción del porcentaje de grasa troncal de somapacitán en comparación con GH podría explicarse por una subóptima titulación de dosis en el subgrupo de mujeres en tratamiento con estrógenos.

En pacientes con DGH previamente tratados con GH, el tratamiento con somapacitán mantiene los efectos beneficiosos sobre la composición corporal, y sus efectos sobre los distintos compartimentos del tejido adiposo son similares a los logrados con inyecciones diarias de GH. No se dispone de datos sobre los efectos de somapacitán más allá de las 86 semanas. Tampoco se han estudiado los efectos del tratamiento prolongado con este nuevo preparado de administración semanal sobre la capacidad para el ejercicio, la estructura ósea o el perfil lipídico.

Aunque los ensayos REAL 1 (15) y REAL Japan (16) incluyeron pacientes de 23 a 79 años y de 18 a 79 años, respectivamente, la edad media de los pacientes aleatorizados a somapacitán fue de 45 años en el REAL 1 y de 54 años en el REAL Japan. Es decir, no se dispone de datos robustos sobre los efectos de somapacitán en población de edad avanzada aunque se esperan sean similares.

Las futuras investigaciones que se lleven a cabo con el fármaco deberán establecer si se confirman algunos de los beneficios que se han obtenido mediante el tratamiento crónico con GH diaria, tales como el incremento en la densidad mineral ósea, la mejoría en los cuestionarios de calidad de vida, especialmente en pacientes que parten de bajos niveles de calidad de vida al inicio del tratamiento, o la mejoría en ciertos marcadores de riesgo cardiovascular, tales como el aumento del colesterol ligado a HDL, reducción del colesterol total y ligado a LDL, reducción de la presión arterial diastólica y del grosor de la íntima-media carotídea (8).

Por otro lado, si bien la eficacia y seguridad de las inyecciones diarias de GH está fuera de duda, esta pauta de tratamiento diaria que debe prolongarse de por vida o durante un periodo de tiempo muy amplio puede conducir a una disminución de la adherencia (21) que puede traducirse en peores resultados clínicos (22). En pacientes adultos con DGH, las tasas de discontinuación del tratamiento oscilan entre el 13,3 y el 58,9% (23). Las razones más frecuentes son la molestia de las inyecciones diarias, la falta de conciencia sobre los beneficios para la salud de la GH, los efectos secundarios, la cronicidad del tratamiento y la mala adherencia. La disminución de la frecuencia de inyecciones podría mejorar la adherencia y persistencia en el tratamiento y, en consecuencia, mejorar los resultados terapéuticos. En los ensayos REAL 1 y REAL 2, la adherencia al tratamiento fue ligeramente más elevada con somapacitán que con GH diaria. En el ensayo REAL 1, las variables secundarias relacionadas con PROMs (SF-36, TRIM-AGHD y TSQM-9) no mostraron ninguna diferencia clínicamente relevante entre los grupos de tratamiento (placebo, somapacitán y GH diaria). Los pacientes del estudio REAL 2, al juzgar la conveniencia del tratamiento, otorgaron mejor puntuación al somapacitán frente a la GH diaria. En el estudio REAL Japan no se encontraron diferencias significativas en conveniencia, efectividad o satisfacción global entre somapacitán y GH diaria. Sin embargo, las puntuaciones favorecieron numéricamente a somapacitán en los tres dominios mencionados (16).

Los datos disponibles sugieren también que somapacitán presenta ventajas frente a otros preparados de GH de duración prolongada. La unión no covalente a la albúmina es un mecanismo de prolongación de la vida media plasmática que ha sido empleado con éxito con otros principios activos, como la insulina y el GLP-1, y que no se ha asociado a problemas de tolerancia. La GH pegilada, sin embargo, se ha asociado a lipoatrofia significativa en el sitio de la inyección y a una frecuencia relativamente elevada de reacciones en el punto de inyección (24). Se han descrito nódulos y dolor tras la inyección con un preparado de liberación prolongada basado en microesferas (25), así como reacciones locales y dolor en el sitio de la inyección con otros preparados de GH de acción prolongada (26,27).

El perfil de seguridad de somapacitán ha mostrado que la mayoría de los EA son leves o moderados y de naturaleza transitoria. Además, los EA más frecuentes con relación probable o posible con el tratamiento son similares a los producidos por la GH diaria. Los ensayos de seguridad no han mostrado elevación significativa de los niveles de glucemia o hemoglobina A1c ni desarrollo de diabetes durante el tratamiento (17), si bien, es aconsejable un control estrecho del metabolismo glucídico durante el tratamiento con cualquier preparado de GH, especialmente en pacientes con obesidad o historia familiar de diabetes tipo 2 (8).

El posible mantenimiento de elevaciones suprafisiológicas de GH o de IGF-I es un riesgo potencial en la seguridad de los preparados de GH de liberación prolongada que deberá ser vigilada en los pacientes en tratamiento.

Es una cuestión relevante también determinar los posibles efectos del tratamiento prolongado con este nuevo preparado sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular, así como determinar su seguridad, como parece demostrado con la GH diaria, sobre el riesgo de recidiva o progresión de tumores hipotálamo hipofisario, o el riesgo global de neoplasia. Los estudios de seguridad a largo plazo también deberán analizar los efectos sobre la mortalidad global y la posible existencia de subgrupos poblacionales que puedan presentar mayor riesgo de morbimortalidad.

Además, con el nuevo preparado semanal se deberían seguir las mismas recomendaciones generales que se aplican a la GH diaria, es decir, comenzar la sustitución hormonal sólo en adultos con DGH severa plenamente demostrada con pruebas diagnósticas adecuadas, utilizar la mínima dosis eficaz, ser especialmente cuidadoso en personas con diabetes y en ancianos, adherirse a las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales para el seguimiento de pacientes con DGH, evitar concentraciones de IGF-1 por encima del intervalo de referencia para la edad y sexo del paciente, controlar parámetros de metabolismo glucídico y lipídico de forma periódica y realizar evaluación morfológica periódica en pacientes con antecedentes de tumor hipofisario (28).

## CONCLUSIÓN

En pacientes adultos con DGH, la administración de inyecciones semanales de somapacitán ha demostrado superioridad frente al placebo en la reducción del porcentaje de grasa troncal. Los efectos beneficiosos de esta nueva formulación son, en esencia, los ya conocidos con los preparados de GH diaria, es decir, reducción de masa grasa, en particular la grasa visceral, y aumento de masa magra total y muscular. Estos efectos se han mantenido hasta 86 semanas en el ensayo clínico de mayor duración realizado hasta la fecha. Sin embargo, la eficacia clínica de somapacitán semanal fue menos pronunciada que la GH diaria sobretodo en relación a los parámetros corporales relacionados con el tejido adiposo, obteniéndose mejores resultados con el tratamiento diario con somatropina. Somapacitán no ha demostrado mejoras consistentes respecto a la calidad de vida y el bienestar evaluados con los cuestionarios SF-36, TRIM-AGHD y TSQM-9.

El perfil de seguridad se ha mostrado muy similar al de la administración de GH diaria. En los ensayos publicados la mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados y escasamente relacionados con el fármaco en estudio. El tratamiento no parece alterar de forma clínicamente relevante la sensibilidad a la insulina ni el metabolismo glucídico. No se han descrito casos de diabetes bajo tratamiento con somapacitán. Las reacciones en el sitio de la inyección que se han descrito han sido leves o moderadas, sin diferencias notables entre somapacitán y GH diaria. Tampoco se han descrito anticuerpos anti-somapacitán ni anticuerpos neutralizantes anti-GH.

Son necesarios estudios de mayor duración que confirmen la eficacia del somapacitán sobre los parámetros de composición corporal y su efecto sobre la calidad de vida a largo plazo.

Son también necesarios estudios a largo plazo que confirmen la seguridad del somapacitán y que valoren su efecto sobre el riesgo cardiovascular, el metabolismo lipídico, el metabolismo óseo, las neoplasias y la mortalidad global.

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

El somapacitán semanal constituye una alternativa al tratamiento con GH de administración diaria, en pacientes deficitarios de esta hormona. El cambio de GH diaria a somapacitán semanal supone una disminución del número anual de inyecciones de 365 a 52. Ello podría aumentar el cumplimiento terapéutico en una población de pacientes que precisan un tratamiento sustitutivo de por vida o prolongado en el tiempo.

Con los datos disponibles actualmente, asumiendo que somapacitán semanal es una alternativa a las inyecciones diarias de GH, considerando una distribución de la DGH similar entre mujeres y hombres y que se trata de un tratamiento continuado, el coste de tratamiento anual de mantenimiento con somapacitán debería ser similar al de la GH de administración diaria, para no producir impacto presupuestario, con un número inferior de inyecciones por año y sin que se haya determinado un incremento en el valor terapéutico frente a las alternativas.

## REFERENCIAS

1. Jesús A. Fernández-Tresguerres, Carmen Ariznavarreta Ruiz, Victoria Cachafeiro, 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 humana, 4e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical \(mhmedical.com\)](#)
2. Díez JJ. El síndrome de deficiencia de hormona del crecimiento en adultos: criterios actuales para el diagnóstico y tratamiento [The syndrome of growth hormone deficiency in adults: current criteria for the diagnosis and treatment]. *Med Clin (Barc)*. 2000 Apr 1;114 (12): 468-77. Spanish. doi: 10.1016/s0025-7753(00)71334-0. PMID: 10846703.
3. Melmed S. Pathogenesis and Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Adults. *N Engl J Med*. 2019 Jun 27; 380 (26): 2551-2562. doi: 10.1056/NEJMra1817346. PMID: 31242363.



4. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol.* 2007 Dec;157 (6): 695-700. doi: 10.1530/EJE-07-0631. PMID: 18057375.
5. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96 (6): 1587-609. doi: 10.1210/jc.2011-0179. PMID: 21602453.
6. Jørgensen AP, Fougner KJ, Ueland T, Gudmundsen O, Burman P, Schreiner T, Bollerslev J. Favorable long-term effects of growth hormone replacement therapy on quality of life, bone metabolism, body composition and lipid levels in patients with adult-onset growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2011 Apr; 21 (2):69-75. doi: 10.1016/j.ghir.2011.01.001. Epub 2011 Feb 3. PMID: 21295507.
7. Stochholm K, Johannsson G. Reviewing the safety of GH replacement therapy in adults. *Growth Horm IGF Res.* 2015 Aug; 25 (4):149-57. doi: 10.1016/j.ghir.2015.06.006. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26117668.
8. Díez JJ, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Treatment with Growth Hormone for Adults with Growth Hormone Deficiency Syndrome: Benefits and Risks. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 17; 19 (3):893. doi: 10.3390/ijms19030893. PMID: 29562611; PMCID: PMC5877754.
9. Regal M, Páramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Dec;55(6):735-40. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01406.x. PMID: 11895214.
10. European Medicines Agency. 28 January 2021. EMA/CHMP/593869/2020 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-sogroya\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-sogroya_en.pdf)
11. Ficha Técnica de Sogroya®.
12. Rasmussen MH, Olsen MW, Alifrangis L, Klim S, Suntum M. A reversible albumin-binding growth hormone derivative is well tolerated and possesses a potential once-weekly treatment profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct; 99 (10): E1819-29. doi: 10.1210/jc.2014-1702. Epub 2014 Jul 11. PMID: 25013997.
13. Rasmussen MH, Janukonyté J, Klose M, Marina D, Tanvig M, Nielsen LF, Höybye C, Andersen M, Feldt-Rasmussen U, Christiansen JS. Reversible Albumin-Binding GH Possesses a Potential Once-Weekly Treatment Profile in Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Mar;101 (3): 988-98. doi: 10.1210/jc.2015-1991. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26727076; PMCID: PMC4803179.
14. Juul RV, Rasmussen MH, Agersø H, Overgaard RV. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Once-Weekly Somapacitan in Children and Adults: Supporting Dosing Rationales with a Model-Based Analysis of Three Phase I Trials. *Clin Pharmacokinet.*
15. Johannsson G, Gordon MB, Højby Rasmussen M, Håkonsson IH, Karges W, Sværke C, Tahara S, Takano K, Biller BMK. Once-weekly Somapacitan is Effective and Well Tolerated in Adults with GH Deficiency: A Randomized Phase 3 Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Apr 1; 105 (4):e1358-76. doi: 10.1210/clinem/dgaa049. PMID: 32022863; PMCID: PMC7076631.
16. Otsuka F, Takahashi Y, Tahara S, Ogawa Y, Højby Rasmussen M, Takano K. Similar safety and efficacy in previously treated adults with growth hormone deficiency randomized to once-weekly somapacitan or daily growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020 Nov; 93 (5):620-628. doi: 10.1111/cen.14273. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32603494; PMCID: PMC7689735.
17. Johannsson G, Feldt-Rasmussen U, Håkonsson IH, Biering H, Rodien P, Tahara S, Toogood A, Rasmussen MH; REAL 2 Study Group. Safety and convenience of once-weekly somapacitan in adult GH deficiency: a 26-week randomized, controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2018 May; 178 (5):491-499. doi: 10.1530/EJE-17-1073. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29500310; PMCID: PMC5920019
18. Feldt-Rasmussen U, Klose M. Adult Growth Hormone Deficiency Clinical Management. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; March 24, 2017



19. NICE. Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. Technology appraisal guidance. 27 agosto 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta64>
20. Ministerio de Hacienda y Función Pública. Plataforma de Contratación del Sector Público. Expediente AM/2021/064. Fecha de publicación 24/12/2021.
21. Auer MK, Stieg MR, Hoffmann J, Stalla GK. Is insulin-like growth factor-I a good marker for treatment adherence in growth hormone deficiency in adulthood? Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Jun;84 (6):862-9. doi: 10.1111/cen.13030. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26824335.
22. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005 Aug 4;353(5):487-97. doi: 10.1056/NEJMra050100. PMID: 16079372.
23. Yuen KCJ, Llahana S, Miller BS. Adult growth hormone deficiency: clinical advances and approaches to improve adherence. Expert Rev Endocrinol Metab. 2019 Nov;14 (6):419-436. doi: 10.1080/17446651.2019.1689119. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31721610.
24. Touraine P, D'Souza GA, Kourides I, Abs R, Barclay P, Xie R, Pico A, Torres-Vela E, Ekman B; GH Lipoatrophy Study Group. Lipoatrophy in GH deficient patients treated with a long-acting pegylated GH. Eur J Endocrinol. 2009 Oct; 161 (4):533-40. doi: 10.1530/EJE-09-0422. Epub 2009 Aug 4. PMID: 19654233
25. Silverman BL, Blethen SL, Reiter EO, Attie KM, Neuwirth RB, Ford KM. A long-acting human growth hormone (Nutropin Depot): efficacy and safety following two years of treatment in children with growth hormone deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002 May; 15 Suppl 2:715-22. doi: 10.1515/jpem.2002.15.s2.715. PMID: 12092685.
26. Khadilkar V, Radjuk KA, Bolshova E, Khadgawat R, El Kholy M, Desai M, Peterkova V, Mericq V, Kratzsch J, Siepl EC, Martin D, Lopez P, Ji HJ, Bae YJ, Lee JH, Saenger PH. 24-month use of once-weekly GH, LB03002, in prepubertal children with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jan; 99 (1):126-32. doi: 10.1210/jc.2013-2502. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24170106.
27. Moore WV, Nguyen HJ, Kletter GB, Miller BS, Rogers D, Ng D, Moore JA, Humphriss E, Cleland JL, Bright GM. A Randomized Safety and Efficacy Study of Somavaratan (VRS-317), a Long-Acting rhGH, in Pediatric Growth Hormone Deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Mar; 101 (3):1091-7. doi: 10.1210/jc.2015-3279. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26672637; PMCID: PMC4803167.
28. Díez JJ, Cordido F. Beneficios y riesgos de la hormona del crecimiento en adultos con déficit de la misma [Benefits and risks of growth hormone in adults with growth hormone deficiency]. Med Clin (Barc). 2014 Oct 21; 143 (8):354-9. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2013.11.026. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24485161.
29. Ministerio de Sanidad. Criterios para la utilización racional de la hormona de crecimiento en adultos. 2021. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/HormonaCrecimiento/pdf/Criterios\\_HC\\_Adultos\\_enero\\_2021.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/HormonaCrecimiento/pdf/Criterios_HC_Adultos_enero_2021.pdf)

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia**

**Juan José Díez Gómez.** Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

**Nodos de la red REvalMed: Enfermedades raras (no oncológicas) y terapias avanzadas. Subnodo Enfermedades Raras No Oncológicas**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Alianza General de Pacientes 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 5: Análisis de costes de Somapacitan (Sogroya®) y la GH diaria

	<b>SOGROYA (somapacitan)</b>	<b>GH diaria (somatropina)</b>
<b>Precio de adquisición</b>	<b>PVL No disponible(*)</b>	<b>35 €/2 mg</b>
<b>Posología</b>	<p><b>DOSIS INICIAL</b></p> <p>Adultos sin tratamiento previo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adultos (18-60 años): 1,5 mg/semana</li> <li>Mujeres en tratamiento con estrógenos orales: 2 mg/semana</li> <li>≥60 años: 1 mg/semana</li> </ul> <p>Pacientes que cambian de un tratamiento diario con GH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adultos (18-60 años): 2 mg/semana</li> <li>Mujeres en tratamiento con estrógenos orales: 4 mg/semana</li> <li>≥60 años: 1,5 mg/semana</li> </ul> <p><b>AJUSTE DOSIS</b></p> <p>Aumentar gradualmente a intervalos 2-4 semanas en incrementos de 0,5 mg a 1,5 mg según la respuesta clínica y las reacciones adversas experimentadas por los pacientes hasta 8 mg/semana</p>	<p><b>DOSIS INICIAL (29)</b></p> <p>Durante las primeras 4 semanas: 0,15 a 0,3 mg/día, en inyección subcutánea, al acostarse.</p> <p>La dosis inicial máxima será de 0,5 mg/día. La dosis de inicio tendrá en cuenta la edad, sexo y la vía de administración del tratamiento estrogénico, en su caso.</p> <p>En el periodo transicional se recomienda iniciar con 0,2 mg/día en varones y 0,4 mg/día en mujeres. Estas dosis podrán aumentarse hasta alcanzar unas dosis finales de 1 mg/día en varones y 1,4 mg/día en mujeres.</p> <p><b>DOSIS DE MANTENIMIENTO</b></p> <p>No podrá exceder de 1 mg/día, exceptuando pacientes en periodo de transición, en los que la dosis final puede llegar a 1,4 mg/día en mujeres.</p>
<b>Coste tratamiento día (CTD)</b>	<p>Adultos sin tratamiento previo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adultos (18-60 años): 1,5mg x PVLmg/7</li> <li>Mujeres en tratamiento con estrógenos orales: 2 mg x PVLmg/7</li> <li>≥60 años: 1mg x PVLmg/7</li> </ul> <p>Pacientes que cambian de un tratamiento diario con GH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adultos (18-60 años): 2 mg x PVLmg/7</li> <li>Mujeres en tratamiento con estrógenos oral: 4 mg x PVLmg/7</li> <li>≥60 años: 1,5mg x PVLmg/7</li> </ul> <p>Coste fase mantenimiento: 8 mg x PVLmg/7</p>	<p>Coste tratamiento paciente con inicio en la edad adulta:</p> <p>Inicio (primeras 4 semanas a dosis 0,15 mg/día a 0,3 mg/día):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CTD: Entre 2,625 € y 5,3 € (18,375 €/semana y 36,8 €/semana)</li> </ul> <p>Coste tratamiento en pacientes que continúen con hormona de crecimiento tras un déficit de GH en la infancia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CTD: <ul style="list-style-type: none"> <li>3,5 € en hombres (24,5 €/semana)</li> <li>7 € en mujeres (49 €/semana)</li> </ul> </li> </ul> <p>Coste máximo fase mantenimiento: 17,5 €/día (122,5 €/semana)</p> <p>Coste máximo fase mantenimiento mujeres: 24,5 €/día (171,5 €/semana)</p> <p>El coste máximo medio diario asumiendo una distribución entre hombres/mujeres del 50% sería de 21 €/día.</p>
<b>Coste tratamiento/año</b>	En fase de mantenimiento, el CTA máximo sería de: (8 mg x PVLmg) x 52 semanas	<p>Coste máximo tratamiento anual es de 6.387,5 €/año</p> <p>Coste máximo tratamiento anual mujeres en tratamiento estrogénico es de 8.942,5 €/año</p> <p>El coste máximo medio asumiendo una distribución entre hombres/mujeres del 50% sería de 7.665 €/año.</p>
<b>Costes directos asociados</b>	Costes de dispensación hospitalaria: No relevantes	Costes de dispensación hospitalaria: No relevantes
<b>Coste global tratamiento año</b>	Al no tener costes directos asociados que considerar, sería igual al coste tratamiento/año	Al no tener costes directos asociados que considerar, sería igual al coste tratamiento/año
<b>Coste incremental (diferencial) respecto al medicamento evaluado</b>	Debería ser igual o inferior al del tratamiento con GH diaria	
(*) Los cálculos se han realizado a PVL para facilitar la comparabilidad con las alternativas. No se ha tenido en cuenta la deducción obligatoria del RDL 8/2010 que afectaría a Sogroya (-4%).		

Tabla 6: Distribución de los tratamientos y pacientes potenciales

	Año 1	Año 2	Año 3	N año 1	N año 2	N año 3
Escenario actual (sin Somapacitán)	100%	100%	100%	9.756	10.322	10.921
Escenario potencial de introducción						
Somapacitán	5%	10%	15%	488	1.032	1.638
Somatropina	95%	90%	85%	9.268	9.290	9.282

Tabla 7: Estimación del impacto presupuestario del tratamiento con somapacitán frente a la GH diaria en diferentes escenarios, calculado con estimación de introducción de somapacitán de 5% el primer año, 10% el segundo y 15% el tercero.

Impacto presupuestario (*)			
	1 año (n=9.756)	2 años (n=10.322)	3 años (n=10.291)
<b>Escenario 1: introducción de somapacitan a PVL= 147 € (PVL 183,75 €-20%)</b>			
Escenario actual	74.779.740 €	79.116.965 €	83.705.749 €
Escenario con Somapacitán	74.031.943 €	77.534.626 €	81.194.576 €
<b>Diferencia</b>	<b>-747.797 €</b>	<b>-1.582.339 €</b>	<b>-2.511.172 €</b>
<b>Escenario 2: introducción de somapacitan a PVL= 165,38 € (PVL 183,75 €-10%)</b>			
Escenario actual	74.779.740 €	79.116.965 €	83.705.749 €
Escenario con Somapacitán	74.405.943 €	78.326.011 €	82.450.504 €
<b>Diferencia</b>	<b>-373.797 €</b>	<b>-790.954 €</b>	<b>-1.255.245 €</b>
<b>Escenario 3: introducción de somapacitan a PVL= 202,13 € (PVL 183,75 €+10%)</b>			
Escenario actual	74.779.740 €	79.116.965 €	83.705.749 €
Escenario con Somapacitán	75.153.740 €	79.908.350 €	84.961.677 €
<b>Diferencia</b>	<b>374.000 €</b>	<b>791.385 €</b>	<b>1.255.928 €</b>
<b>Escenario 4: introducción de somapacitan a PVL= 220,5 € (PVL 183,75 €+20%)</b>			
Escenario actual	74.779.740 €	79.116.965 €	83.705.749 €
Escenario con Somapacitán	75.527.537 €	80.699.304 €	86.216.921 €
<b>Diferencia</b>	<b>747.797 €</b>	<b>1.582.339 €</b>	<b>2.511.172 €</b>

(\*) Los cálculos se han realizado a PVL para facilitar la comparabilidad con las alternativas. No se ha tenido en cuenta la deducción obligatoria del RDL 8/2010 que afectaría a Sogroya (-4%).



Tabla 8: Análisis de sensibilidad del posible impacto presupuestario del tratamiento con somapacitán a un precio de adquisición equivalente a un coste de tratamiento superior (+10%; +20%) o inferior (-10%; -20%) al coste de tratamiento anual con GH diaria (CTA-GHd) a precio de licitación (11 €/mg), calculado considerando una introducción de somapacitán de 5% el primer año, 10% el segundo y 15% el tercero.

<b>Impacto presupuestario (*)</b>			
	<b>1 año (n=9.756)</b>	<b>2 años (n=10.322)</b>	<b>3 años (n=10.291)</b>
<b>Escenario 1: introducción de somapacitán a precio de adquisición= 95,04 € (CTA GHd-20%)</b>			
Escenario actual	47.004.408,00 €	49.730.663,66 €	52.615.042,16 €
Escenario con Somapacitán	46.346.346,29 €	48.338.205,08 €	50.405.210,39 €
<b>Diferencia</b>	<b>-658.061,71 €</b>	<b>-1.392.458,58 €</b>	<b>-2.209.831,77 €</b>
<b>Escenario 2: introducción de somapacitán a precio de adquisición = 118,80 € (CTA GHd -10%)</b>			
Escenario actual	47.004.408,00 €	49.730.663,66 €	52.615.042,16 €
Escenario con Somapacitán	46.769.385,96 €	49.233.357,03 €	51.825.816,52 €
<b>Diferencia</b>	<b>-235.022,04 €</b>	<b>-497.306,64 €</b>	<b>-789.225,63 €</b>
<b>Escenario 2: introducción de somapacitán a precio de adquisición = 145,2 € (CTA GHd 10%)</b>			
Escenario actual	47.004.408,00 €	49.730.663,66 €	52.615.042,16 €
Escenario con Somapacitán	47.239.430,04 €	50.227.970,30 €	53.404.267,79 €
<b>Diferencia</b>	<b>235.022,04 €</b>	<b>497.306,64 €</b>	<b>789.225,63 €</b>
<b>Escenario 4: introducción de somapacitán a precio de adquisición = 174,24 € (CTA GHd 20%)</b>			
Escenario actual	47.004.408,00 €	49.730.663,66 €	52.615.042,16 €
Escenario con Somapacitán	47.756.478,53 €	51.322.044,90 €	55.140.564,18 €
<b>Diferencia</b>	<b>752.070,53 €</b>	<b>1.591.381,24 €</b>	<b>2.525.522,02 €</b>