

Posición de los endocrinólogos pediatras argentinos acerca de la intercambiabilidad de hormonas de crecimiento

Statement of Argentine pediatric endocrinologists on growth hormone interchangeability

INTRODUCCIÓN

La hormona de crecimiento (*growth hormone*; GH, por sus siglas en inglés), del mismo modo que las vacunas, los anticuerpos y otras hormonas, es un producto medicinal biológico (PMB) y, por lo tanto, es producida por un mecanismo complejo que es único para cada preparado (marca). Está sometido a procesos exhaustivos y prolongados de evaluación que deben ser previamente aprobados para su uso. Las patentes de las primeras somatotrofinas recombinantes humanas están comenzando a vencer y esto estimula a los laboratorios a producir somatotrofinas siguiendo el proceso de alguno de los productos originales, lo que da lugar a una GH recombinante biosimilar. En nuestro país, existen 7 marcas comerciales diferentes de GH y solo una es biosimilar de otra: Omnitrope® (Laboratorio Sandoz) lo es de Genotropin® (Pfizer). Otros productos en el mercado son HHT® (Biosidus), Hutrope® (Elly Lilly), Norditropin Flexpro® (Novo Nordisk), Saizen® (Merck) y Zomacton® (Ferring).

Para la adecuada comprensión de este documento, es importante delinear las características que conforman los diferentes PMB.¹⁻⁵

PMB: es un medicamento cuya sustancia activa es una sustancia biológica (por ejemplo, ácido desoxirribonucleico –ADN– recombinante, vacuna, productos derivados de plasma o sangre, anticuerpos monoclonales). Una sustancia biológica es producida o extraída de una fuente biológica y necesita, para su caracterización, una combinación de pruebas, fisicoquímicas y/o biológicas, así como un proceso de producción totalmente desarrollado y controlado.

Producto medicinal biológico de referencia (PMBr): es un PMB que está autorizado y comercializado en la Unión Europea (UE),⁶ EE. UU. u otros países.

Producto medicinal biológico similar (PMBs): es un fármaco biológico elaborado por un nuevo fabricante que es producido por un proceso similar a un conocido PMBr. Posee un perfil de calidad, seguridad y eficacia similar al PMBr, y es aprobado por las agencias regulatorias de cada país por medio de un proceso abreviado.

Siendo que los profesionales de la salud son responsables de la atención de los pacientes y, por lo tanto, de la prescripción de los tratamientos, es fundamental que posean toda la información confiable sobre los medicamentos biológicos, su desarrollo clínico, aprobación y supervisión de seguridad.

Este documento no tiene por objeto describir por extenso todas las características que debe poseer un medicamento biológico (de referencia o biosimilar), sino mencionar las generalidades para luego discutir la potencial intercambiabilidad de la somatotrofina y señalar cuál es la posición correcta del médico especialista en Endocrinología Pediátrica sobre este aspecto.

El *Anexo I* (véase en formato electrónico) describe las generalidades que caracterizan los medicamentos biológicos.

Intercambiabilidad de productos biológicos con sus similares

De acuerdo con las características de los biosimilares, sus perfiles de calidad, seguridad y eficacia son comparables a los del producto de referencia. Por ello, serían alternativas terapéuticas que se podrían utilizar en reemplazo de los productos de referencia.

La mayoría de los medicamentos biológicos están destinados para el uso a largo plazo en enfermedades crónicas. El cambio de un producto de referencia para el producto biosimilar correspondiente sería de gran importancia tanto respecto de costos como de promoción de nuevas tecnologías tendientes a favorecer el acceso de los pacientes a futuros productos biológicos.

Es importante diferenciar entre intercambiabilidad y *switching* de medicamentos. El primero se refiere a que el medicamento biológico de referencia puede ser sustituido por su biosimilar sin la intervención del proveedor de servicios de salud, que fue quien prescribió el medicamento de referencia. Mientras que *switching* (cambiar posición, dirección o enfoque) es la prescripción alternativa decidida por el proveedor del servicio de salud.

En el documento "Intercambiabilidad entre biosimilares de la hormona de crecimiento", realizado en el marco del convenio

“Asesoramiento a la Secretaría de Promoción de la Salud, Prevención y Control de Riesgos. Ministerio de Salud de la Nación en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Toma de Decisiones Informadas por la Evidencia”, en agosto de 2017, se refiere a las somatotrofinas recombinantes humanas disponibles en nuestro país: “Debido a que, durante el proceso de elaboración, existen ligeras variaciones entre cada fabricante por la complejidad y a los métodos de producción utilizados, se originan pequeñas diferencias en el producto final, por lo que no resultan los productos biológicos idénticos. No se encontraron estudios clínicos de intercambiabilidad con las otras marcas comerciales disponibles en Argentina”.

Existen diversas comunicaciones científicas respecto de la intercambiabilidad de biosimilares. En el *Anexo II* (véase en formato electrónico), se detallan las referencias principales sobre estudios de intercambiabilidad vinculados a la somatotrofina.

Postura de los médicos proveedores de salud para la hormona de crecimiento

Si bien no hay estudios científicos que demuestren una superioridad absoluta de un preparado sobre otro, es claro que cada producto tiene sus peculiaridades. Sin embargo, las evidencias actuales en cuanto a la eficacia sugieren que todos los productos serían de no inferioridad. Es también necesario remarcar que la bibliografía disponible no incluye estudios con un número significativo de pacientes que permita avalar, de manera robusta y concluyente, que el realizar sustituciones de medicamentos biológicos no genere efectos adversos indeseables de mediana o alta gravedad en la salud del paciente a largo plazo.

Es importante destacar que la presente postura de los médicos sobre la intercambiabilidad de biosimilares se enmarca con el completo conocimiento de la legislación actual de la República Argentina sobre la Regulación de Prescripción de Medicamentos.^{7,8}

A los médicos responsables de la salud de nuestros pacientes se recomienda el rechazo de la intercambiabilidad de la GH sin la anuencia del médico prescriptor.

Esta recomendación se fundamenta en lo siguiente:

a) La evidencia científica en cuanto a la bioseguridad de la intercambiabilidad de la GH es escasa, basada en la inmunogenicidad y el reporte de eventos adversos, y limitada a pocos años de tratamiento. La Comunidad

Europea reporta un monitoreo de seguridad de 10 años. Hay poca información disponible sobre el resultado a largo plazo después del tratamiento con GH, particularmente, en individuos que recibieron tratamiento en la infancia. A largo plazo, se han reportado potenciales riesgos de incremento de cáncer y una fuerte relación entre el accidente cerebrovascular hemorrágico y el tratamiento con somatotrofina en la infancia para la deficiencia aislada de la GH o la estatura baja de la infancia.⁹⁻¹¹

- b) Por ello, es de vital importancia contar con un adecuado programa de fármaco-vigilancia que incluya la no intercambiabilidad de la GH utilizada en una población vulnerable, como es la pediátrica. Solo será posible identificar eventos adversos serios de larga evolución utilizando drogas biológicas, si se tiene controlada la mayor cantidad de variables y una de ellas es el medicamento utilizado a lo largo de todo el tratamiento.
- c) En este contexto, en el cual la bioseguridad a largo plazo del tratamiento con somatotrofina en la edad pediátrica aún requiere investigaciones futuras, es preciso recordar que es el médico endocrinólogo-pediatra a cargo del paciente el responsable legal de su tratamiento. Por lo que se entiende, no es admisible que, por parte de ningún financiador, que incluye el Estado, se realice la intercambiabilidad de la GH sin el consentimiento explícito del profesional a cargo del paciente.
- d) El uso diario de GH siempre se asocia a la utilización de un dispositivo para su aplicación (aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica –ANMAT–), diferente para cada marca comercial. Dado que la aplicación de la GH es en forma ambulatoria por el paciente o por sus padres, todos los dispositivos requieren de un entrenamiento minucioso en el paciente y su familia. Por ello, la intercambiabilidad del producto, claramente, incrementa la posibilidad de errores en la administración de la hormona (dosis, formas de aplicación, etc.), con las previsibles consecuencias negativas para el paciente. En la actualidad, un tratamiento promedio con somatotrofina es de alrededor de 5 años (rango de 3 a 15 años aproximadamente). En este aspecto, cabe destacar que el dispositivo es entregado en forma gratuita a los pacientes, pero, al cambiar

de marca, esto podría no ocurrir y generaría gastos extras para el paciente o la cobertura.

- d) Por último, las razones esgrimidas a favor de la intercambiabilidad por los prestadores de los servicios de salud son referentes a los costos. Es importante remarcar que, en la Argentina, de acuerdo con los precios de Kairos Argentina, algunos biosimilares se ofrecen a costos más elevados que los de los productos originales. Por ello, se ve que la compulsa de licitaciones por los costos es, año a año, aleatoria y ello solo podría aplicarse para los pacientes que iniciaran un tratamiento con somatotrofina a sabiendas de que luego deberían continuar con el mismo producto hasta finalizar el tratamiento. ■

Dr. Guillermo Alonso^a, Dra. Viviana Balbi^b,
Dra. Cristina Bazán de Casella^c, Dra. Alicia Belgorosky^d,
Dr. Ignacio Bergadá^e, Dr. Oscar Brunetto^f,
Dr. Hamilton Cassinelli^e, Dra. Marta Ciaccio^d,
Dra. Ana Keselman^e, Dra. Mirta B. Miras^g,
Dra. Analía Morín^b y
Comité Nacional de Endocrinología Pediátrica

- Hospital Italiano, Buenos Aires.
- Hospital Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires.
- Hospital del Niño Jesús, Tucumán.
- Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires.
- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.
- Hospital de Pediatría Pedro de Elizalde, Buenos Aires.
- Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba.

Correspondencia: Dr. Guillermo Alonso:
guillermo.alonso@hospitalitaliano.org.ar

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.213>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.213>

Cómo citar: Alonso G, Balbi V, Bazán de Casella C, Belgorovsky A, et al. Posición de los endocrinólogos pediatras argentinos acerca de la intercambiabilidad de hormonas de crecimiento. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):213-215.

REFERENCIAS

- Parlement Européen et du Conseil. Directive 2004/27/CE. 31 mars 2004. *Journal officiel de l'Union européenne*. 2004;136-34-57. [Consulta: 11 de enero de 2019]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:FR:PDF>.
- Parlement Européen et du Conseil. Directive 2001/83/EC. Amended by Directives 2003/63/EC and 2004/.6 november 2001. *Journal officiel de l'Union européenne*. 2001;311:67-128. [Consulta: 11 de enero de 2019]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf.
- European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/437/04. 30 october 2005. [Consulta: 11 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products_en.pdf.
- European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues. 22 February 2006. [Consulta: 11 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en.pdf.
- European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. 18 december 2014. [Consulta: 11 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf.
- European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Product-or Population-Specific Considerations II Biological medicinal products. 4 August 2016. [Consulta: 11 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-ii_en-0.pdf.
- Ministerio de Salud. Resolución 326/2002. [Consulta: 12 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/70000-74999/74926/norma.htm>
- A.N.M.A.T. Ministerio de Salud de la Nación. Ley 25649. [Consulta: 12 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/fna/25649.asp>
- Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, et al. Cancer risks in patients treated with growth hormone in childhood: the SAGhE European cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1661-72.
- Poidvin A, Touzé E, Ecosse E, Landier F, et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology*. 2014; 83(9):780-6.
- Allen DB. Growth hormone post-marketing surveillance: safety, sales, and the unfinished task ahead. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):52-5.

ANEXO I

Generalidades de los medicamentos biológicos

De acuerdo con las recomendaciones de la *European Medicines Agency* (EMA), http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf, los siguientes conceptos resumen sus características para el fin de este documento.

Grado de variabilidad inherente al proceso

Los medicamentos biológicos son fabricados por organismos vivos, que son naturalmente variables. Por lo tanto, la sustancia activa en la medicina biológica final puede tener un grado inherente de variabilidad menor ("microheterogeneidad"). Esta debe estar dentro del rango aceptable para garantizar la seguridad y la eficacia constantes. Sin embargo, este grado de variabilidad menor puede estar presente dentro o entre lotes de la misma medicina biológica. Por ello, deben aplicarse siempre controles estrictos para asegurar que, a pesar de esta variabilidad, haya consistencia de lote a lote y que las diferencias no afecten la seguridad o la eficacia.

Para un medicamento terminado, tanto el medicamento biosimilar como el de referencia deben tener la misma posología y vía de administración. Se pueden permitir algunas diferencias si no tienen ningún efecto sobre la seguridad y la eficacia, a saber, diferencias en la formulación del medicamento (por ejemplo, excipientes), presentación (por ejemplo, polvo para reconstituir versus solución lista para inyección) y dispositivo de administración (por ej., *pen*, jeringa, etc.).

Los estudios para demostrar la calidad farmacéutica deben proporcionar datos detallados sobre lo siguiente: a) caracterización estructural y otras propiedades fisicoquímicas; b) pureza (las huellas de residuos del proceso de fabricación deben controlarse y no deben exceder los niveles aceptables); c) actividad biológica; d) excipientes y materiales de partida; e) fortaleza y formulación; f) el control del proceso de fabricación (para garantizar que la sustancia activa y el producto terminado se ajustan a los rangos aceptados para las especificaciones técnicas); g) estabilidad de la sustancia activa y del producto acabado durante la vida útil en condiciones de almacenamiento definidas.

La comparación de lotes antes y después de

un cambio de fabricación debería garantizar la consistencia, de manera que no haya modificaciones en la seguridad o eficacia.

Seguridad

En los últimos 10 años, el sistema de monitoreo de la UE para cuestiones de seguridad no ha identificado ninguna diferencia relevante en la naturaleza, en la gravedad o en la frecuencia de los efectos adversos entre los medicamentos biosimilares y sus medicamentos de referencia.

Los estudios posteriores a la comercialización permiten el monitoreo de los riesgos conocidos y también la detección de reacciones adversas raras que surgen solo cuando un gran número de pacientes han sido tratados durante un período prolongado. Por esta razón, en el momento de la aprobación, los reguladores pueden imponer a la empresa la obligación de llevar a cabo un estudio de seguridad posterior a la autorización.

Inmunogenicidad

En la guía para buenas pautas de farmacovigilancia de productos biológicos, la *EMA* y *Heads of Medicines Agencies* (HMA)⁶ hacen referencia a que, en el caso de los fármacos biológicos, la inmunogenicidad es el punto más importante para tener en cuenta en la farmacovigilancia a corto y a largo plazo. Refieren que, en la mayoría de los casos, no hay problemas relevantes; sin embargo, en ocasiones, la inmunogenicidad podría dar lugar a reacciones serias. La fuente de inmunogenicidad podría estar relacionada con factores vinculados al producto, la célula en la que se produce el fármaco, cambios postransduccionales y en la estructura tridimensional durante el procesamiento; factores relacionados con el tratamiento, la dosis y la vía de administración, y factores relacionados con el paciente, el bagaje genético, las medicaciones concomitantes, la naturaleza de la enfermedad de base y el estado inmunológico. Las consecuencias clínicas de la inmunogenicidad podrían incluir la pérdida parcial o total de la eficacia del producto o la alteración de la farmacocinética por la generación de anticuerpos neutralizantes o de efectos inmunes, como anafilaxia, formación de inmunocomplejos e inducción de reacción cruzada con proteínas endógenas u otros autoanticuerpos.

Mencionan que, si bien se debe realizar una evaluación de inmunogenicidad pre autorización del fármaco, por el hecho de que la muestra de pacientes, usualmente, es pequeña y los efectos graves son poco frecuentes, no se puede evaluar con certeza la posibilidad de efectos a largo plazo. Esto hace necesaria la fármaco-vigilancia a largo plazo poscomercialización de cada producto biológico, sea este de referencia o similar.

Trazabilidad del producto

En la misma guía,⁶ hacen referencia a que los productos biológicos, al igual que cualquier otro medicamento, pueden sufrir variaciones en el proceso de fabricación luego del período de autorización. Esto hace necesario asegurar una continua trazabilidad del producto y de cada lote. Es esencial que diferentes productos con el mismo principio activo se puedan diferenciar, a fin de que nuevos aspectos de seguridad emergentes sean rápidamente detectados y evaluados durante el ciclo de vida del producto y puedan ser referenciados al lugar y al paciente.

ANEXO II

Estudios de intercambiabilidad de biosimilares

Hlavaty T & Letkovsky J. Biosimilars in the therapy of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;26(6):581-7.

El principal beneficio de los biosimilares anti-factor de necrosis tumoral- α (*anti-tumor necrosis factor α* ; *anti-TNF α* , por sus siglas en inglés) sería el costo reducido del tratamiento, que dará como resultado un mejor acceso a la terapia biológica. Sin embargo, aún existen preocupaciones sobre la eficacia y la seguridad de los biosimilares y la intercambiabilidad libre de biosimilares y productos biofarmacéuticos originales. Si bien impresiona que los péptidos biosimilares (epoetinas y los factores de crecimiento), los perfiles de seguridad y de eficacia son comparables, la potencial inmunogenicidad sigue siendo una preocupación.

Ebbers HC, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Nov;12(11):1473-85.

La EMA ha emitido una declaración de que el cambio de medicamento solo debería ocurrir siguiendo las instrucciones de un profesional de la salud calificado. Muchos países europeos tienen diferentes tipos de políticas para frenar la sustitución automática de biosimilares en el nivel de la farmacia. Estas legislaciones y pautas, principalmente, restringen la sustitución por biosimilares durante un período limitado después de su introducción y están destinadas a aumentar la trazabilidad de posibles eventos adversos a productos específicos. Estas políticas, a veces, se interpretan como signos de que el cambio a los biosimilares podría ser inseguro.

Para comprender la dinámica del cambio de medicamentos en tiempo real y la ocurrencia de eventos de seguridad debido a este, se requieren más estudios sobre la práctica clínica del cambio.

Refieren que, hasta el año 2012, no habían surgido significativas señales de seguridad como resultado de cambiar a productos biofarmacéuticos, incluidos los biosimilares. Sin embargo, para garantizar que los prescriptores estén seguros del perfil de riesgo de los biosimilares, tanto ahora como en el futuro, son necesarios métodos robustos para monitorear la seguridad de los biosimilares posterior a su autorización de comercialización.

(*The Alliance for Safe Biologic Medicines (ASBM). Interchangeability and Physician Notification*. <http://safebiologics.org/resources/in-the-states/>. Accessed: 30 Sept 2016).

La intercambiabilidad es intrínsecamente más difícil de establecer para los biosimilares que para las versiones genéricas de las drogas químicas porque los productos biosimilares nunca pueden ser copias exactas de productos biológicos innovadores.

Kurki P, Van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *Bio Drugs*. 2017 Apr;31(2):83-91

En los últimos 10 años, la experiencia con biosimilares ha demostrado que incluso complejos, como las proteínas derivadas de la biotecnología, se pueden copiar con éxito. Esto ha desencadenado una discusión intensiva sobre la intercambiabilidad de un biosimilar con su producto de referencia, con la principal preocupación en la inmunogenicidad. Concluyen que cambiar entre versiones comparables de la misma sustancia activa aprobada de acuerdo con la legislación de la UE no se espera que desencadene o aumente la inmunogenicidad. De acuerdo con el conocimiento actual, es poco probable y muy difícil para corroborar que dos productos comparables tengan diferente seguridad o eficacia en pacientes individuales cuando se produce un cambio en la medicación.

Romer T, Zabransky M, Walczak M, Szalecki M, Balser S. Effect of Switching Recombinant Human Growth Hormone: Comparative Analysis of Phase 3 Clinical Data. *Biol Ther*. 2011;1(1):005.

El cambio de Genotropin a Omnitrope líquida no tiene un impacto negativo en la eficacia, en la seguridad y en la inmunogenicidad. No hubo diferencias significativas en la evolución del crecimiento ni en las concentraciones de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (*insulin-like growth factor-1*; *IGF-1*, por sus siglas en inglés) y la proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor-binding protein-3*; *IGFBP-3*, por sus siglas en inglés) en los niños tratados en forma continua con Omnitrope. El liofilizado y las

preparaciones líquidas de Omnitrope fueron bien toleradas, y el cambio de medicamento no afectó en forma adversa la seguridad. Por lo tanto, las preparaciones Omnitrope y Genotropin son comparables. El cambio parece ser seguro (55 pacientes y 18 meses de seguimiento). El presente estudio incluye personal de Sandoz.

Rashid N, Saenger P, Wu YL, Woehling H, Frankel M, Lifshitz F, Muenzberg M, Rapaport R. Switching to Omnitrope® from Other Recombinant Human Growth Hormone Therapies: A Retrospective Study in an Integrated Healthcare System. *Biologics in Therapy*. 2014;4(1-2):27-39.

Este estudio utilizó datos retrospectivos del mundo real para examinar el impacto del cambio de una hormona de crecimiento recombinante humana (*recombinant human growth hormone; rhGH*, por sus siglas en inglés) no Omnitrope a Omnitrope. El estudio demostró que los pacientes continuaron creciendo sin alteración en sus trayectorias de crecimiento y, por lo tanto, pudieron pasar de una *rhGH* que no fuera de Omnitrope a Omnitrope sin ningún impacto negativo en su crecimiento. Nuestros hallazgos deberían ser un recurso útil para los médicos que enfrentaran la posibilidad de cambiar de terapia con *rhGH*. El presente trabajo no emite ningún comentario sobre seguridad.

Flodmark CE, Lilja K, Woehling H, Ja"rvholm K. Switching From Originator to biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden. *Biol Ther*. 2013;3:35-43.

La disponibilidad de medicamentos biosimilares tiene beneficios que pueden ser importantes para el cuidado de la salud de proveedores y pacientes en términos de reducción de los costos de las drogas y, posiblemente, del incremento del acceso de pacientes a los tratamientos.

En junio de 2009, por motivos económicos, se implementó un nuevo plan de tratamiento para los niños bajo tratamiento con *rhGH*. Esto implicó cambiar a los pacientes el tratamiento existente con *rhGH* original al biosimilar (Omnitrope), utilizando un enfoque de trabajo de equipo de diálogo cuyo componente principal era la educación interprofesional. La viabilidad de usar este enfoque para implementar el cambio a un

biosimilar fue evaluada, así como el impacto del cambio en la eficacia del tratamiento y el costo de la terapia. Duración del cambio: 12-18 meses.

Para implementar la estrategia, se ofreció a los pacientes y a sus padres lo siguiente:

- Una carta del jefe del Departamento de Pediatría en la que se explicaba la razón económica para el cambio.
- La oportunidad de discutir sobre aspectos del cambio con el médico responsable del cuidado del paciente.
- En caso de la no aceptación, se ofrecía un diálogo adicional con el jefe del Departamento.
- Información sobre la *rhGH* biosimilar (somatrofina) por las autoridades regulatorias.
- Una visita a una enfermera especializada en Endocrinología para recibir instrucciones sobre cómo actuaba el aplicador (por ejemplo, usar el nuevo dispositivo) y para hacer cualquier pregunta sobre el cambio.
- El número de teléfono del especialista o enfermera de Endocrinología para contactarse en busca de consejo.

Conclusiones. El trabajo de equipo en diálogos se puede utilizar para lograr cambiar pacientes de una *rhGH* original a biosimilares, sin efectos negativos en el crecimiento de los pacientes ni eventos adversos (EA) graves inesperados. Esta estrategia está asociada con ahorros de costos significativos.

Comentario. Los autores refieren que, sobre la base de este estudio, se formula la hipótesis de que hay cuatro elementos críticos para el éxito de ese enfoque, que lleva a un cambio en las interacciones entre los profesionales de la salud: (1) proporcionar a los pacientes información clara sobre los motivos del cambio; (2) permitir a los pacientes/cuidadores individualmente suficientes oportunidades para discutir el cambio con los diferentes profesionales de la salud involucrados; (3) un enfoque de equipo conjunto que evite mensajes mixtos de los diferentes servicios de salud profesionales involucrados; (4) proporcionar pacientes con la tranquilidad del apoyo personal a lo largo del cambio.

“Los autores refieren que cambiar por un diferente producto de *rhGH* también implica el uso de un nuevo dispositivo de inyección. En consecuencia, los pacientes deben aprenderlo y acostumbrarse a una inyección de diferente técnica”.

El presente trabajo está subsidiado por Sandoz.

Editorial sobre el trabajo de Flodmark y col. Mats Ekelund • Christopher Bidad • Roy Gomez. To the Editor; A Commentary on “Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using a Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden”. *Biol Ther.*2014;4:69-71.

El trabajo tiene muchas limitaciones metodológicas y de interpretación que, junto con la falta de una nota de precaución sobre el peligro de la sobreinterpretación del resultado de este estudio no intervencionista, plantea preguntas sobre la validez del estudio y sus conclusiones.

(*Advertencias:* dos de los tres autores de esta editorial son empleados de Pfizer).