

ORIGINAL

Diez años de experiencia con el primer biosimilar autorizado de hormona del crecimiento recombinante humana en la práctica clínica habitual



Juan Pedro López-Siguero^a, Margarida Palla García^b, Elena Martínez Bustó^{b,*}, Francisco José Rebollo^b y Manuel Pombo^c

^a Endocrinología Pediátrica, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

^b Sandoz Farmacéutica SA, Centro Empresarial Parque Norte, Madrid, España

^c Facultad de Medicina, Universidad Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Recibido el 1 de diciembre de 2016; aceptado el 13 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 28 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Biosimilar;
Hormona de crecimiento;
Déficit de hormona de crecimiento;
rhGH

Resumen

Introducción: La hormona de crecimiento humana recombinante biosimilar (rhGH) fue el primer medicamento autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), en el año 2006, por la vía de registro biosimilar. Se aprobó su uso para el tratamiento del déficit de hormona de crecimiento, trastorno de crecimiento asociado al síndrome de Turner, trastorno de crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica, síndrome de Prader-Willi, trastorno de crecimiento en niños/adolescentes nacidos pequeños para su edad gestacional y como terapia de sustitución en adultos con deficiencia pronunciada de hormona de crecimiento.

Materiales y métodos: Esta revisión se centra en las evidencias científicas publicadas en los últimos 10 años, incluyendo los ensayos clínicos utilizados para conseguir la aprobación por parte de la EMA y los estudios más relevantes que evalúan el medicamento en la práctica clínica habitual.

Resultados: La equivalencia entre este biosimilar de rhGH y su producto de referencia ha sido demostrada en los ensayos clínicos publicados por Romer et al. y López-Siguero et al. Asimismo, los estudios del fármaco realizados en condiciones de práctica clínica habitual confirman su eficacia y seguridad a largo plazo, así como la ausencia de impacto clínico al cambiar el producto original por el biosimilar.

Conclusión: Desde su aprobación, el número de pacientes que reciben esta medicación ha experimentado un continuo crecimiento. Los datos preliminares del estudio postautorización PATRO indican que la eficacia y seguridad del fármaco se correlaciona con la obtenida en los ensayos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elena.martinez.busto@sandoz.com (E. Martínez Bustó).

KEYWORDS

Biosimilar;
Growth hormone;
Growth hormone
deficiency;
rhGH

clínicos. No obstante, aún queda pendiente evaluar los resultados definitivos del estudio que aportarán información adicional sobre la eficacia y seguridad del fármaco a largo plazo.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Ten years experience with the first approved biosimilar recombinant human growth hormone drug in normal clinical practice

Abstract

Introduction: Recombinant human growth hormone (rhGH) is the first biosimilar drug approved by the European Medicines Agency in 2006, using the biosimilar registration process. It was authorised for the treatment of growth hormone deficiency, and growth disorders associated with Turner's syndrome, chronic renal failure, Prader-Willi syndrome, and growth disorders in children/adolescents born small for gestational age, and replacement therapy in adults with pronounced growth hormone deficiency.

Materials and methods: This review is focused on the scientific evidence published about this drug in the last ten years, including the clinical trials on which the approval of the regulatory authority is based, and the most relevant studies evaluating the clinical impact of the drug in clinical practice.

Results: The equivalence between biosimilar and original product has been confirmed in the clinical trials published by Romer et al. and López-Siguero et al. Furthermore, studies carried out in real-life conditions confirm its long-term efficacy and safety, as well as the absence of clinical impact by switching treatment from the original to the biosimilar product.

Conclusion: The number of patients receiving this medication has continuously increased since its approval. Its equivalence with the original product has been verified. Preliminary data from the post-authorisation PATRO study confirm the efficacy and safety of the biosimilar product in comparison with data from clinical trials. However, final results must be evaluated at the end of the study, which will provide additional information about the long-term efficacy and safety of the biosimilar drug.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) define como medicamentos biosimilares aquellos productos farmacéuticos que han sido aprobados bajo un procedimiento regulatorio específico bien definido y que son equivalentes a un medicamento biológico ya aprobado¹.

El principio activo de un biosimilar y su medicamento de referencia es esencialmente la misma sustancia biológica, aunque existen ligeras diferencias debido a la complejidad de su naturaleza² y a los métodos de producción (fig. 1)³. Para conseguir la autorización hay que demostrar que la variabilidad y las diferencias entre él y su medicamento de referencia no afectan ni a la seguridad ni a la eficacia del tratamiento².

Los primeros tratamientos para pacientes con déficit de hormona de crecimiento (GHD, del inglés *growth hormone deficiency*), se llevaron a cabo con una hormona obtenida de hipófisis procedentes de cadáveres humanos (pit-GH). A pesar de obtenerse mejoras significativas en el crecimiento de los pacientes tratados, el uso de pit-GH generó problemas relacionados con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. A finales de 1980, una hormona de crecimiento (GH, del inglés *growth hormone*) biosintética, obtenida con ADN recombinante, sustituyó a la pit-GH, proporcionando un producto

seguro, sin los problemas previamente descritos y, además, al ser un producto de síntesis, sin las limitaciones de producción que tenía la pit-GH al depender de la disponibilidad de pituitarias humanas. Pero esta hormona de crecimiento humana recombinante biosimilar (rhGH) supuso un aumento considerable del coste del tratamiento⁴.

Actualmente, la mayor parte de los países se enfrentan a una situación de control estricto del gasto sanitario y el aumento de este se debe, en parte, a los nuevos productos biofarmacéuticos de alto coste. Por este motivo, la razón principal para el uso de medicamentos biosimilares es el ahorro de costes y facilitar un mayor acceso a estos fármacos. La cobertura de los biosimilares dependerá del grado de ahorro de costes que sea requerido por los sistemas sanitarios y del ahorro absoluto que podrían obtener al cambiar los fármacos originales¹.

El biosimilar de rhGH fue el primer biosimilar aprobado por la EMA; la autorización se concedió en 2006 con base en la calidad, seguridad y eficacia demostradas en los estudios de bioequivalencia con el producto de referencia^{1,5-7}.

Basado en la guía de rhGH elaborada por la EMA, el biosimilar de rhGH está aprobado en Europa para las mismas indicaciones que el producto de referencia: GHD, trastorno de crecimiento asociado a síndrome de Turner (ST), trastorno de crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica,

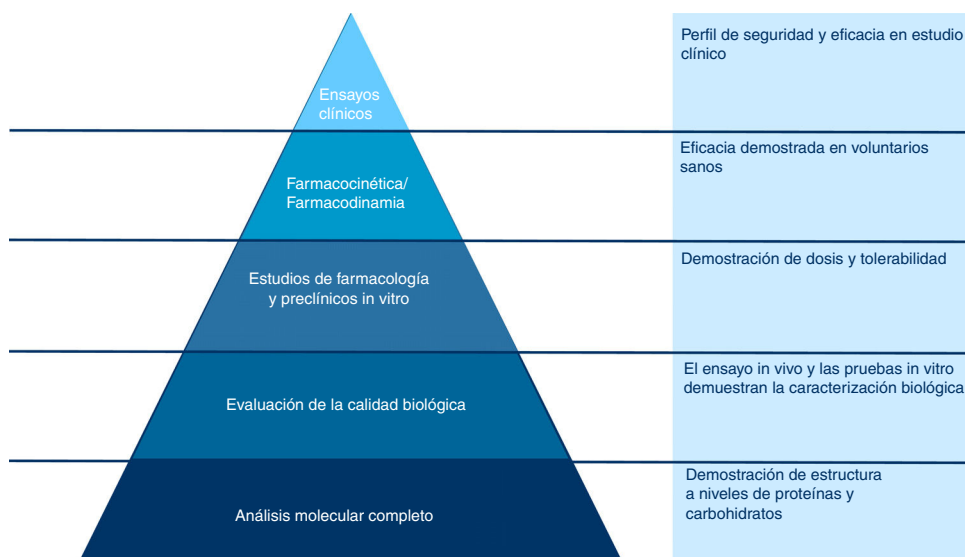


Figura 1 Esquema de la producción de un medicamento biosimilar.
Fuente: adaptado de Agencia Europea del Medicamento³.

síndrome de Prader-Willi (SPW), trastorno de crecimiento en niños/adolescentes nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG), y terapia de sustitución en adultos con deficiencia pronunciada de GH⁸.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión de la literatura científica acerca del impacto clínico del biosimilar de rhGH, desde su aprobación en el año 2006 hasta su situación actual en la práctica clínica habitual.

Para ello, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed, aplicando los siguientes límites a la estrategia de búsqueda: artículos publicados desde el año 2010, en humanos, en lengua inglesa o española, incluyendo la evidencia científica publicada de mayor impacto, considerando los ensayos clínicos que constituyen la base de la aprobación del medicamento, así como los estudios más relevantes sobre la utilización del medicamento en la práctica clínica habitual, y el estudio poscomercialización (PATRO) sobre los efectos a largo plazo del medicamento.

Se cumplimentó la búsqueda con la información más relevante sobre el biosimilar de rhGH publicada por la EMA y con la presentada tanto en el congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) como en el congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP).

Resultados

Estudios de registro

Siguiendo las exigencias de la EMA para conseguir la aprobación del biosimilar de rhGH, Romer et al.⁴ llevaron a cabo un ensayo clínico que permitió obtener la autorización de comercialización del primer biosimilar al presentar los resultados obtenidos en los primeros 9 meses del estudio, aunque este se prolongó hasta un total de 7 años

demostrando su eficacia y seguridad a largo plazo⁸. Posteriormente, López-Siguero et al.⁶ publicaron otro estudio multicéntrico, llevado a cabo en España, en el que confirmaron los datos obtenidos por Romer et al.⁴ en cuanto a equivalencia, eficacia y seguridad.

Estudio de Romer et al.

El estudio llevado a cabo por Romer et al.⁴ describe la eficacia y seguridad del biosimilar de rhGH a través de un ensayo abierto, multicéntrico y aleatorizado de fase III. En el ensayo se incluyeron 89 pacientes con GHD sin tratamiento previo con rhGH, con una altura de, al menos, 2 desviaciones estándar por debajo de la media de su grupo de edad y género y una velocidad de crecimiento de, al menos, una desviación estándar por debajo de la media⁴.

El estudio contó con 3 partes llevadas a cabo en el mismo grupo de pacientes (fig. 2). Durante la primera parte se comparó la eficacia y seguridad del biosimilar de rhGH, en su formulación liofilizada, con la de la rhGH de referencia. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, lo que posibilitó la autorización del biosimilar⁴.

En la segunda parte del ensayo se demostró que la respuesta al tratamiento no se vio afectada por el cambio de la rhGH de referencia al biosimilar. La última parte del estudio tuvo una duración de 69 meses. En este caso, se cambió el biosimilar de rhGH liofilizada por biosimilar en solución. El cambio de forma farmacéutica se decidió por el aumento en la formación de anticuerpos anti-hGH asociado al uso del biosimilar de rhGH liofilizada. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en los parámetros auxológicos analizados⁴.

La terapia con el biosimilar de rhGH demostró ser igualmente segura que el fármaco con el que se comparó y no se observaron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia, distribución, intensidad y resolución de los efectos adversos. Durante los 84 meses de estudio se reportaron 323 efectos adversos relacionados con el medicamento; la mayoría de estos fueron de carácter leve a moderado en

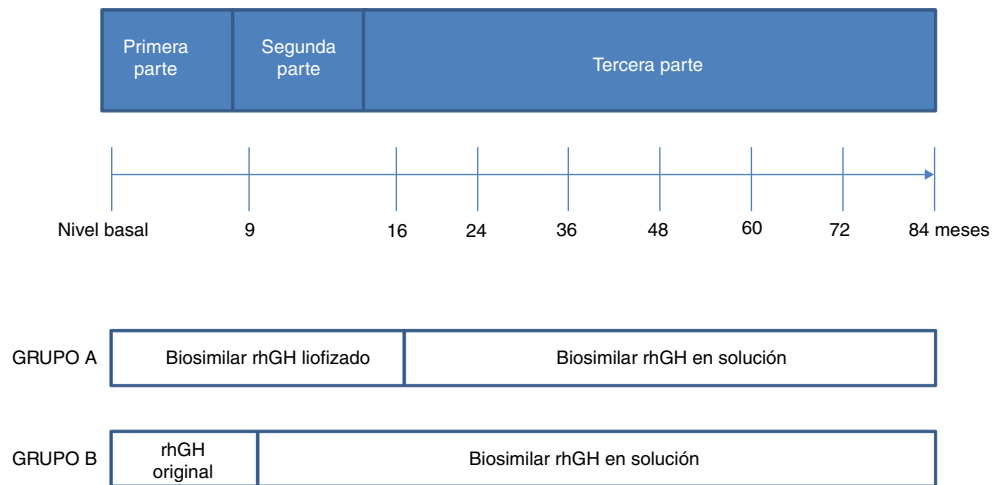


Figura 2 Esquema del diseño del estudio de Romer et al.
Fuente: adaptado de Romer et al.⁴.

intensidad. La principal diferencia en cuanto a la seguridad fue la formación de anticuerpos anti-hGH durante los primeros 9 meses de tratamiento con la formulación del biosimilar de rhGH liofilizada⁴.

El origen de este aumento de anticuerpos anti-hGH se debió a una alta concentración de proteínas originarias del microorganismo de producción en la formulación liofilizada. Basándose en estos hallazgos, el proceso de producción se modificó introduciendo 2 etapas de purificación, sin cambiar ninguna otra característica de la sustancia⁴.

Estudio de López-Siguero et al.

A nivel nacional, López-Siguero et al.⁶ publicaron otro de los estudios pivotaes que confirmaron la eficacia y seguridad a largo plazo del biosimilar de rhGH para el tratamiento de niños con GHD. Este ensayo, al igual que el de Romer et al.⁴, fue un ensayo abierto multicéntrico de fase III, desarrollado en centros españoles. Incluyó a 70 pacientes con GHD sin tratamiento previo con GH, y tuvo una duración de 5 años. En este caso, todos los participantes recibieron el biosimilar de rhGH en solución, y la dosis se fue ajustando en función del

peso del paciente. El periodo de tratamiento inicial fue de 2 años. Los participantes que lo completaron siguieron en tratamiento hasta la comercialización del biosimilar de rhGH, y se interrumpió cuando se alcanzó una altura satisfactoria, o dio lugar a la fusión de las epífisis óseas (fig. 3)⁶.

El mayor impacto del biosimilar de rhGH en el crecimiento se vio reflejado con la altura final proyectada tras 4 años de tratamiento, ya que fue 10 cm más elevada que la esperada en sujetos con GHD sin tratamiento. Respecto a la seguridad, la tasa de efectos adversos registrados fue comparable a la publicada en el estudio de Romer et al.⁴. Por lo tanto, se pudo concluir que el tratamiento a largo plazo con el biosimilar de rhGH es bien tolerado y la generación de anticuerpos anti-hGH es baja y está dentro del rango observado con otros tratamientos de GH⁶.

Experiencia clínica

Desde el año de aprobación del medicamento por parte de la EMA el número de pacientes que han ido recibiendo este tratamiento ha ido en aumento. Con el inicio del empleo

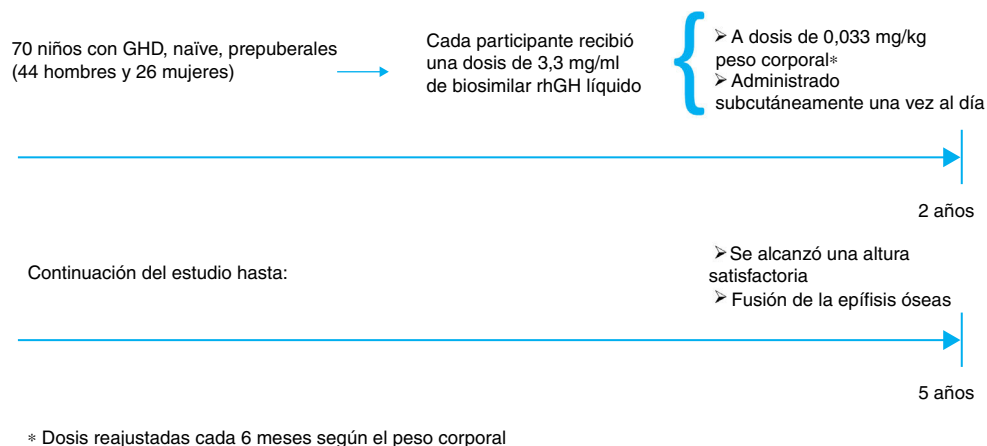


Figura 3 Esquema del diseño del estudio de López-Siguero et al.
Fuente: adaptado de López-Siguero et al.⁶.

del fármaco en la práctica clínica habitual, se han hecho necesarios estudios de farmacovigilancia que respaldan su utilización⁹.

Real-world evidence (RWE): estudio PATH y estudios de switching

En la valoración de la experiencia en la práctica clínica habitual, resulta relevante destacar el estudio PATH⁵, desarrollado en España. Se trata de un estudio de seguimiento retrospectivo, observacional y multicéntrico en pacientes provenientes del estudio de fase III de López-Siguero et al.⁶ —expuesto en el punto previo de la revisión—⁶, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad del biosimilar a largo plazo, los cuales se monitorizaron hasta que suspendían el tratamiento⁵.

Cada vez que los pacientes acudían a su respectiva revisión médica, se medía la altura de los mismos y se registraban los efectos adversos que hubiesen podido padecer. La altura, los valores de desviación estándar de la misma y la velocidad de crecimiento (expresada en cm/año) constituyeron los parámetros para determinar la eficacia del tratamiento⁵.

Los resultados mostraron que el tratamiento con rhGH biosimilar permitía la normalización en los valores de altura, obteniéndose una media de crecimiento durante el seguimiento de 11,6 cm en las mujeres y de 18,9 cm en los hombres. Por tanto, la cohorte de pacientes que conformaba este estudio de seguimiento mostró una respuesta positiva con el biosimilar de rhGH⁵, alcanzando una talla adulta dentro del intervalo considerado normal para la población española¹⁰. No se reportó ningún efecto adverso relacionado con la medicación⁵.

Existen varios estudios publicados que extrapolan datos de seguridad y eficacia tras el reemplazo del tratamiento. En el año 2014, Rashid et al.¹¹ publicaron un estudio retrospectivo de la práctica clínica habitual que evaluaba la efectividad del cambio al biosimilar en niños con GHD, ST y talla baja idiopática (TBI). Los pacientes estudiados eran menores de 18 años en el momento del cambio, habían estado en tratamiento previo al cambio con rhGH durante al menos 15 meses y recibido tratamiento posterior con el biosimilar durante un mínimo de otros 15 meses. Los datos evidenciaron que el cambio de tratamiento mantenía el perfil de crecimiento mostrado con la medicación inicial¹¹.

En un centro hospitalario en Suecia se llevó a cabo un estudio en 2009 para analizar el efecto de la implantación de un nuevo protocolo para el tratamiento de pacientes que requerían la administración de rhGH. Este nuevo protocolo consistía en la sustitución del tratamiento con el producto de referencia por el biosimilar de rhGH a través de un acuerdo entre las distintas partes implicadas¹.

Como parte del protocolo de consenso se les ofreció a todos los pacientes la información referente a los motivos del cambio. Asimismo, se puso a su disposición una serie de sistemas de información y apoyo en caso de que tuviesen dudas con el biosimilar¹.

Los datos del cambio de tratamiento mostraron que se mantenía el efecto iniciado por el medicamento original y no se detectó ningún efecto negativo relacionado con el mismo sobre el crecimiento, careciendo, además, de la aparición de efectos adversos graves o inesperados. Esta experiencia

sugiere que este sistema puede ser un protocolo útil a la hora de implementar el cambio de medicación en los pacientes¹.

De acuerdo con los posicionamientos de diversas sociedades científicas a nivel nacional, el cambio de un fármaco biológico tan solo debe realizarse bajo la supervisión y responsabilidad del médico prescriptor¹². En este sentido se han publicado datos de práctica clínica en los que se han mostrado resultados de eficacia y seguridad tras el reemplazo de un tratamiento por el biosimilar^{1,11}.

Estudio PATRO en niños

Englobado dentro del Plan de Gestión de Riesgos del biosimilar de rhGH, el estudio PATRO consiste en un estudio poscomercialización que evalúa la eficacia y la seguridad a largo plazo del medicamento biosimilar en niños y adolescentes con problemas de crecimiento, que reciben dicha medicación en la práctica clínica habitual. Se trata de un estudio multicéntrico, observacional, abierto y longitudinal, llevado a cabo en 14 países en los que el medicamento está aprobado. Los pacientes que se incluyeron en el estudio recibieron tratamiento con el biosimilar de rhGH (incluyendo aquellos que recibían otro medicamento con GH previo al biosimilar), manteniéndose el tratamiento hasta que alcanzaban la altura adulta. En la actualidad sigue en marcha el estudio⁷.

El objetivo primario del estudio fue la valoración de la seguridad del tratamiento a largo plazo, haciendo especial hincapié en el potencial diabetogénico de la terapia con rhGH en niños que al nacer eran PEG, en la aparición de tumores malignos en los pacientes tratados, en los efectos secundarios respiratorios y diabetogénicos de pacientes tratados que padecían SPW, y en las implicaciones clínicas de los anticuerpos anti-hGH, siendo el objetivo secundario la eficacia del tratamiento a largo plazo⁷.

Los primeros datos extraídos del estudio, en el año 2012, confirmaban los resultados obtenidos en los ensayos de fase III previos. No se apreciaron signos de incremento del potencial diabetogénico, ni del incremento del riesgo de desarrollar tumores malignos, ni en el incremento del riesgo de desarrollar anticuerpos anti-hGH. Asimismo, los resultados sugirieron la posible eficacia del medicamento en otras indicaciones para las que no había sido estudiado en ensayos clínicos, como el SPW, insuficiencia renal crónica, niños PEG y ST⁷.

En centros hospitalarios españoles, a fecha de octubre de 2013, se habían incluido 34 pacientes (19 con GHD, 12 con PEG y 3 con otras indicaciones) y no se habían registrado hasta ese momento casos de diabetes mellitus (DM) *de novo*, disminución de la tolerancia a la glucosa, ni alteración de los niveles de glucemia en ayunas. En cuanto a la eficacia, a dicha fecha no había sido posible realizar un análisis de la misma debido al escaso tiempo de seguimiento¹³.

De cara al futuro, la gran cohorte que conforma el estudio, amén de la extensión del mismo, permitirán obtener información adicional sobre el potencial diabetogénico del medicamento y su implicación en el riesgo de padecer tumores malignos. También resultará de relevancia la aportación que suponga el estudio PATRO en los efectos del tratamiento en pacientes con SPW, así como para el conocimiento de las implicaciones clínicas que tenga la producción de anticuerpos anti-hGH⁷.

Estudio PATRO en adultos

De idéntico diseño al desarrollado en niños, está en curso el estudio PATRO en adultos, con el objetivo de evaluar la seguridad y la eficacia del biosimilar de rhGH en adultos tratados con dicho medicamento en la práctica clínica habitual. El objetivo fundamental del estudio es la obtención de información adicional del fármaco en su uso a largo plazo, con atención especial a la seguridad del tratamiento, fundamentalmente lo concerniente al riesgo de desarrollar DM y al riesgo de desarrollar tumores malignos¹⁴.

El síndrome metabólico constituye un importante predictor del riesgo de desarrollar DM tipo 2¹⁴. En este sentido, otros estudios de farmacovigilancia en pacientes tratados con rhGH indican que la prevalencia del síndrome metabólico es mayor en pacientes con GHD que en la población general^{15,16}. Por otro lado, tanto la GH como el IGF-1 presentan propiedades mitogénicas, por lo que el riesgo de desarrollar tumores malignos es otro de los parámetros de seguridad a evaluar más importantes, ya sea recurrencia de tumores del eje hipotálamo-hipófisis, o bien desarrollo de tumores *de novo*. Los estudios realizados hasta la fecha postulan que la terapia con GH no incrementa el riesgo de recurrencias de tumores del eje hipotálamo-hipófisis¹⁴.

Conclusiones

La situación económica global ha generado la necesidad de ahorrar costes por parte de las autoridades sanitarias, situación que ha motivado la investigación y el desarrollo de medicamentos biosimilares¹. En el año 2006, la EMA aprobó el primer medicamento biosimilar, el biosimilar de rhGH, y desde el momento de su aprobación, el número de pacientes que reciben esta medicación ha ido experimentando un continuo crecimiento⁹.

La eficacia y seguridad de este fármaco han sido estudiadas en ensayos clínicos de equivalencia, demostrándose que eran comparables a las del producto de referencia, y que constituyeron la base del dossier presentado a la EMA para conseguir la autorización de comercialización^{4,7}.

Su incorporación en la práctica clínica diaria provocó la necesidad de llevar a cabo estudios de farmacovigilancia de cara a confirmar lo mostrado en los estudios de fase III previos; que en condiciones reales de utilización, la eficacia y la seguridad del fármaco a largo plazo eran idénticas a las del medicamento de referencia^{7,9}. En este sentido, destaca el estudio PATH, realizado en España, y que confirma la eficacia del biosimilar en niños con GHD (principales receptores de este tipo de medicación) con una seguridad y tolerancia aceptables, comparables al fármaco de referencia⁵.

Además, en la actualidad continúan en marcha los 2 estudios observacionales PATRO, uno llevado a cabo en niños y otro en adultos, que proporcionarán información adicional sobre la eficacia y seguridad de este fármaco biosimilar a largo plazo en la práctica clínica habitual. Entre otros aspectos, serán de especial utilidad en algunas situaciones en las que aún no se dispone de información suficiente, como la relación entre la medicación y un posible potencial diabetogénico o el desarrollo de tumores malignos, así como el conocimiento del impacto clínico de los anticuerpos anti-hGH. Pese a que aún no han finalizado dichos estudios, los datos preliminares sugieren que la eficacia y seguridad

del biosimilar a largo plazo se correlaciona con los datos obtenidos en estudios previos, cumpliendo las expectativas generadas^{7,14}.

Financiación

El estudio ha sido financiado por Sandoz Farmacéutica SA.

Conflicto de intereses

JPLS y MP declaran no tener ningún conflicto de intereses. MPG, EMB y FJR son empleados a tiempo completo en Sandoz Farmacéutica SA.

Bibliografía

1. Flodmark CE, Lilja K, Woehling H, Jarvholm K. Switching from originator to biosimilar human growth hormone using dialogue teamwork: Single-center experience from Sweden. *Biol Ther.* 2013;3:35–43.
2. EMA. Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares). 2012 [consultado Ago 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf
3. Kirchlechner T. Nueva generación de productos biológicos en Europa: biosimilares [monografía en Internet]. Zaragoza: Sandoz; 2003 [consultado Oct 2016]. Disponible en: <http://www.sefh.es/54congresoInfo/documentos/ponencias/1108.pdf>
4. Romer T, Saenger P, Peter F, Walczak M, Le Bouc Y, Khan-Boluki J, et al. Seven years of safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope® in the treatment of growth hormone deficient children: Results of a phase III study. *Horm Res.* 2009;72:359–69.
5. Borrás Pérez V, López-Siguero JP, Martínez G, Corripio R, Fernández JM, Labarta JI, et al. A follow-up study to monitor adult height among Spanish children with growth hormone deficiency who received biosimilar human recombinant growth hormone Omnitrope® during a phase III clinical trial. *Adv Ther.* 2015;32:148–56.
6. López-Siguero J, Borrás Pérez MV, Balser S, Khan-Boluki J. Long-term safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope® in the treatment of Spanish growth hormone deficient children: Results of a phase III study. *Adv Ther.* 2011;28:879–93.
7. Pfaffle R, Schwab KO, Marginean O, Walczak M, Szalecki M, Schuck E, et al. Design of, and first data from, PATRO Children, a multicentre, noninterventional study of the long-term efficacy and safety of Omnitrope® in children requiring growth hormone treatment. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013;4:3–11.
8. Sandoz Farmacéutica, SA. Ficha técnica o resumen de las características del producto Omnitrope® (somatropina) [consultado Sep 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000607/WC500043695.pdf
9. Rivero Martín M, Alcázar Villar M, Navarro Moreno C. Perfil de seguridad en el metabolismo hidrocarbonado, lipídico y tiroideo en niños tratados con hormona de crecimiento biosimilar. *BioPharmaceuticals.* 2014:24–31.
10. Sánchez González E, Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Ferrández Longás A, López de Lara D, López-Siguero JP. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An Pediatr (Barc).* 2011;74, 193.e1–2016.e.
11. Rashid N, Saenger P, Wu YL, Woehling H, Frankel M, Lifshitz F, et al. Switching to Omnitrope® from other recombinant human

- growth hormone therapies: A retrospective study in an integrated healthcare system. *Biol Ther.* 2014;4:27–39.
12. Abad Hernández MA, Andreu JL, Caracuel Ruiz MA, Belmonte Serrano MA, Díaz-González F, Moreno Muelas JV. Position paper from the Spanish Society of Rheumatology on biosimilar drugs. *Reumatol Clin.* 2015;11:269–78.
 13. Lechuga A, Corripio R, Borrás V, Moreno F, León S, de Mingo C. Evaluación intermedia del estudio PATRO Niños — Estudio longitudinal en pacientes españoles tratados con hormona de crecimiento humana recombinante biosimilar. 36 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, Sevilla. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5 Supl. 1:127.
 14. Beck-Peccoz P, Minuto F, Leal-Cerro A, Zabransky M, Stalla G. Rationale and design of PATRO Adults, a multicentre, noninterventional study of the long-term efficacy and safety of Omnitrope® for the treatment of adult patients with growth hormone deficiency. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012;3:85–91.
 15. Attanasio AF, Mo D, Erfurth EM, Tan M, Ho KY, Kleinberg D, et al. Prevalence of metabolic syndrome in adult hypopituitary growth hormone (1)-deficient patients before and after GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:74–81.
 16. Verhelst J, Mattsson AF, Luger A, Thunander M, Goth MI, Koltowska-Haggstrom M, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: A KIMS analysis. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:881–9.