

## ADHERENCIA TERAPÉUTICA Y RESULTADOS EN PACIENTES ARGENTINOS TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO MEDIANTE EL DISPOSITIVO EASYPOD®. ESTUDIO OBSERVACIONAL MULTICÉNTRICO EASYPOD® CONNECT (ECOS)

CINTHIA CHARECA <sup>(1)</sup>, ALICIA BELGOROSKY <sup>(2)</sup>, JAVIER CHIARPENELLO <sup>(3)</sup>, LÍA GONZÁLEZ <sup>(4)</sup>, TITANIA PASQUALINI <sup>(5)</sup>, EKATERINA KOLEDOVA <sup>(6)</sup>, MIRTA MIRAS <sup>(7)</sup>, ARIA ASSEFI <sup>(1)\*</sup>

1) Merck S.A. Argentina, Buenos Aires, Argentina; 2) Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires; 3) Hospital Centenario de Rosario, Santa Fe, Argentina; 4) Hospital Humberto Notti, Mendoza, Argentina; 5) Hospital Italiano de Buenos Aires; 6) Merck KGaA, Darmstadt, Germany; 7) Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

### Resumen

**Introducción:** la falta de adherencia es un factor sustancial en el crecimiento subóptimo de los niños que reciben terapia con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) para los trastornos de crecimiento. El dispositivo electromecánico de inyección easypod<sup>®</sup> registra automáticamente la adherencia de los pacientes a rhGH (somatotropina, Saizen<sup>®</sup>). Se evaluó el impacto de easypod<sup>®</sup> connect en la adherencia terapéutica en la cohorte de pacientes argentinos del estudio observacional easypod<sup>®</sup> connect (ECOS). **Pacientes y métodos:** el estudio longitudinal, observacional, fue realizado en 24 países durante un período de tratamiento  $\geq 6$  meses (3 meses en la cohorte argentina) y seguimiento  $\leq 5$  años. La buena adherencia (días con inyecciones recibidas/días con inyecciones planificadas) se definió como  $\geq 80\%$ . Los resultados de crecimiento (cambio en el puntaje de desvío estándar [SDS] de la talla y de la velocidad de crecimiento) se evaluaron luego de 1 año de tratamiento. **Resultados:** de los 68 pacientes argentinos enrolados, se incluyeron 63 en el análisis. La mediana de adherencia fue 81,8% para el período de tratamiento individual; 88,15% a los 3 meses de seguimiento; 86,7% a los 6 meses; 88,5% a 1 año; 83,1% a los 2 años; 81,0% a los 3 años; 64,95% a los 4 años y 74,8% a los 5 años. En general, los resultados de crecimiento fueron clínicamente significativos para todos los conjuntos de datos (SDS de velocidad de crecimiento  $> +1$ ). **Conclusión:** la administración de rhGH mediante easypod<sup>®</sup> resultó en elevada adherencia y resultados de crecimiento positivos en la población argentina del ECOS. Easypod<sup>®</sup> y easypod<sup>®</sup> connect son herramientas valiosas para monitorear la adherencia en una población real de pacientes que reciben rhGH.

**Palabras clave:** adherencia; easypod<sup>®</sup>; deficiencia de la hormona del crecimiento; pequeño para edad gestacional; síndrome de Turner.

---

\* Dirección postal: Edificio Panamericana Plaza, Tronador 4890, (1430) Buenos Aires, Argentina.  
Correo electrónico: aria.assefi@merckgroup.com

*THERAPEUTIC ADHERENCE AND RESULTS IN ARGENTINE PATIENTS TREATED WITH GROWTH HORMONE USING THE EASYPOD™ DEVICE. THE EASYPOD™ CONNECT MULTICENTER OBSERVATIONAL STUDY (ECOS)*

**Abstract**

**Introduction.** Poor adherence is a substantial factor in suboptimal growth of children receiving recombinant human growth hormone (rhGH) therapy for growth disorders. The easypod™ electromechanical injection device automatically records patients' adherence to rhGH (somatropin, Saizen™). This study assessed the impact of easypod™ connect on treatment adherence in the cohort of Argentinian patients from the Easypod™ Connect Observational Study (ECOS). **Patients and methods.** This was a longitudinal, observational study in 24 countries, conducted for a minimum treatment period of 6 months (3 months in the Argentinian cohort) and a follow-up of up to 5 years. Good adherence (days with injections received/days with injections planned) was defined as ≥80%. Growth outcomes (change in height standard deviation and height velocity scores [SDS]) were assessed after 1 year of treatment. **Results.** Of the 68 Argentinian patients enrolled, 63 were included in the analysis. Median adherence was 81.8% for the individual treatment period, 88.15% at 3 months' follow-up, 86.7% at 6 months, 88.5% at 1 year, 83.1% at 2 years, 81.0% at 3 years, 64.95% at 4 years and 74.8% at 5 years. Overall, growth outcomes were clinically meaningful for all datasets (height velocity SDS >+1). **Conclusion.** Administration of r-hGH via easypod™ resulted in high adherence and positive growth outcomes in the Argentinian population of the ECOS. Easypod™ and easypod™ connect are valuable tools for monitoring adherence behaviours in a real-world population of patients receiving rhGH.

**Keywords:** adherence; easypod™; growth hormone deficiency; small for gestational age; Turner syndrome

**Introducción**

La hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) se usa comúnmente para tratar la baja talla inducida por la deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD).<sup>1</sup> También ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de algunos trastornos del crecimiento no debidos a la GHD, incluidos el síndrome de Turner (ST), los nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG), la baja talla idiopática y los trastornos debidos a mutaciones en el gen SHOX (homeobox de baja talla).<sup>1</sup> Es bien sabido que la falta de adherencia es uno de los factores más comunes que subyacen al crecimiento subóptimo durante la terapia con GH.<sup>2</sup> El uso de tecnologías digitales ofrece el potencial para abordar este problema, no solo porque ayuda a que los pacientes y sus cuidadores se informen e involucren, sino porque adicionalmente proveen mayor información al equipo de atención médica y, así, apoyan a los pacientes en el desarrollo de su tratamiento.<sup>3</sup>

El estudio observacional easypod™ connect (ECOS) evaluó la adherencia, en tiempo real, durante 5 años (entre noviembre de 2010 y febrero de

2016), de pacientes pediátricos de 24 países, tratados con rhGH (somatropina; Saizen®, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) a través de easypod™, un dispositivo electromecánico de inyección conectado a la plataforma easypod™ connect, que permite a los médicos el control de la adherencia y ayuda a los pacientes a maximizar los beneficios del tratamiento con rhGH.<sup>4</sup> En general, el ECOS mostró que la mayoría de los pacientes mantuvieron una mediana de la tasa de adherencia ≥80% durante 3 años de tratamiento y durante cada período de tratamiento considerado individualmente.<sup>4, 5</sup>

En este artículo informamos los resultados de la adherencia a la rhGH administrada a través de easypod™ en la cohorte argentina de pacientes del ECOS (identificador en ClinicalTrials.gov: NCT01582334).

**Pacientes y métodos**

**Diseño del estudio y pacientes**

Los detalles completos de la metodología del ECOS se han publicado anteriormente.<sup>4</sup> En resumen, fue un estudio de fase IV longitudinal, ob-

servacional, abierto, realizado en múltiples centros de todo el mundo (identificador en ClinicalTrials.gov: NCT01582334) durante un período mínimo de tratamiento de 6 meses (3 meses en la cohorte argentina) y seguimiento de hasta 5 años. Se inscribieron pacientes de 2 a 18 años, o mayores de 18 años sin fusión de las placas de crecimiento, que recibieron rhGH a través del dispositivo easypod<sup>®</sup>. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes (o de sus padres/tutores) antes del enrolamiento en el estudio. Los criterios de inclusión para el conjunto de análisis completo (CAC) incluyeron la fecha de inicio del tratamiento, documentada en el formulario de datos clínicos; sin interrupciones de más de una semana en la información sobre inyecciones después del inicio del tratamiento, y la talla registrada al inicio del estudio y al año de iniciado el tratamiento con una ventana de  $\pm 3$  meses (91 días). Los criterios de exclusión comprendieron a sujetos que recibían rhGH en quienes las placas de crecimiento se habían fusionado (es decir, tratados con rhGH por sus efectos metabólicos); contraindicaciones de Saizen<sup>®</sup>, definidas en el resumen de las características del producto<sup>6</sup> y el uso de un fármaco en investigación o la participación en otro estudio clínico intervencionista. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y tanto el protocolo como las guías de Buenas Prácticas Clínicas (ICH-GCP E6) y los requisitos legales y regulatorios nacionales aplicables.

### **Criterios de valoración y recopilación de datos del estudio**

El criterio de valoración principal fue la tasa de adherencia de los participantes de la cohorte argentina que recibieron rhGH a través de easypod<sup>®</sup> en combinación con la plataforma easypod<sup>®</sup> connect durante un período de 5 años. La adherencia se calculó como los miligramos de rhGH inyectados, comparados con los miligramos de rhGH indicados (dosis y frecuencia según la configuración del easypod<sup>®</sup> definida por un endocrinólogo acorde a la prescripción). La buena adherencia (proporción de días con inyecciones recibidas/proporción de días con inyecciones planificadas) se fijó en  $\geq 80\%$ . Los datos de adherencia se obtuvieron prospectivamente a través de la plataforma easypod<sup>®</sup> connect para todos los sujetos, y la adherencia de la cohorte argentina se evaluó a 7 intervalos de tiempo hasta los 5 años (meses 3 y 6; años 1, 2, 3, 4 y 5).

Los criterios de valoración secundarios se evaluaron después de 1 año de tratamiento. Se definieron como tales al impacto de la adherencia sobre los resultados del crecimiento (cambios en los puntajes de desvío estándar [SDS] de la talla y de la velocidad de crecimiento) y las concentraciones del IGF-1, como así la identificación del perfil de adherencia de los participantes durante el período de seguimiento.

Los datos demográficos, auxológicos y clínicos se tomaron retrospectivamente de la historia clínica de los pacientes.

### **Análisis estadístico**

Se analizaron los datos de pacientes tratados con rhGH administrada a través de easypod<sup>®</sup> durante el lapso  $\geq 3$  meses  $\leq 5$  años y con al menos 10 inyecciones (número mínimo de aplicaciones establecido para excluir las inyecciones de prueba/entrenamiento) registradas en easypod<sup>®</sup> connect. Todos los análisis fueron descriptivos. El análisis estadístico se realizó en el conjunto análisis de datos de adherencia (CDA) de easypod<sup>®</sup> que incluyó a pacientes del CAC con datos de adherencia durante  $\geq 3$  meses después de enrolarse en el estudio. El análisis también se centró en el CDA de una subpoblación de pacientes vírgenes de tratamiento con rhGH al inicio del estudio. Para determinar la asociación entre la adherencia y los resultados, se realizó un análisis estadístico que consideró las correlaciones producto-momento de Spearman; la significancia estadística se definió si  $p \leq 0,05$ . Los valores de SDS de talla y SDS de velocidad de crecimiento se calcularon utilizando el parámetro de la mediana del crecimiento de referencia y el desvío estándar (SD). La tabla de crecimiento de referencia de la OMS<sup>7</sup> y la tabla de crecimiento de referencia de Tanner y Whitehouse<sup>8</sup> se utilizaron para la derivación del SDS de la talla y del SDS de la velocidad de crecimiento, respectivamente.

### **Resultados**

#### **Pacientes**

ECOS reclutó a 2.420 pacientes, 1.203 de los cuales tenían datos evaluables.<sup>4</sup> En la cohorte argentina, un total de 68 pacientes (mediana de edad 11 años; 71% varones; 98,5% blancos) 33 de ellos vírgenes de tratamiento con rhGH al inicio del estudio, se incluyeron en el conjunto de análisis total (CAT) (Tabla I).

**Tabla I.** Datos auxológicos para el conjunto de análisis total (CAT).

	<b>GHD (n = 46)</b>	<b>PEG (n = 12)</b>	<b>ST (n = 9)</b>	<b>Otro (n = 1)</b>	<b>Total N = 68</b>
Estadio de Tanner (varón), n (%)					
n (faltantes)	15 (22)	2 (8)	0 (0)	0 (1)	17 (31)
Tanner 1	9 (60,0)	1 (50,0)	-	-	10 (58,8)
Tanner > 1	6 (40,0)	1 (50,0)	-	-	7 (41,2)
Estadio de Tanner (mujer), n (%)					
n (faltantes)	3 (6)	2 (0)	2 (7)	0 (0)	7 (13)
Tanner 1	2 (66,7)	1 (50,0)	2 (100)	-	5 (71,4)
Tanner > 1	1 (33,3)	1 (50,0)	0	-	2 (28,6)
Edad ósea, años*	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)
n (faltantes)	4,75 (4,75; 4,75)	3,50 (3,50; 3,50)	-	-	4,13 (3,50; 4,75)
Talla parental media ajustada, cm	45 (1)	11 (1)	9 (0)	0 (1)	63 (3)
(min; max)	169,80 (154,0; 184,6)	171,50 (158,0; 180,5)	162,00 (150,0; 166,0)	-	169,50 (150,0; 184,6)
n (faltantes)					

\*Valoración de Greulich & Pyle, Los valores presentados son las medianas (Q1; Q3) a menos que se especifique de otro modo.

GHD, deficiencia de hormona de crecimiento; rhGH, hormona de crecimiento recombinante humana; PEG, nacido pequeño para la edad gestacional; ST, síndrome de Turner.

De los 68 pacientes incluidos en el CAT, las indicaciones para el tratamiento con rhGH fueron: GHD (n= 46; mediana de edad 12 años; 80,4% varones), PEG (n= 12; mediana de edad 9 años; 83,3% varones), ST (n = 9; mediana de edad de 9 años) y otros (n= 1 de 9 años, varón). La talla se registró al inicio del tratamiento con rhGH en pacientes con GHD, PEG y ST; las medianas de talla fueron 122 cm, 60 cm, 115,55 cm y 113,10 cm, respectivamente. La velocidad de crecimiento (cm/año) también se registró al inicio del tratamiento con rhGH en pacientes con GHD, PEG y ST; la velocidad mediana de crecimiento fue de 3,8 cm; 4,0 cm y 3,74 cm, respectivamente. El CDA de adherencia con easypod® incluyó a 63 pacientes. Las indicaciones para el tratamiento con rhGH en el CDA fueron GHD (n= 44), SGA (n= 11) y ST (n= 8). El CDA incluyó a 22 pacientes.

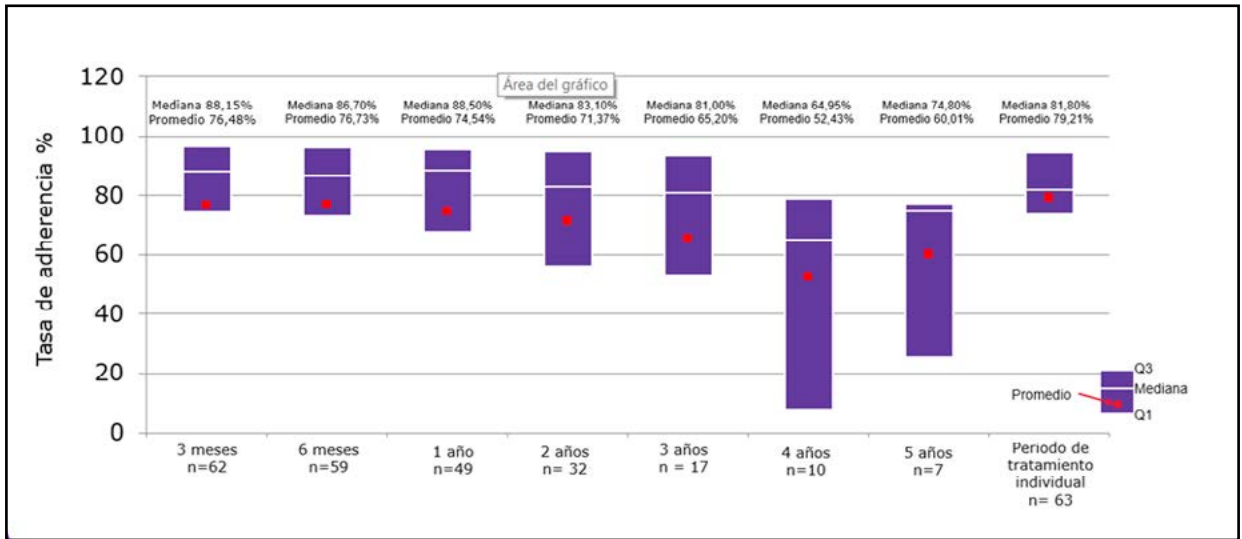
En el CDA con easypod®, la dosis mediana de rhGH (según el diagnóstico) al inicio del tratamiento para pacientes con GHD, PEG y ST, fue de 0,0309 mg/kg.día, 0,0370 mg/kg.día y 0,0471 mg/kg.día, respectivamente. En los pacientes vírgenes de rhGH, la dosis mediana total al inicio del tratamiento fue de 0,0272 mg/kg.día.

### Adherencia

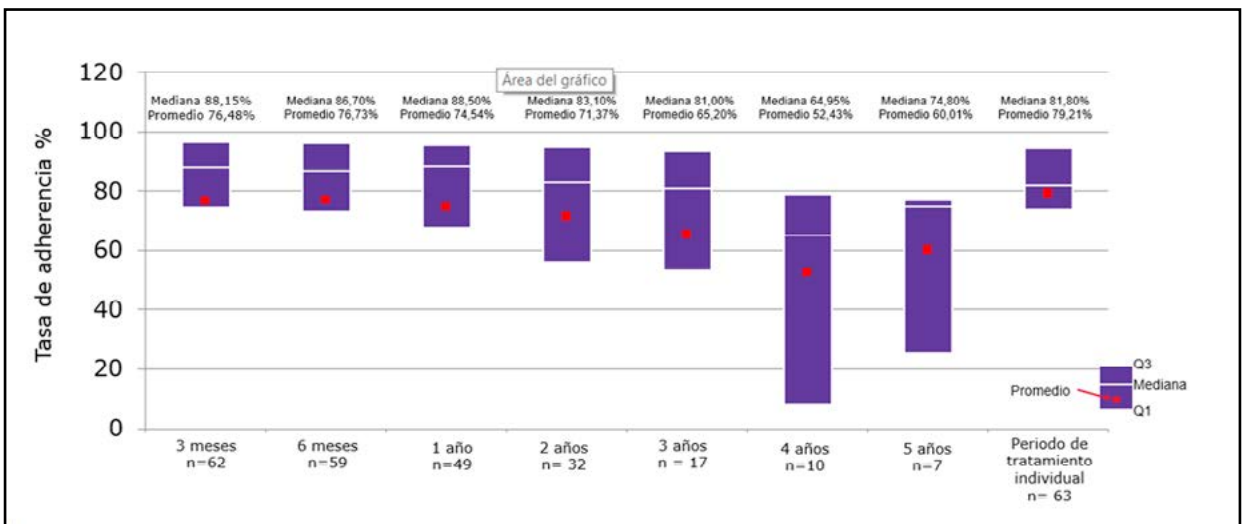
En el CDA con easypod®, la mediana de duración total del tratamiento fue de 946,0 días (GHD, 893,5 días; SGA, 1030,0 días y ST, 1350,0 días). La mediana de cumplimiento total fue 81,80% para el período de tratamiento individual (n= 63), 88,15% a los 3 meses (n= 62), 86,70% a los 6 meses (n= 59), 88,50% al año (n= 49), 83,10% a los 2 años (n= 32), 81,00% a los 3 años (n= 17), 64,95% a los 4 años (n= 10) y 74,80% a los 5 años (n= 7) (Figura 1).

En el subgrupo virgen de tratamiento con rhGH (n= 33), la mediana de la duración total del tratamiento fue de 1.142,0 días. La mediana de la adherencia total fue 82,9% para el período de tratamiento individual (n= 33), 89,7% a los 3 meses (n= 33), 91,0% a los 6 meses (n= 32), 91,3% a 1 año (n= 27), 85,75 % a los 2 años (n= 18), 67,1% a los 3 años (n= 12), 60,45% a los 4 años (n= 6) y 66,8% a los 5 años (n= 4) (Figura 2).

En el CDA con easypod®, 69,8% de los pacientes y 78,8% de los sujetos vírgenes de terapia con rhGH no tuvieron ajustes de dosis durante el período de tratamiento individual (dosificación basada en el peso).



**Figura 1.** Tasa de adherencia al tratamiento a lo largo el tiempo (%; conjunto de análisis de datos de adherencia del easypod).



**Figura 2.** Tasas de adherencia al tratamiento a lo largo del tiempo (subgrupo virgen de tratamiento con rhGH).

El perfil de adherencia a lo largo del tiempo se muestra en la Figura 3 y demuestra la variación en la proporción de pacientes, desde tasas de adherencia más altas a medias-bajas durante el seguimiento.

**Resultados de crecimiento**

Para todas las indicaciones dentro del CDA con easypod<sup>®</sup>, la mediana del cambio de talla desde el ingreso fue de 7,3 cm, la mediana de la velocidad de crecimiento fue de 7,47 cm/año, el SDS de la velo-

cidad de crecimiento fue de 2,02 (valor de corte SDS  $\geq 1$ ) y la mediana del cambio en el SDS de talla fue de 0,43 (valor de corte  $\geq 0,5$  SDS) después de 1 año de tratamiento.

Los resultados de crecimiento fueron superiores en pacientes con GHD y PEG, y más bajos en el individuo con ST para quien se tenían datos disponibles. Después de 1 año, la mediana del cambio en el SDS de talla, fue de 0,43, 0,46 y -0,09, para los tres grupos mencionados, respectivamente (Tabla II).

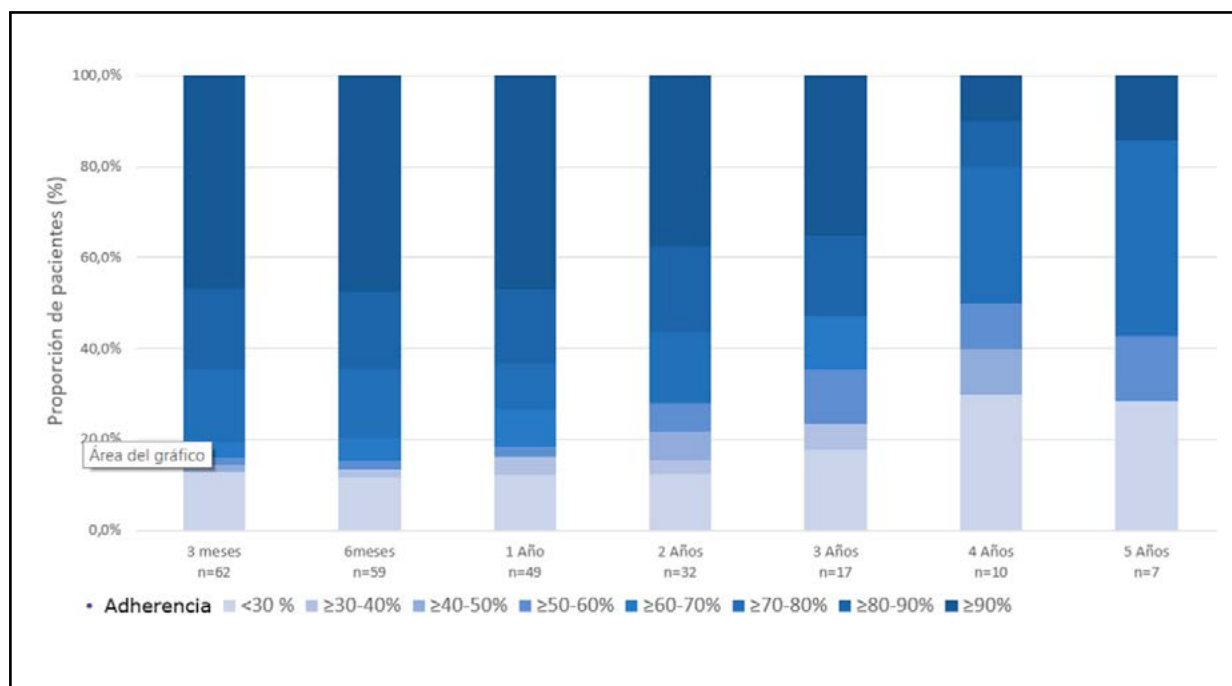


Figura 3. Perfil de adherencia a lo largo del tiempo (conjunto de análisis de datos del easypod®).

Tabla II. Cambios en los resultados de crecimiento: valores iniciales y después de 1 año de tratamiento (CDA con easypod®).

	GHD (n = 44)	PEG (n = 11)	ST* (n = 8)	Total (N = 63)
Cambio de talla, cm n (faltantes)	19 (25) 7,40 (5,90; 8,40)	3 (8) 6,50 (5,00; 7,60)	1 (7) 5,70	23 (40) 7,30 (5,70; 8,10)
Cambio del SDS de talla n (faltantes)	19 (25) 0,43 (0,23; 0,67)	3 (8) 0,46 (0,21; 0,61)	1 (7) -0,09	23 (40) 0,43 (0,21; 0,64)
Velocidad de crecimiento, cm/año n (faltantes)	19 (25) 7,48 (6,59; 8,47)	3 (8) 7,07 (5,67; 8,54)	1 (7) 5,41	23 (40) 7,47 (6,44; 8,47)
SDS de la velocidad de crecimiento n (faltantes)	18 (26) 2,16 (0,61; 4,30)	3 (8) 1,67 (0,33; 5,50)	1 (7) -0,61	22 (41) 2,02 (0,33; 4,30)
Puntaje estándar del IGF-1 al año, n (%) n (faltantes)	14 (30) 0	2 (9) 0	1 (7) 0	17 (46) 0
Anormal bajo	13 (92,9)	2 (100)	1 (100)	16 (94,1)
Normal	1 (7,1)	0	0	1 (5,9)
Anormal alto				

\*Se presentan los valores medios ya que había datos disponibles de solo un paciente. Los valores presentados son las medianas (Q1; Q3) a menos que se especifique de otro modo.

CDA, conjunto de análisis de datos de adherencia; GHD, deficiencia de hormona de crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento insulinosímil tipo 1; rhGH, hormona de crecimiento recombinante humana; SDS, puntaje de desvío estándar; PEG, nacido pequeño para la edad gestacional; ST, síndrome de Turner.

En el subgrupo virgen de tratamiento con rhGH (n= 33), la mediana del cambio total en la estatura desde el inicio fue de 6,5 cm, la mediana de la velocidad de crecimiento fue de 7,07 cm/año y la mediana del SDS

de la velocidad de crecimiento fue de 1,6. Los pacientes con GHD congénita orgánica experimentaron el mayor cambio en la escala del SDS (0,57), seguidos de los pacientes con GHD idiopática aislada (0,36) (Tabla III).

**Tabla III.** Cambios en los resultados de crecimiento: valores iniciales y después de 1 año de tratamiento en el subgrupo virgen de rhGH.

	GHD idiopática aislada (n = 10)	GHD orgánica (congénita) (n= 4)	GHD orgánica (tumor) (n = 1)	Sin GHD* (n = 18)	Total (N = 33)
Cambio de talla, cm n (faltantes)	4 (6) 7,25 (6,30; 10,75)	2 (2) 8,60 (6,10; 11,10)	0 (1) -	3 (15) 5,50 (5,00; 6,50)	7,59 (3,00) 6,50 (5,60; 7,50)
Cambio del SDS de talla n (faltantes)	4 (6) 0,36 (0,27; 0,78)	2 (2) 0,57 (0,19; 0,95)	0 (1) -	3 (15) 0,21 (-0,12; 0,46)	9 (24) 0,36 (0,19; 0,46)
Velocidad de crecimiento, cm/año n (faltantes)	4 (6) 7,38 (7,17; 8,25)	2 (2) 7,88 (6,24; 9,52)	0 (1) -	3 (15) 5,67 (5,22; 7,07)	9 (24) 7,07 (6,24; 7,46)
SDS de la velocidad de crecimiento n (faltantes)	4 (6) 2,18 (0,86; 3,48)	2 (2) 1,42 (1,07; 1,77)	0 (1) -	3 (15) 0,33 (-0,82; 1,67)	9 (24) 1,60 (0,33; 1,77)
Puntaje estándar del IGF-1 al año, n (%) n (faltantes)	3 (7) 0	1 (3) 0	0 (1) -	5 (13) 0	9 (24) 0
Anormal bajo	0	0	-	0	0
Normal	3 (100)	1 (100)	-	4 (80,0)	8 (88,9)
Anormal alto	0	0	-	1 (20,0)	1 (11,1)

\*Sin GHD incluye 5 pacientes con origen de GHD desconocido. Los valores presentados son las medianas (Q1; Q3) a menos que se especifique de otro modo.

GHD, deficiencia de hormona de crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento insulinosímil tipo 1; rhGH, hormona de crecimiento recombinante humana; SDS, puntaje de desvío estándar.

En el CAC (n= 22), la mediana del cambio total en la talla desde el inicio fue de 7,35 cm, la mediana de la velocidad de crecimiento fue de 7,48 cm/año y la mediana del SDS de la velocidad de crecimiento fue 2,15.

### Correlación de la adherencia con los resultados del crecimiento

La correlación producto-momento de Spearman para la tasa de adherencia y el cambio del SDS de talla fue 0,458 para todas las indicaciones (Tabla complementaria I) y -0,286 para pacientes vírgenes de tratamiento con rhGH (Tabla complementaria II). Hubo

una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre la tasa de adherencia y la respuesta de crecimiento (cambio del SDS de talla) en pacientes con GHD (n= 44; p= 0,048) (Tabla complementaria I).

### Niveles de factor de crecimiento insulinosímil tipo 1 (IGF-1)

Cuando se dispuso de estos datos, los niveles de IGF-1 estuvieron dentro del rango normal para la mayoría de los pacientes, pasado 1 año, para todas las indicaciones (94,1%; Tabla II), y para el subgrupo virgen de tratamiento con rhGH (88,9%; Tabla III).

**Tabla complementaria I.** Correlación de adherencia con resultados de crecimiento luego de 1 año de tratamiento (CDA con easypod®).

Resultado de crecimiento	GHD (n = 44)	PEG (n = 11)	ST (n = 8)	Total (n = 63)
Cambio de talla, n (faltantes)	14 (30)	1 (10)	1 (7)	16 (47)
Correlación producto-momento de Spearman	0,373	-	-	0,434
Valor p	0,1889	-	-	0,0931
Cambio del SDS de talla, n (faltantes)	14 (30)	1 (10)	1 (7)	16 (47)
Correlación producto-momento de Spearman	0,536	-	-	0,458
Valor p	<b>0,0480</b>	-	-	0,0747
Velocidad de crecimiento, n (faltantes)	14 (30)	1 (10)	1 (7)	16 (47)
Correlación producto-momento de Spearman	0,404	-	-	0,412
Valor p	0,1520	-	-	0,1130
SDS de la velocidad de crecimiento, n (faltantes)	14 (30)	1 (10)	1 (7)	16 (47)
Correlación producto-momento de Spearman	<b>0,029</b>	-	-	0,100
Valor p	0,9224	-	-	0,7115

CDA, conjunto de análisis de datos de adherencia; GHD, deficiencia de hormona de crecimiento; PEG, nacido pequeño para la edad gestacional; SDS, puntaje de desvío estándar; ST, síndrome de Turner.

**Tabla complementaria II.** Correlación de adherencia con resultados de crecimiento luego de 1 año de tratamiento (subgrupo virgen de rhGH).

Resultado de crecimiento	GHD idiopática aislada n = 10	GHD orgánica (congénita) n = 4	GHD orgánica (tumor) n = 1	Sin GHD* (n = 18)	Total (N = 33)
Cambio de talla, n (faltantes)	4 (6)	1 (3)	0 (1)	2 (16)	7 (26)
Correlación producto-momento de Spearman	-0,600	-	-	1,000	0,107
Valor p	0,4000	-	-	-	0,8192
Cambio del SDS de talla, n (faltantes)	4 (6)	1 (3)	0 (1)	2 (16)	7 (26)
Correlación producto-momento de Spearman	-0,600	-	-	-1,000	-0,286
Valor p	0,4000	-	-	-	0,5345
Velocidad de crecimiento, n (faltantes)	4 (6)	1 (3)	0 (1)	2 (16)	7 (26)
Correlación producto-momento de Spearman	-0,800	-	-	-1,000	-0,071
Valor p	0,2000	-	-	-	0,8790
SDS de la velocidad de crecimiento, n (faltantes)	4 (6)	1 (3)	0 (1)	2 (16)	7 (26)
Correlación producto-momento de Spearman	-0,800	-	-	-1,000	-0,429
Valor p	0,2000	-	-	-	0,3374

rhGH, hormona de crecimiento recombinante humana; GHD, deficiencia de hormona de crecimiento; SDS, puntaje de desvío estándar.



## Discusión

En este informe de los datos de la cohorte argentina del ECOS, resumimos los resultados de adherencia en tiempo real, en pacientes pediátricos que recibieron rhGH administrada a través de easypod<sup>®</sup>, y brindamos información sobre la relación entre adherencia terapéutica y respuesta en términos de crecimiento.

La mediana de edad de los pacientes fue de 11 años, lo que indica que la mayoría de los enrolados se encontraban en el período peripuberal. Aun así, los datos de adherencia se obtuvieron de la mayoría de los participantes hasta por 3 años y, para un pequeño número de pacientes, hasta por 5 años, a pesar de que la presión de sus pares posiblemente constituyera una barrera para mantener una buena adherencia en este grupo de edad.<sup>9</sup> Los factores que contribuyeron a la pérdida de pacientes durante estudio, podrían incluir un cambio del tratamiento con rhGH, la continuación de la rhGH Saizen<sup>®</sup> mediante una jeringa prellenada, la interrupción de la transmisión de datos del dispositivo easypod<sup>®</sup> o la interrupción total del tratamiento por parte del paciente.

En el CDA con easypod<sup>®</sup>, la mediana de la tasa de adherencia para el período de tratamiento individual se mantuvo en 81,8%, y fue similar en el subgrupo virgen de tratamiento con rhGH (82,9%). Los valores de este parámetro disminuyeron durante el tratamiento prolongado, si bien no por debajo del 64,95%. De manera similar, en el CDA del ECOS global easypod<sup>®</sup> (n= 1.190), el apego al tratamiento también disminuyó con el tiempo, si bien no fue inferior al 70,2%. Las razones más frecuentes de incumplimiento de este CDA fueron las inyecciones olvidadas (70,3%) y las vacaciones/fines de semana largos (36,2%).<sup>4</sup> La disminución de la adherencia en el tiempo sugiere la necesidad de más intervenciones de apoyo al paciente durante todo el tratamiento. Las estrategias para mejorar la adherencia podrían incluir programas personalizados de apoyo al paciente, con seguimiento reiterado, para lograr resultados clínicos óptimos.<sup>10</sup> Aunque el dispositivo easypod<sup>®</sup> proporciona recordatorios de inyección, se ha demostrado que otros recordatorios electrónicos, como las alertas de los teléfonos celulares, aumentan la adherencia.<sup>11</sup> La ludificación, para lograr el compromiso del paciente, se muestra promisorio como intervención computarizada que ayuda a mejorar la adherencia terapéutica a la GH, y como modo de educación asociada a la recompensa.<sup>12</sup>  
<sup>13</sup> Si bien existen ciertas evidencias de resultados positivos en los pacientes después de la gamificación, se

necesitan investigaciones adicionales para comprender mejor el impacto en la adherencia y establecer un modelo adecuado para lograr el compromiso de una población variada.<sup>14</sup> Para complementar el uso de easypod<sup>®</sup>, recientemente se lanzó en Hong Kong una aplicación para celulares de apoyo al tratamiento con este dispositivo. Es una herramienta educativa con un avatar que proporciona orientación a los pacientes y sus cuidadores para la administración precisa de la rhGH, junto con elementos lúdicos.<sup>15</sup> Se requieren más estudios para evaluar el valor clínico de tales intervenciones adicionales junto con el dispositivo easypod<sup>®</sup>.

La adherencia total al tratamiento fue más alta para el caso de ST. Pese a ello, los resultados de crecimiento fueron más bajos en el único paciente de este grupo para el que se contaba con datos, en comparación con los pacientes con GHD y PEG y el subgrupo de pacientes vírgenes de tratamiento con rhGH. Sin embargo, los resultados de crecimiento en el paciente con ST no pueden considerarse representativos de una población de ST, ya que se basaron en los datos de este único paciente.

Por el contrario, en el CDA del ECOS global easypod<sup>®</sup>, las medianas de las tasas de adherencia fueron comparables entre los grupos con la indicación, al año de iniciado el tratamiento; GHD (n= 886; 93,4%), PEG (n= 206; 95,0%) y ST (n= 82; 93,2%). Sin embargo, y de manera similar a la población con ST en la cohorte argentina, la población con ST experimentó el menor crecimiento entre los grupos.<sup>4</sup> Los estudios sugieren que las mejoras en el crecimiento de los pacientes con ST se relacionan con la dosis de GH, la duración del tratamiento sin estrógenos y la edad de comienzo de la administración de la GH y los estrógenos.<sup>16</sup> Se ha demostrado que el inicio temprano del tratamiento con GH tras la identificación de la condición mejora el SDS de talla final y el incremento del SDS de talla en pacientes con ST.<sup>17</sup>

Dado que la mayoría de los pacientes tenían niveles de IGF-1 dentro del espectro normal, la mayoría no requirió ajuste de dosis durante el período de tratamiento. Los resultados generales de crecimiento fueron clínicamente significativos para todos los conjuntos de datos (SDS de velocidad de crecimiento >+1 [el cambio del SDS de talla fue <0,5]). Sin embargo, la mediana del cambio del SDS de talla fue de 0,43 (punto de corte SDS ≥0,5). Sorprendentemente, los resultados de crecimiento totales fueron por lo común más bajos en los

pacientes vírgenes de rhGH, aunque esto pudo deberse a la dosis inicial más baja o la edad a la que se inició el tratamiento; la duración del tratamiento es un factor central en la respuesta del crecimiento.<sup>4</sup> Además, la respuesta deficiente del crecimiento durante el primer año de tratamiento a menudo se define por varios criterios:  $\Delta$  velocidad de crecimiento  $<2$  cm/año, SDS de la velocidad de crecimiento  $<0$  y/o SDS de  $\Delta$  talla  $<0,3$ .<sup>18</sup> Aunque el tamaño de la muestra fue pequeño en el presente estudio ( $n=44$ ), hubo una correlación positiva entre la tasa de adherencia y la respuesta de crecimiento (cambio del SDS) en los pacientes con GHD.

En su conjunto, los datos de la cohorte argentina fueron consistentes con los datos globales del ECOS, ya que la adherencia disminuyó con el tiempo. Aun así, hubo un alto nivel de adherencia a la terapia con rhGH.<sup>4</sup> Las limitaciones del estudio, sin embargo, incluyen el hecho de que el análisis estadístico fue limitado debido al tamaño de la muestra y los datos disponibles (incluida la deserción de pacientes, en especial durante los años 3-5, hecho esperable en vista del diseño del estudio). Además, las medidas de resultado informadas por el paciente (PROM) y las medidas de experiencia informada por el paciente (PREM) no se investigaron. La información centrada en el paciente, recopilada tanto de PROM como de PREM puede ser útil para mejorar la gestión clínica y orientar la atención futura.<sup>19</sup>

### Conclusiones

Los datos del mundo real brindan una oportunidad única para comprender la adherencia de los pacientes al tratamiento con rhGH en ese entorno. De acuerdo con los datos globales del ECOS, el tratamiento con rhGH administrado a través del easypod® resultó en altas tasas de adherencia en esta población del mundo real de Argentina. En general, los resultados de crecimiento a 1 año fueron clínicamente significativos. El monitoreo continuo de la adherencia al tratamiento con rhGH a través de la plataforma easypod® connect es, por lo tanto, una herramienta valiosa para comprender los perfiles de adherencia, como parte de un seguimiento individualizado del tratamiento para lograr un mejor cumplimiento y mejores resultados en los parámetros de crecimiento.

### Declaración de disponibilidad de datos

El análisis se realizó a partir de datos del ECOS, que es un ensayo clínico de fase IV patrocinado por

Merck KGaA; El intercambio de datos debe realizarse de acuerdo con la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA) y los Principios de Investigación y Fabricantes Farmacéuticos de América (PhRMA) para el intercambio responsable de datos de ensayos clínicos.

Cualquier solicitud de datos por parte de investigadores médicos y científicos calificados con fines legítimos de investigación estará sujeta a la Política de intercambio de datos de Merck KGaA. Todas las solicitudes deben enviarse por escrito al portal de intercambio de datos de Merck KGaA <https://www.merckgroup.com/en/research/our-approach-to-research-and-development/healthcare/Clinical-Trial/Committe-Responsible-Data-sharing.html>. Cuando Merck KGaA tiene un acuerdo de co-investigación, co-desarrollo o *co-marketing* o co-promoción, o cuando el producto ha sido licenciado, la responsabilidad de la divulgación puede depender del acuerdo entre las partes. En estas circunstancias, Merck KGaA se esforzará por obtener un acuerdo para compartir datos en respuesta a las solicitudes.

**Financiamiento:** El estudio observacional Easypod® connect (ECOS) fue financiado por Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

**Conflictos de interés:** CC y AA son empleados de Merck S.A. Buenos Aires, Argentina. EK es empleada de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania y posee acciones de la empresa. AB, JC, TP, LG y MM declaran no tener ningún conflicto de interés. El financiador participó en el diseño del estudio, la recopilación, el análisis o la interpretación de los datos y financió el apoyo adicional de redacción médica, como se describe en los Agradecimientos.

**Agradecimientos:** Los autores desean agradecer a los pacientes, sus familias y todos los profesionales de la salud que participaron en el ECOS. La asistencia de redacción médica fue proporcionada por Sinéad Mutton, inScience Communications, Springer Healthcare Ltd, Reino Unido, y fue financiada por Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, de acuerdo con las pautas de Buenas Prácticas de Publicación (GPP3) (<http://www.ismpp.org/gpp3>).

## Referencias

1. Ranke MB, Wit JM. *Growth hormone - past, present and future*. Nat Rev Endocrinol 14:285-300, 2018.
2. Cutfield WS, Derraik JG, Gunn AJ, y col. *Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth*. PLoS One 6:e16223, 2011.
3. Bozzola M, Colle M, Halldin-Stenlid M, y col. *Treatment adherence with the easypod™ growth hormone electronic auto-injector and patient acceptance: survey results from 824 children and their parents*. BMC Endocrin Disord 11:4, 2011.
4. Koledova E, Stoyanov G, Ovbude L, Davies PSW. *Adherence and long-term growth outcomes: results from the easypod™ connect observational study (ECOS) in paediatric patients with growth disorders*. Endocr Connect 7:914-23, 2018.
5. Lion F-X. *Electronic recording of growth hormone dosing history: The easypod™ auto-injector*. Curr Drug Ther 5:271-76, 2010.
6. *Summary of Saizen® Product Characteristics*. Accessed on: 19 July, 2020. Available from: <http://medicines.org.uk/emc/medicine/24330>.
7. World Health Organization (WHO), Multicentre Growth Reference Study Group. *WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body-mass-index-for-age: methods and development*. World Health Organization; Geneva, Switzerland, 2006.
8. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. *Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, II*. Arch Dis Child 41:613-35, 1966.
9. Fisher BG, Acerini CL. *Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review*. Horm Res Paediatr 79:189-96, 2013.
10. van Dommelen P, Koledova E, Wit JM. *Effect of adherence to growth hormone treatment on 0-2 year catch-up growth in children with growth hormone deficiency*. PLoS One 13:e0206009, 2018.
11. Usherwood T. *Encouraging adherence to long-term medication*. Aust Prescr 40:147-50, 2017.
12. Radovick S, Hershkovitz E, Kalisvaart A, y col. *Gamification concepts to promote and maintain therapy adherence in children with growth hormone deficiency*. J Multidisciplinary Scient J 1:71-80, 2018.
13. Abdul Rahim MI, Thomas RH. *Gamification of medication adherence in epilepsy*. Seizure 52:11-4, 2017.
14. Johnson D, Deterding S, Kuhn KA, y col. *Gamification for health and wellbeing: A systematic review of the literature*. Internet Interv 6:89-106, 2016.
15. Merck KGaA. *easypod™ AR*. Accessed on: 19 July, 2020. Available from: <https://apps.apple.com/hk/app/easypodar/id1480810409?app=itunes&ign-mpt=uo%3D4>; [https://play.google.com/store/apps/details?id=de.merck.easypodarapp.googleplay&hl=zh\\_HK](https://play.google.com/store/apps/details?id=de.merck.easypodarapp.googleplay&hl=zh_HK).
16. Hardin DS. *Treatment of short stature and growth hormone deficiency in children with somatotropin (rDNA origin)*. Biologics Targets Ther 2:655-61, 2008.
17. Ahn JM, Suh JH, Kwon AR, y col. *Final adult height after growth hormone treatment in patients with Turner Syndrome*. Horm Res Paediatr 91:373-79, 2019.
18. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, y col. *Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: A Growth Hormone Research Society International Perspective*. Horm Res Paediatr 92:1-14, 2019.
19. Kingsley C, Patel S. *Patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures*. BJA Education 17:137-44, 2017.