Nota Técnica 265596

Data de conclusão: 25/09/2024 10:33:42

Paciente

Idade: 7 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Vacaria/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Unidade Avançada de Atendimento em Vacaria

Tecnologia 265596

CID: E25.0 - Transtornos adrenogenitais congênitos associados à deficiência enzimática

Diagnóstico: Transtornos adrenogenitais congênitos associados à deficiência enzimática.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: SOMATROPINA

Via de administração: SC

Posologia: somatropina 4 UI - 23 ampolas por mês. Aplicar 0,65 ml subcutâneo diariamente à noite.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: SOMATROPINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Os fármacos disponíveis para tratamento de HAC segundo o PCDT vigente são a dexametasona (solução injetável, solução oral e comprimido), prednisona (comprimido), prednisolona (solução oral), e hidrocortisona (solução injetável).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: SOMATROPINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: SOMATROPINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: SOMATROPINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O hormônio do crescimento (GH) é um polipeptídio produzido e secretado por células especializadas localizadas na hipófise anterior, cuja principal função é a promoção do crescimento e desenvolvimento corporal; além disso, participa da regulação do metabolismo de proteínas, lipídeos e carboidratos. O hormônio do crescimento humano recombinante (somatropina) está disponível desde 1985, logo após o GH de hipófises humanas cadavéricas ter sido retirado de uso devido à sua associação com a transmissão da doença de Creutzfeldt-Jacob. A somatropina é produzida pela tecnologia do DNA recombinante e possui uma sequência idêntica ao GH humano (2).
Para um adequado entendimento dos estudos acerca de tratamentos relacionados ao crescimento, devemos compreender que a altura pode ser expressa em unidades de comprimento (por exemplo, cm) ou em diferenças de desvio padrão (DP). O DP é uma medida da variação das observações em torno da média. As alturas das populações de adultos ou crianças geralmente formam distribuições normais (curva de Gauss), de modo que cerca de 95% de uma população terá alturas que se situam dentro de 2 DPs da média. Dessa forma, as observações individuais podem ser comparadas com as alturas correspondentes aos pontos na distribuição da altura, para uma idade específica, para determinar como a altura de uma criança (ou adulto) se compara com seus pares. A diferença em DP é definida pela fórmula: altura real menos a altura média para a idade dividida pelo DP da altura para a idade. Nesse sistema, a média da população normal é zero e uma diferença de DP normal compreende os valores acima de -2DP e abaixo de +2 DP.
A melhor medida de como o hormônio do crescimento afeta o crescimento é a altura final (em cm ou DP). Medir a altura final requer que o indivíduo termine de crescer e as medidas mais confiáveis da altura final usam vários critérios para determinar que o crescimento está completo ou quase completo. Geralmente, considera-se que as crianças completaram ou quase completaram seu crescimento quando sua taxa de crescimento, dentro de um ano, diminuiu para menos do que uma quantidade especificada (por exemplo, 1-2 cm) e a maturidade esquelética avaliada por radiografias do punho e da mão indicam que as epífises foram fechadas (geralmente expressas como idade óssea maior que um determinado valor, por exemplo, 14-15 anos). A 'altura final próxima' também pode ser usada, reconhecendo que o crescimento pode não estar completo, ou seja, sem atender todos os critérios citados anteriormente.
O tratamento com somatropina em pacientes com HAC é considerado uma “terapia experimental” (3). Não localizamos ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas sobre o uso de somatropina nesta condição clínica.
Dentre os estudos disponíveis, temos um estudo no qual 20 crianças que receberam terapia com somatropina por dois anos (oito das quais também receberam terapia com agonista do hormônio liberador de gonadotrofina, GnRHa, para puberdade precoce) foram comparadas com crianças de controle histórico que receberam apenas reposição de glicocorticoide (4). Pacientes tratados com hormônio do crescimento tiveram aumento na taxa de crescimento e

altura prevista e diminuição do déficit de altura para a idade óssea em comparação com os controles históricos.
Resultados semelhantes foram observados em um estudo de 14 crianças com deficiência de 21-hidroxilase que receberam terapia combinada com hormônio do crescimento e um GnRHa por quatro anos (5). Os pacientes tratados apresentaram melhor pontuação de desvio padrão (DP) de altura final em comparação com controles históricos que receberam apenas terapia com glicocorticoide (-0,4 DP versus -1,4 DP).
Em um terceiro estudo, prospectivo e não randomizado, 34 pacientes tratados com hormônio do crescimento com HAC (27 também foram tratados com um GnRHa), 29 (85%) atingiram uma altura adulta mínima dentro de 1 DP de sua altura alvo parental média, em comparação com 55,3% dos controles históricos não tratados com hormônio do crescimento ou GnRHa (6). No grupo tratado com hormônio do crescimento (com ou sem o GnRHa), a altura adulta foi significativamente maior do que a altura adulta prevista no pré-tratamento inicial. Os meninos atingiram uma altura adulta final significativamente maior (172,0 ± 4,8 cm) do que sua altura inicial prevista (162,8 ± 7,7 cm) (P<0,01). As meninas também atingiram uma altura adulta final significativamente maior (162,2 ± 5,3 cm) do que a inicialmente prevista (151,7 ± 5,2 cm) (P<0,01). O ganho médio de altura foi de 9,2 ± 6,7 cm nos meninos e 10,5 ± 3,7 cm nas meninas.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
SOMATROPINA	4 UI PO LIOF CT299 FA VD INC + DIL BACTERIOSTATICO X 1ML		R$ 53,69	R$ 16.053,31

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) com ICMS 17%. O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
A somatropina é comercializada, no Brasil, por diversos laboratórios farmacêuticos, em diferentes concentrações e apresentações. Em consulta à tabela CMED, em agosto de 2024, e considerando a prescrição juntada aos autos, foi elaborada a tabela acima descrevendo os custos anuais de uso da tecnologia com o representante de menor custo disponível na tabela (Hormotrop).
Não foram localizados estudos de custo-efetividade ou mesmo avaliações desta tecnologia por agências nacionais ou internacionais, da tecnologia pleiteada neste cenário clínico.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Possível ganho de cerca de 10 cm, porém baseado em evidência científica com qualidade limitada.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: SOMATROPINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de somatropina no tratamento de pacientes com HAC é considerado um tratamento experimental. Ainda que existam estudos que apontam para um possível benefício de cerca de 10 cm em altura, a evidência que sustenta este tratamento possui baixa qualidade, mantendo alto grau de incerteza sobre o seu benefício.
Portanto, não está claro se o ganho esperado em altura é substancial o suficiente para administrar injeções frequentes ou diárias por vários anos em crianças que não têm deficiência hormonal evidenciada. Além disso, o custo do hormônio do crescimento também merece destaque, tornando questionável se os ganhos de altura justificam o custo desta tecnologia.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hiperplasia Adrenal Congênita. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2010/hiperplasia-adrenal-congenita-pcdt.pdf

2. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, Murad MH. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. Horm Res Paediatr. 2016;86:361–397.

3. Merke DP. Treatment of classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in infants and children. UpToDate. Topic 5800. Version 31.0.

4. Quintos JB, Vogiatzi MG, Harbison MD, New MI. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1511.

5. Lin-Su K, Vogiatzi MG, Marshall I, et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:3318.

6. Lin-Su K, Harbison MD, Lekarev O, et al. Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:1710.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando o diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 11 beta hidroxilase, desde os 5 anos de idade. Vem em uso de prednisolona para tratamento. O paciente apresenta alta estatura para a idade; porém, apesar de ter 5 anos, possui idade óssea de 11 anos (avanço de 72 meses na idade óssea quando a normalidade seria um máximo de 18 meses de avanço) e uma previsão de altura final de 155 cm. A altura prevista, caso não tivesse a condição, seria entre 176 cm e 186 cm, levando em consideração as alturas paterna (176 cm) e materna (173 cm). Diante deste quadro, foi prescrito tratamento com somatropina 4 UI/ml, com revisões periódicas para avaliar a continuidade do tratamento. A dose prescrita é de 0,65 ml diariamente, totalizando 23 ampolas ao mês.
A denominação hiperplasia adrenal congênita (HAC) engloba um conjunto de síndromes transmitidas de forma autossômica recessiva que se caracterizam por diferentes deficiências enzimáticas na síntese dos esteróides adrenais. No Brasil, a incidência da HAC forma perdedora de sal parece ser de aproximadamente 1:7.500 a 1:10.000 nascidos-vivos. As manifestações clínicas das HAC dependem da enzima envolvida, e do grau de deficiência enzimática (total ou parcial). A apresentação clínica pode ocorrer por insuficiência glicocorticóide (deficiência na síntese de cortisol), insuficiência mineralocorticóide (deficiência na síntese da aldosterona) ou do excesso de andrógenos (desvio da rota de síntese hormonal, com aumento de síntese dos precursores androgênicos). Em casos de HAC por deficiência das enzimas 11-betahidroxilase e 17-alfa-hidroxilase, o acúmulo dos precursores pregnenolona e progesterona pode ocasionar desvio na rota, e aumento na síntese do mineralocorticóide desoxicorticosterona, com conseqüente hipertensão e hipocalemia. A condição ainda cursa com aumento dos hormônios masculinos, o que gera virilização precoce - surgimento de pelos corporais, aumento de massa muscular e possíveis alterações de comportamento. O excesso de hormônios masculinos leva a um aumento da velocidade de crescimento no início da infância e a uma parada precoce no crescimento, culminando em baixa estatura (1).
O tratamento de pacientes com HAC deve ser dirigido a suprir as deficiências glicocorticóide e mineralocorticóide, e remediar os sinais/sintomas da hiperandrogenemia. É fundamental, para o caso de necessidade de atendimento médico emergencial, que todo paciente com HAC forma clássica porte consigo identificação (pulseira, corrente ou cartão) que informe da sua condição e que contenha instruções de medidas a serem tomadas (1).