Nota Técnica 265600

Data de conclusão: 25/09/2024 10:38:32

Paciente

Idade: 9 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pinheiro Machado/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 Vara Federal de Uruguaiana

Tecnologia 265600

CID: E23.0 - Hipopituitarismo

Diagnóstico: Hipopituitarismo.

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 4ui/ml - Aplicar 0,3ml diariamente durante 30 dias.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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: não há.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: tabela CMED.

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 (do inglês, growth hormone ou 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-Jakob (3). A somatropina é produzida pela tecnologia do DNA recombinante e possui uma sequência idêntica à do GH humano (4).
Para um adequado entendimento dos estudos acerca dessa condição, devemos compreender que a altura pode ser expressa em unidades de comprimento (por exemplo, centímetros) ou em diferenças de DP. O DP é uma medida da variação das observações em torno da média. Alturas de 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 desvio padrão da altura para a idade. Nesse sistema, a média da população normal é zero e uma diferença de DP normal fica entre -2 e +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) (5). 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.
A avaliação da eficácia da somatropina em pacientes com baixa estatura idiopática foi avaliada em uma revisão sistemática do grupo Cochrane publicada em 2007 (4). Esta revisão sistemática foi uma atualização de uma revisão prévia, de 2003, do mesmo grupo (6). Foram incluídos 10 ensaios clínicos randomizados, que incluíram de 18 a 121 participantes (apenas quatro estudos incluíram mais de 50 pacientes). A maioria dos estudos (n=6) incluiu pacientes pré-puberais. Um estudo teve seguimento longo o suficiente para avaliar a 'altura final próxima' e um segundo estudo reportou altura na idade adulta como diferença em DP. Os demais estudos avaliaram outros desfechos de curto prazo e menos relacionados à altura final (velocidade de crescimento, ganho de altura em um ano). Um estudo avaliou qualidade de vida relacionada à saúde e não mostrou melhora significativa nas crianças tratadas com somatropina em comparação com as do grupo controle, enquanto outro não encontrou

evidências significativas de que o tratamento com somatropina tenha impacto na adaptação psicológica ou na autopercepção em crianças com baixa estatura idiopática. Abaixo serão relatados com mais detalhes os dois ensaios clínicos que avaliaram os desfechos relacionados à altura final.

O primeiro ensaio clínico randomizado que avaliou o uso de somatropina em baixa estatura idiopática, randomizou somente meninas pré puberais (idade média de 8 anos), com altura 2 DPs ou mais abaixo da média para a idade (10 para o grupo somatropina e 8 para o grupo controle). Foram ainda incluídas como um segundo grupo controle 20 meninas que não forneceram consentimento para randomização. Dentre as 10 meninas do grupo de tratamento, 2 não o completaram e não foram incluídas na análise final (7). A 'altura final próxima' foi maior no grupo tratado 155,3 cm ± 6,4 vs. 147,8 cm ± 2,6 no grupo controle (P=0,003). Cabe ressaltar que, além do pequeno número de pacientes estudadas, a população deste estudo é consideravelmente diferente do caso em questão. O segundo estudo que foi incluído na revisão sistemática que apresentou dados sobre altura final, incluiu 68 indivíduos (53 meninos e 15 meninas), com idades de 9 a 16 anos. Ao final do estudo, os dados de 'altura final próxima' estavam disponíveis para somente 33 indivíduos (22 do grupo intervenção e 11 do grupo placebo). O grupo que recebeu somatropina apresentou uma diferença de DP menor (?1,77 ± 0,17) quando comparado com placebo (?2,34 ± 0,17). Essa diferença corresponde a cerca de 3,7 cm na altura final (8).

Uma nova revisão sistemática foi publicada em 2011, com a inclusão de três ensaios clínicos randomizados (115 indivíduos), sendo dois destes estudos já citados. Quando os resultados dos estudos foram sumarizados, a altura final foi 0,65 desvio padrão mais alta no grupo tratado (cerca de 4 cm) (9). Além dos dois estudos citados acima, essa revisão sistemática incluiu um ensaio clínico que comparou diferentes doses de somatropina e que demonstrou resultados semelhantes aos anteriores (10).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
SOMATROPINA	4 UI PO LIOF CT 428 FA VD INC + 4 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 1 ML		R$ 796,56	R$ 22.303,68

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (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.

Em consulta à tabela CMED, realizada em julho de 2024, e de acordo com a prescrição juntada ao processo, estimando o uso de 0,3 ml ao dia, foi elaborada a tabela acima.

A somatropina é comercializada, no Brasil, por diversos laboratórios farmacêuticos, em diferentes concentrações e apresentações. Em consulta à tabela CMED, em julho de 2024, baseado na opção com menor preço máximo de venda ao governo e considerando a

prescrição do paciente, foi elaborada a tabela acima descrevendo os custos anuais de uso da tecnologia.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo britânico, recomenda o reembolso do tratamento com somatropina para crianças com baixa estatura (11). Estimou-se a custo-efetividade com base nos centímetros de estatura obtidos durante o tratamento para diversas condições: £ 6.000 por cm de altura final para pacientes com baixa estatura em função de deficiência de hormônio do crescimento, de £ 15.800 a £ 17.300 por cm para a síndrome de Turner, de £ 7.400 a £ 24.100 por cm para insuficiência renal crônica e aproximadamente £ 7.030 por cm para a síndrome de Prader-Willi .
Um estudo avaliou a custo efetividade do tratamento com somatropina para pacientes com baixa estatura idiopática e encontrou uma razão de custo incremental (ICER) de U$ 52.634 por polegada (2,54 cm) quando comparado com nenhum tratamento. As análises de sensibilidade mostraram que a variabilidade do crescimento em resposta ao GH teve o maior impacto na relação custo-benefício da terapia com GH, ilustrando a já comentada heterogeneidade na resposta dos pacientes. Além disso, os autores deste estudo enfatizam que é difícil julgar a significância desse resultado até que os ganhos de utilidade associados ao ganho de altura após a terapia com GH possam ser determinados (12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ganho em cerca de 0,65 desvio padrão (equivalente a aproximadamente 4 cm) de estatura quando utilizado em crianças classificadas com baixa estatura, incerteza acerca do efeito na qualidade de vida.

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

Conclusão

Tecnologia: SOMATROPINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A indicação indiscutível e clássica do uso do hormônio do crescimento recombinante, somatropina, é para as crianças com baixa estatura devido à sua falta. Contudo, não foi demonstrado nos autos se o autor possui deficiência de GH.
Neste sentido, cabe argumentar que a baixa estatura idiopática (BEI) é uma descrição clínica e não uma doença. Em geral são crianças que se encontram-se abaixo do percentil dos pais e pares, apresentando velocidade de crescimento normal ou baixa, idade óssea (IO) compatível com a idade cronológica (IC) ou pouco atrasada, sendo provável que atingirão estatura final inferior à dos pais (estatura alvo familiar do inglês target height - TH) e, BE em relação à população geral e puberdade em época normal para a população geral.
Ademais, não está demonstrado, que uma maior estatura esteja necessariamente associada a modificações positivas na qualidade de vida das pessoas com BEI. Intervenções não hormonais de natureza psicológica e reforço de medidas de suporte constitui um marco fundamental na abordagem destas crianças e famílias.
Sendo assim, conclui-se que o medicamento solicitado não encontra respaldo técnico ou científico para seu uso na fase de crescimento em que se encontra a parte autora, justificando o parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. 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. Hormone Research in Paediatrics. 2016;86(6):361–97.

2. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. Hormone research in paediatrics. 1996;45(Suppl. 2):64–6.

3. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Deficiência do Hormônio de Crescimento - Hipopituitarismo. [Internet]. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_DeficienciadoHormoniodeCrescimento_2018.pdf

4. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al.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. Hormone Research in Paediatrics. 2016;86(6):361–97.

5. Frindik JP, Baptista J. Adult height in growth hormone deficiency: historical perspective and examples from the national cooperative growth study. Pediatrics. 1999;104(Supplement 5):1000–4.

6. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;(3).

7. McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Betts PR. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. The Lancet. 1998;351(9107):940–4.

8. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(7):3140–8.

9. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. Bmj. 2011;342:c7157.

10. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenas L, Ivarsson SA, Jonsson B, et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(11):4342–50.

11. National Institute for Health and Care Excellence. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children [Internet]. 2010. Disponível em:

https://www.nice.org.uk/guidance/ta188/

12. Lee JM, Davis MM, Clark SJ, Hofer TP, Kemper AR. Estimated cost-effectiveness of growth hormone therapy for idiopathic short stature. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2006;160(3):263–9.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médica endocrinologista (Evento 103, ATESTMED6, Página 1), a parte autora, com sete anos de idade, é portadora de baixa estatura por deficiência do hormônio do crescimento (GH). Atualmente está abaixo do percentil de estatura familiar (percentil 5%) e idade óssea correspondendo a 3,5 anos para o sexo masculino. Os níveis de somatomedina C e IGFBP-3, utilizados para avaliar deficiência do GH, encontram-se dentro dos limites da normalidade. A parte autora está em uso de somatropina desde junho de 2022, após concessão de antecipação de tutela. Nesse contexto, pleiteia o medicamento somatropina.
A Baixa Estatura Idiopática (BEI) é comumente definida como altura abaixo do terceiro percentil ou cerca de dois desvios padrão (DP) ou mais abaixo da altura média para uma determinada idade, sexo e grupo populacional (1). É um diagnóstico de exclusão, em que outras causas de baixa estatura devem ser descartadas, a exemplo da baixa estatura por deficiência do hormônio do crescimento.
A altura adulta aproximada não tratada (em cm) para homens com baixa estatura idiopática varia de 157 cm a 170 cm, em comparação com uma média de 178 cm para homens com estatura média (2 DP abaixo da média sendo 164 cm). No grupo das mulheres, a altura adulta não tratada varia de 137 cm a 156 cm, em comparação com uma média de 164 cm para mulheres com estatura média (2 DP abaixo da média sendo 152 cm) (2).
O uso do hormônio do crescimento (GH, somatropina) para o tratamento de pacientes com baixa estatura idiopática, isto é, não decorrente da deficiência desse hormônio, é controverso e não é indicado para todos os pacientes de forma sistemática (2).