Nota Técnica 265636

Data de conclusão: 25/09/2024 11:55:37

Paciente

Idade: 16 anos

Sexo: Masculino

Cidade: São Gabriel/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 265636

CID: E34.3 - Nanismo, não classificado em outra parte

Diagnóstico: Nanismo, não classificado em outra parte

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 12 mg, na dose de 5 ampolas/canetas por mês. Aplicar 2 mg subcutânea por dia, por no mínimo 1 ano.

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? Sim

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: vide 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 (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 (5). A somatropina é produzida pela tecnologia do DNA recombinante e possui uma sequência idêntica à do GH humano (2).
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 desvio padrão (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) (1,2). 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 (6). Esta revisão sistemática foi uma atualização de uma revisão prévia, de 2003, do mesmo grupo (7). 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 meninas para o grupo somatropina e 8 meninas 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 (8). A 'altura final próxima' foi maior no grupo tratado (155,3 cm ± 6,4) em comparação com o grupo controle (147,8 cm ± 2,6; 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 (9).

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) (10). 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 (11).

Em resumo, encontramos apenas 3 ensaios clínicos randomizados que avaliaram o tratamento com somatropina para baixa estatura idiopática com descrição de desfechos de altura final e apenas um deles tinha um braço do estudo em uso de placebo (9). Estes estudos apresentavam algumas diferenças em relação aos critérios de inclusão e na intervenção. Combinando os 3 ensaios clínicos randomizados, 237 indivíduos foram estudados (152 tratados e 85 controles), 146 dos quais foram tratados por protocolo até atingir algum desfecho relacionado a altura final (100 tratados e 46 controles). Além dos resultados já apresentados acima, cabe ressaltar o pequeno número de pacientes estudados, a ausência de avaliação de qualidade de vida e que muitos pacientes (mesmo no grupo tratado) apresentaram altura final menor do que a esperada (2). Outros dois pontos importantes de serem notados são a variabilidade significativa nas respostas entre indivíduos e a diferença das populações estudadas para o caso em tela.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
SOMATROPINA	12 MG (36 UI) PO LIOF SOL INJ CT60 1 ENV X 1 FA VD TRANS DUPLO COMP + DIL X 1 ML		R$ 1.393,30	R$ 83.598,00

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo do Rio Grande do Sul (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 do paciente, foi elaborada a tabela acima descrevendo os custos anuais de uso da tecnologia.
Um estudo avaliou a custo efetividade do tratamento com somatropina para pacientes com baixa estatura idiopática e encontrou uma razão de custo incremental 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: indeterminado.

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

Conclusão

Tecnologia: SOMATROPINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O tratamento de crianças e adolescentes com somatropina para baixa estatura idiopática apresenta controvérsias e limitações. Primeiro, a resposta ao tratamento é altamente variável e mesmo os indivíduos que respondem ao tratamento podem ter apenas aumentos modestos no crescimento linear. Mesmo com o tratamento, a altura final das crianças com baixa estatura idiopática ainda pode estar abaixo da faixa normal. Embora possa ser de valor considerável aumentar a altura das crianças que podem ser muito mais baixas que os seus pares, sempre haverá crianças que compõem os percentis mais baixos na curva de distribuição da altura, havendo poucas evidências de que a baixa estatura tenha um efeito prejudicial consistente no aspecto psicossocial ou físico de um indivíduo (13). Segundo, a evidência que sustenta o tratamento possui baixa qualidade, mantendo alto grau de incerteza sobre o seu benefício.
Portanto, não está claro se o pequeno ganho esperado em altura é substancial o suficiente para merecer injeções frequentes ou diárias por vários anos em crianças que não têm deficiência hormonal evidenciada. O custo do hormônio do crescimento também merece destaque, tornando questionável se os ganhos de altura justificam a despesa com esta tecnologia.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. Horm Res Paediatr. 1996;45:64–66.
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. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Deficiência do Hormônio de Crescimento - Hipopituitarismo. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_deficienciadohormoniodecrescimento_2018.pdf
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Síndrome de Turner. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2018/pcdt_sindrome_de_turner.pdf
5. Frindik JP, Baptista J. Adult height in growth hormone deficiency: historical perspective and examples from the national cooperative growth study. Pediatrics. 1999;104:1000–1004.
6. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2007;
7. Bryant J, Cave C, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2003;CD004440. doi: 10.1002/14651858.CD004440. Cited: in: : PMID: 14584015.
8. McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Betts PR. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. The Lancet. 1998;351:940–944.
9. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, Crowe BJ, Ross JL, Cassorla FG, Blum WF. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:3140–3148.
10. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. Bmj. 2011;342:c7157.
11. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenas L, Ivarsson SA, Jonsson B, Kristrom B, Marcus C, Nilsson KO, Ritzén EM. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:4342–4350.
12. Lee JM, Davis MM, Clark SJ, Hofer TP, Kemper AR. Estimated cost-effectiveness of growth hormone therapy for idiopathic short stature. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160:263–269.
13. Richmod E, Rogol A. Growth hormone treatment for idiopathic short stature [Internet]. 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/growth-hormone-treatment-for-idiopathic-short-stature.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico (Evento 1, OUT2), emitido em janeiro de 2023, a parte autora, com 12 anos e 6 meses e estatura de 137 cm, foi diagnosticado com baixa estatura idiopática. Consta que o paciente nasceu a termo, peso ao nascimento 2900 g e 45,5

cm de comprimento. Descreve-se que a mãe possui 162 cm de altura e o pai com 166 cm, estima-se, assim, como estatura-alvo aproximadamente 170 cm. Paciente não possui exames de hormônio do crescimento, bem como o RX de mão e punho. Nesse contexto, pleiteia o tratamento com somatropina.

A baixa estatura idiopática 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 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 é controverso e não é indicado para todos os pacientes de forma sistemática (2).