

Nota Técnica 61190

Data de conclusão: 18/01/2022 19:17:54

Paciente

Idade: 16 anos

Sexo: Masculino

Cidade: São Sepé/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 61190

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 humana 36UI 12 mg 5 refis por mês, aplicá-los todas as noites de forma injetável, no subcutâneo na dose de 2mg por noite

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: SOMATROPINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Não possui

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela do CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: SOMATROPINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 1.145,50

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: SOMATROPINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: SOMATROPINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O hormônio do crescimento (GH) é um polipeptídeo 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 (3).

Para 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 desvio padrão é uma medida da variação das observações em torno da média. Alturas de populações de adultos ou crianças geralmente formam distribuições normais (Gauss), de modo que cerca de 95% de uma população terá alturas que se situam dentro de 2 desvios-padrão 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 desvios padrão 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. Conforme relatado no item "justificativa para prescrição", o caso em tela apresenta entre -2,0 e -1,0 DP, dentro da faixa de altura esperada para sua idade e sexo.

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) (1,5). 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 (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-puberis. 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-púberais (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 (8). A 'altura final próxima' foi maior no grupo tratado $155,3 \text{ cm} \pm 6,4$ vs. $147,8 \text{ cm} \pm 2,6$ 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 ($-1,77 \pm 0,17$) quando comparado com placebo ($-2,34 \pm 0,17$). Essa diferença corresponde a cerca de 3,7 cm na altura final (9). Novamente, é importante observarmos a população deste estudo: indivíduos com baixa estatura idiopática acentuada, ou seja, altura ou altura prevista 2,5 DPs ou mais abaixo da média para a idade (logo, o caso em questão não seria incluído neste estudo por apresentar uma estatura entre -2,0 e -1,0 DPs da altura média para sua idade e sexo).

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).

Para elaboração desta nota técnica, realizamos nova busca na literatura por ensaios clínicos randomizados com desfechos relacionados a altura final e não localizamos nenhum estudo novo. 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 (3). 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.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado

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

Conclusão

Tecnologia: SOMATROPINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A primeira razão para considerar a avaliação técnica como desfavorável ao pleito apresentado pela parte autora é de que o presente caso não tem critério formal de baixa estatura, sendo questionável o diagnóstico frente aos dados apresentados.

Também considera-se o tratamento de crianças e adolescentes com somatropina para baixa estatura idiopática controverso por dois motivos. 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. Além disso, embora possa ser de valor considerável aumentar a altura das crianças que podem ser muito mais baixas que as de seus pares, sempre haverá crianças que compõem os percentis mais baixos na curva de distribuição da altura. Segundo, a evidência que sustenta o tratamento tem 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 é substancial e é uma questão de debate se os ganhos de altura justificam a despesa.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Organização Mundial da Saúde. Curva de Crescimento, meninas 5 a 19 anos (percentis). Disponível em: https://www.who.int/growthref/cht_hfa_girls_perc_5_19years.pdf?ua=1
2. [Ranke MB. Towards a Consensus on the Definition of Idiopathic Short Stature. Vol. 45, Hormone Research. 1996. p. 64–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1159/000184851.](http://dx.doi.org/10.1159/000184851)
3. [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. Horm Res Paediatr. 2016 Nov 25;86\(6\):361–97.](http://dx.doi.org/10.1159/000444851)
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Deficiência do Hormônio de Crescimento - Hipopituitarismo. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_DeficienciadoHormoniodeCrescimento_2018.pdf.
5. [Frindik JP, Baptista J. Adult height in growth hormone deficiency: historical perspective and examples from the national cooperative growth study. Pediatrics. 1999 Oct;104\(4 Pt 2\):1000–4.](http://dx.doi.org/10.1097/PED.0b013e3181644444)
6. [Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short](http://dx.doi.org/10.1097/PED.0b013e3181644444)

[stature in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007. Disponivel em: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd004440.pub2](http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd004440.pub2)

7. [Bryant J, Cave C, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003. Disponivel em: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd004440](http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd004440)
8. [McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Betts PR. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. Lancet. 1998 Mar 28;351\(9107\):940-4.](#)
9. [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. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jul;89\(7\):3140-8.](#)
10. [Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. BMJ. 2011 Mar 11;342:c7157.](#)
11. [Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenäs 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. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93\(11\):4342-50.](#)
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 Mar;160\(3\):263-9.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médico endocrinologista (Evento 1, LAUDO6, Página 1), a parte autora possui diagnóstico de nanismo. Atualmente com 14 anos de idade, e "puberdade quase completa", apresenta estatura de 152 cm. Utilizando a curva de crescimento da OMS verificou-se que o paciente encontra-se abaixo no primeiro percentil e com uma diferença de cerca de -1,0 desvios padrão da altura média para sua idade e sexo. Ademais, possui exame de 2020, indicando idade óssea estimada de 9 anos e 8 meses. Nesse contexto, pleiteia o fármaco somatropina.

Utilizando a curva de crescimento da OMS (1), o caso em tela apresenta uma estatura entre -2,0 e -1,0 desvios padrão da altura média para sua idade e sexo. Ou seja, não possui diagnóstico, critério formal, de baixa estatura.

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 (2). 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) (3).

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 (3).