

NOTA TÉCNICA Nº 4370/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5025088-60.2023.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 26/09/2023
- 1.5. Data da Resposta: 02/10/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 24/11/2008 – 14 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Hipopituitarismo com déficit do hormônio do crescimento GH - CID10 E23-0

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

3.1. O medicamento requerido, na concentração prescrita de 6UI, é o normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece o autor?

Sim, existem estudos que sugerem o uso da medicação na dose solicitada para o tratamento de baixa estatura idiopática.

3.1.1 - Trazer os esclarecimentos técnicos necessários que justifiquem a incorporação do mesmo medicamento com outras concentrações, mas não na concentração ora demandada.

O medicamento está bem indicado para deficiência do hormônio do crescimento, sendo disponibilizado para esta situação pelo SUS, em outras apresentações que não a caneta, a qual facilita a aplicação.

3.2. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, ainda que em concentrações diferentes, com eficiência equivalente?

O medicamento está bem indicado para deficiência do hormônio do crescimento, sendo disponibilizado para esta situação pelo SUS, em outras apresentações que não a caneta, a qual facilita a aplicação.

3.3. Há evidências científicas positivas que indiquem a preferência do tratamento eleito no atendimento da paciente com vantagem terapêutica em relação ao disponibilizado pelo SUS?

O paciente não se enquadra nas situações previstas no PCDT de deficiência do hormônio do crescimento.

3.4. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde do autor em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

O medicamento na apresentação disponibilizada pelo SUS tem equivalência terapêutica, o pretendido só é de aplicação mais confortável ao paciente. A questão que se coloca é que o paciente não corresponde aos critérios previstos de dispensação do hormônio do crescimento pelo SUS. A CONITEC não incorporou o uso da somatropina para o tratamento da baixa estatura idiopática, porém pondera que, para certas situações, como pacientes nascidos pequenos para a idade gestacional, pode haver benefício do uso de somatropina e recomenda que tais pacientes sejam avaliados e acompanhados em centros de referência do SUS.

3.5. O que seria mais custoso ao Erário, o medicamento pretendido, na dosagem prescrita, ou aqueles fornecidos pelo SUS? Segundo o critério custo-efetividade, qual o mais indicado? Por quê?

Descrito acima.

3.6 Outros esclarecimentos julgados pertinentes.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

OMNITROPE 10MG/1,5 ML

4.2. Princípio Ativo: HORMONIO RECOMBINANTE DO CRESCIMENTO HUMANO

4.3. Registro na ANVISA: 1004704940033

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Sim, previsto nos PCDT de deficiência de hormônio de crescimento e hipopituitarismo e de síndrome de Turner

4.5. Recomendações da CONITEC: Aprovou em 30 de novembro de 2018 o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Deficiência do Hormônio de Crescimento - Hipopituitarismo.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A baixa estatura idiopática tem como definição prática uma altura abaixo de 2 desvios padrão (DP) da média da idade ou abaixo do percentil 3, na ausência de qualquer diagnóstico endócrino, metabólico ou outro que a justifique e que nasceram com peso e altura apropriados à idade gestacional. A baixa estatura idiopática é um diagnóstico de exclusão. O percentil de altura da criança está abaixo do intervalo previsto pela altura dos pais e a idade óssea não é atrasada, mas não há evidências de doença genética, sistêmica ou endócrina subjacente. Embora isso possa ser uma variante do crescimento normal, os pacientes com esse padrão precisam monitorar a possibilidade de doença subjacente não reconhecida. A avaliação de baixa estatura avalia a gravidade da baixa estatura e a provável trajetória de crescimento do indivíduo, para a partir disso, tomar as decisões de intervenção. Esta avaliação inclui a interpretação inicial do gráfico de crescimento e potencial de crescimento (com base nas alturas medidas dos pais da criança), cálculo da velocidade de crescimento e triagem laboratorial inicial doença sistêmica ou endócrina subjacente, se houver suspeita com base nos sintomas. Se a velocidade de crescimento for lenta, a determinação da idade óssea deve ser realizada.

Está bem caracterizada na literatura a ação da medicação em pacientes com deficiência de hormônio do crescimento (GH), bem como em pessoas com diagnóstico de hipopituitarismo. Os estudos mostram aumento da altura ao final do crescimento das crianças e maior qualidade de vida.

Meta-análise que avaliou o uso de recombinantes do GH para crianças com baixa estatura associada a deficiência de GH, síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, doença renal crônica, baixa estatura genética/SHOX-D e nascidos com peso baixo para idade gestacional concluíram que a composição corporal foi melhor com o uso da medicação (Takeda, 2010). Para as mesmas doenças, o tratamento por 3 anos conferiu maior estatura, sendo o efeito maior naquelas crianças com deficiência de GH (Al Shaikh, 2020). Para crianças de baixa estatura com causa idiopática, a literatura ainda é controversa, embora haja evidências de aumento da estatura (Soliman, 2019).

No PCDT de deficiência do hormônio do crescimento e hipopituitarismo (Brasil, 2018), os critérios de inclusão para fornecimento da medicação para a população pediátrica são:

- déficit de crescimento;
- deficiência comprovada de GH (por meio de dois testes de estímulo quando houver deficiência isolada sem alteração anatômica de hipófise; por uma dosagem de GH em hipoglicemia em caso de sintomas presentes quando lactente; por meio de 1 teste de estímulo na presença de múltiplas deficiências hormonais (pan-hipopituitarismo) ou lesão hipofisária (alteração e exame de imagem).

São excluídas do protocolo, entre outros, crianças com outras causas de baixa estatura. De acordo com o mesmo PCDT, pacientes nascidos pequenos para idade gestacional (PIG) e

com síndromes genéticas com evidência de benefício do uso de GH devem ser avaliados em Centros de Referência ou por equipe técnica especializada.

Terapia com hormônio do crescimento proporciona aumento da estatura em crianças com baixa estatura idiopática; porém, esse aumento é pequeno (com relevância clínica questionável), e mesmo as crianças com baixa estatura idiopática tratadas ainda são consideravelmente menores do que indivíduos sem baixa estatura idiopática da mesma idade, colocando em dúvida a relação custo/benefício da intervenção. Além disso, as respostas no paciente individual são imprevisíveis (Quigley, 2007; Bryant, 2007).

Revisão sistemática que avaliou o uso de somatropina em crianças e adolescentes com baixa estatura idiopática incluiu 10 ensaios clínicos randomizados (Bryant, 2007). Um estudo relatou altura quase final em meninas e descobriu que as meninas tratadas com GH eram 7,5 cm mais altas do que os controles não tratados (grupo GH, 155,3 cm +/- 6,4; controle, 147,8 cm +/- 2,6; P = 0,003); outro estudo que relatou o escore de desvio padrão da altura do adulto descobriu que as crianças tratadas com GH eram 3,7 cm mais altas do que as crianças em um grupo tratado com placebo (intervalos de confiança de 95% 0,03 a 1,10; P < 0,04). Os outros ensaios relataram resultados de curto prazo. Os resultados sugerem que os ganhos de altura a curto prazo podem variar de nenhum a aproximadamente 0,7 DP ao longo de um ano. Um estudo relatou qualidade de vida relacionada à saúde e não mostrou melhora significativa em crianças tratadas com GH em comparação com as do grupo controle, enquanto outro não encontrou evidências significativas de que o tratamento com GH afeta a adaptação psicológica ou a autopercepção em crianças com baixa estatura idiopática. Nenhum efeito adverso grave do tratamento foi relatado.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

- aumento da velocidade de crescimento e da previsão de estatura em crianças;
- aumento da densidade mineral óssea e melhora da dislipidemia em adultos;
- melhora da qualidade de vida.

5.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Pelos dados clínicos fornecidos, o paciente não se enquadra nos critérios de inclusão do PCDT de Deficiência do Hormônio do Crescimento.

A CONITEC não incorporou o uso da somatropina para o tratamento da baixa estatura idiopática, porém pondera que, para certas situações, como pacientes nascidos pequenos

para a idade gestacional, pode haver benefício do uso de somatropina e recomenda que tais pacientes sejam avaliados e acompanhados em centros de referência do SUS.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Al Shaikh A, Daftardar H, Alghamdi AA, Jamjoom M, Awidah S, Ahmed ME, Soliman AT. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age (SGA) and Turner syndrome (TS) in a tertiary care center. *Acta Biomed.* 2020 Mar 19;91(1):29-40

Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, Charmandari E, Lee PA, Freire AV, Ropelato MG, Yazid Jalaludin M, Mbogo J, Kanaka-Gantenbein C, Luo X, Eugster EA, Klein KO, Vogiatzi MG, Reifschneider K, Bamba V, Garcia Rudaz C, Kaplowitz P, Backeljauw P, Allen DB, Palmert MR, Harrington J, Guerra-Junior G, Stanley T, Torres Tamayo M, Miranda Lora AL, Bajpai A, Silverman LA, Miller BS, Dayal A, Horikawa R, Oberfield S, Rogol AD, Tajima T, Popovic J, Witchel SF, Rosenthal SM, Finlayson C, Hannema SE, Castilla-Peon MF, Mericq V, Medina Bravo PG. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(6):357-372

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 28, DE 30 DE NOVEMBRO DE 2018. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Deficiência do Hormônio de Crescimento – Hipopituitarismo Brasília, 2018. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_DeficienciadoHormoniodeCrescimento_2018.pdf

Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD004440.

Quigley CA. Growth hormone treatment of non-growth hormone-deficient growth disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 Mar;36(1):131-86

Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May;87(5):2090-4

Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Sep;92(9):3483-9.

Soliman AT, Elawwa A, Itani M, Jour C, De Sanctis V. Responses to growth hormone (GH) therapy in short children with normal GH secretion and no bone age delay: an analysis of potential factors affecting their response to rhGH therapy. A controlled study. *Acta Biomed.* 2019 Sep 23;90(8-S):43-51

Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, Welch K, Bryant J. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 Sep;14(42):1-209

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP