



Leuprorrelina 45 mg subcutânea para o tratamento de puberdade precoce central

Documento principal

Versão final

Fevereiro de 2021

Preparado para:

Zodiac

Preparado por:

Bruno Salgado Riveros, MSc, PhD
bruno.riveros@mapesolutions.com

Letícia Paula Leonart Garmatter, MSc, PhD
leticia.leonart@mapesolutions.com

Bianca Caroline Salvador, MSc
biancasalvador@mapesolutions.com

Declaração de conflito de interesse dos autores

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste parecer técnico-científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

DOCUMENTO PRINCIPAL

Leuprorrelina 45 mg subcutânea para o tratamento de puberdade precoce central

Esse documento é fornecido com propósito de ser usado para a proposta de incorporação da leuprorrelina 45 mg subcutânea para o tratamento de puberdade precoce central. A MAPES somente assegura a acurácia de qualquer parte desse parecer se utilizado unicamente no contexto do documento como um todo. Esse documento foi preparado pela MAPES através do seu Departamento de Economia da Saúde e Pesquisas de Desfechos com base em estudos clínicos e econômicos realizados globalmente.

SUMÁRIO

1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA.....	10
1.1 Puberdade precoce central	10
1.1.1 Visão geral da doença.....	10
1.1.2 Fisiopatologia	10
1.1.3 Etiologia	12
1.1.4 Manifestações clínicas	12
1.1.5 Epidemiologia.....	13
1.1.6 Impacto da puberdade precoce central.....	13
1.1.7 Tratamento da puberdade precoce central	13
2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA.....	15
2.1. Mecanismo de ação.....	15
2.2. Apresentação.....	15
2.3. Farmacodinâmica	16
2.4. Farmacocinética.....	16
2.4.1. Absorção	16
2.4.2. Distribuição	16
2.4.3. Metabolismo	17
2.4.4. Excreção	17
2.4.5. Modo de administração	17
3. REVISÃO SISTEMÁTICA.....	19
3.1 Métodos.....	19
3.1.1 Pergunta científica.....	19
3.1.2 Busca sistemática	20
3.1.3 Estratégias de busca	20
3.1.4 Extração de dados e avaliação das evidências	20
3.2 Resultados da revisão sistemática.....	21
3.2.1 Desfecho primário de eficácia	29
3.2.2 Avaliação da qualidade	34
3.2.3 Conclusões sobre eficácia e segurança	35
4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	36
4.1 Análise de custo-minimização.....	36
4.1.2 População	37
4.1.3 Intervenção e comparadores.....	37
4.1.4 Modelo escolhido	37

4.1.5	Parâmetros clínicos – análise base e análise de cenários	38
4.1.6	Perspectiva	38
4.1.7	Custos	39
4.1.8	Análise de sensibilidade probabilística multivariada	39
4.1.9	Premissas	39
4.1.10	Resultados da análise de custo-minimização	40
4.2	Análise de impacto orçamentário	42
4.2.1	População	42
4.2.2	Dinâmica do mercado – <i>Market share</i>	43
4.2.3	Horizonte temporal	44
4.2.4	Perspectiva	44
4.2.5	Custos	44
4.2.6	Premissas do modelo	44
4.2.7	Resultados da análise de impacto orçamentário	45
4.2.8	Conclusões sobre análises econômicas	46
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
	REFERÊNCIAS	48
	APÊNDICES	51
	APÊNDICE I – Estratégias de busca	51
	APÊNDICE II – Processo de seleção de estudos	52
	APÊNDICE III – Razões para exclusão dos artigos lidos na íntegra	53
	APÊNDICE IV – Meta-análise geral após 12 meses de tratamento	55
	APÊNDICE IV – Taxa de descontinuação após ausência de resposta clínica após 12 meses de tratamento	56
	APÊNDICE IV – Instrução de uso do Eligard® aprovado na ANVISA	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Critérios de Tanner.	11
Figura 2. Percentual de pacientes que alcançaram níveis de LH inferiores a 4 mUI/mL na posologia de 3,75 mg a cada 4 semanas, por via subcutânea, após 6 meses de tratamento.	30
Figura 3. Percentual de pacientes que alcançaram níveis de LH inferiores a 4 mUI/mL na posologia de 7,5 mg a cada 4 semanas, após 12 meses de tratamento.	30
Figura 4. Percentual de pacientes que alcançaram níveis de LH inferiores a 4 mUI/mL na posologia de 11,25 mg a cada 3 meses, após 6 meses de tratamento.	30
Figura 5. Percentual de pacientes que alcançaram níveis de LH inferiores a 4 mUI/mL na posologia de 11,25 mg a cada 3 meses, após 12 meses de tratamento.	30
Figura 6. Percentual de pacientes que alcançaram níveis de LH inferiores a 4 mUI/mL na posologia de 11,25 mg a cada 3 meses, via intramuscular, após 24 meses de tratamento.	31
Figura 7. Percentual de pacientes que alcançaram níveis de LH inferiores a 4 mUI/mL na posologia de 22,5 mg a cada 3 meses, após 12 meses de tratamento.	31
Figura 8. Percentual de pacientes que alcançaram níveis de LH inferiores a 4 mUI/mL na posologia de 30 mg a cada 3 meses, via intramuscular, após 6 meses de tratamento.	31
Figura 9. Modelo de árvore de decisão.	37
Figura 10. Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário. .	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Causas de puberdade precoce central (verdadeira).....	12
Tabela 2. Definição do acrônimo PICOS.....	19
Tabela 3. Características gerais dos estudos incluídos.....	22
Tabela 4. Síntese das meta-análises sobre resposta clínica.....	32
Tabela 5. Síntese dos dados de resposta clínica.	33
Tabela 6. Avaliação do risco de viés dos estudos não comparativos pela ferramenta ROBINS-I.....	34
Tabela 7. Avaliação do risco de viés dos estudos comparativos pela ferramenta ROB v2.0.....	34
Tabela 8. Recomendação e nível de evidência de acordo com o sistema GRADE – eficácia e segurança.	34
Tabela 9. Características do modelo de análise de custo-minimização.....	36
Tabela 10. Resposta terapêutica à leuprorrelina e descontinuação do tratamento de puberdade precoce central.	38
Tabela 11. Custo das doses de leuprorrelina.	39
Tabela 12. Custo do tratamento anual de puberdade precoce central com leuprorrelina.	40
Tabela 13. Custo do tratamento anual de puberdade precoce central com leuprorrelina, considerando o cenário alternativo 1.	40
Tabela 14. Custo do tratamento anual de puberdade precoce central com leuprorrelina, considerando o cenário alternativo 2.	40
Tabela 15. Resultados da análise de custo-minimização.....	41
Tabela 16. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário.....	43
Tabela 17. Dinâmica de mercado – Market share.	44
Tabela 18. Resultados da análise de impacto orçamentário.	45
Tabela 19. Resultados da análise de impacto orçamentário, considerando o cenário alternativo 1.	45
Tabela 20. Resultados da análise de impacto orçamentário, considerando o cenário alternativo 2.	45

ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla/Abreviatura	Significado
ACTH	Hormônio adrenocórticotrófico
ADT	Terapia de privação de andrógeno
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
EC	Ensaio clínico
EUA	Estados Unidos da América
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GH	Hormônio de Crescimento
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
GnRH α	Agonista do hormônio liberador de gonadotrofina
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations</i>
HHG	Hipotálamo-hipófise-gonadal
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IGF-1	Fator insulina símile
IM	Intramuscular
LH	Hormônio luteinizante
LHRH	Hormônio liberador do hormônio luteinizante
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PICOS	População, Intervenção, Comparação, Desfechos, Desenhos de estudo
PP	Puberdade Precoce
PPC	Puberdade Precoce Central
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
SES-SP	Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo
SC	Subcutânea

RESUMO EXECUTIVO

Título
Leuprorrelina 45 mg subcutânea para o tratamento de puberdade precoce central.
Especialidade envolvida
Endocrinologia e pediatria.
Descrição da Tecnologia
A leuprorrelina de 45 mg com aplicação semestral, por via subcutânea, é indicada para o tratamento de crianças com puberdade precoce central.
Justificativa
A puberdade precoce central é uma condição que acomete crianças, mais especificamente meninas com menos de 8 anos e meninos com menos de 9 anos, e que consiste no aparecimento precoce de caracteres sexuais secundários. Trata-se de uma enfermidade com duração média de tratamento de 4 anos, tempo durante o qual os pacientes necessitam de tratamento mensal ou trimestral com medicamento de administração por via intramuscular. Desse modo, tecnologias que podem trazer conforto e influenciar positivamente a adesão ao tratamento são essenciais para se atingir o controle da doença e garantir o bem-estar da criança. Como características desejáveis para se alcançar esses objetivos, destacam-se intervalo posológico espaçado de 6 meses e injeção subcutânea (e não intramuscular), propriedades presentes na leuprorrelina 45 mg.
População-alvo
Pacientes diagnosticados com puberdade precoce central (PPC).
Descrição da evidência científica clínica
Através de revisão sistemática da literatura científica, 10 ensaios clínicos avaliando leuprorrelina em diferentes regimes posológicos e formas de administração foram encontrados. As meta-análises de proporção indicam que a eficácia de todas as opções de leuprorrelina é equivalente. Além disso, o perfil dos eventos adversos é leve e similar entre as diferentes doses.
Análise de custo-minimização
Assumindo-se que todas as posologias de leuprorrelina disponíveis para o tratamento de PPC apresentam mesma eficácia e segurança, o benefício da nova tecnologia reside no menor número de aplicações anuais do medicamento, na via de administração subcutânea e no baixo volume de injeção por dose. O resultado mostrou que a utilização da leuprorrelina 45 mg (SC) semestral resulta em menor custo total, acarretando uma economia anual por paciente de, pelo menos, R\$ 1.869.
Impacto orçamentário
Assim como observado na avaliação de custo-minimização, a análise de impacto orçamentário mostrou que há potencial de economia para o sistema de saúde com a incorporação da dose de 45 mg de leuprorrelina para o tratamento de pacientes com PPC. É estimada uma economia ao Sistema Único de Saúde de R\$ 276 milhões em 5 anos.
Considerações finais
Considerando-se que a eficácia e segurança das diferentes doses e regimes posológicos de leuprorrelina são equivalentes, a decisão sobre qual utilizar recai sobre outras potenciais vantagens, como menor custo e maior conforto ao paciente. Em vista disso, a leuprorrelina 45 mg de aplicação subcutânea a cada 6 meses se destaca como uma ótima opção de tratamento, pois gera economia ao sistema de saúde, além de expor a população-alvo, constituída por crianças, a injeções menos frequentes, o que tem o potencial de proporcionar uma experiência mais positiva com o tratamento.

1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA

1.1 Puberdade precoce central

1.1.1 Visão geral da doença

A puberdade fisiológica é o processo de maturação biológica através do qual o indivíduo completa seu crescimento, seu desenvolvimento sexual e adquire capacidade reprodutiva. É resultado da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) (1).

A puberdade precoce (PP) na menina pode ser definida como o surgimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos de idade ou da menarca (primeira menstruação) antes dos 9 anos de idade (1, 2). No entanto, estudos epidemiológicos tem sugerido um início mais precoce da puberdade, especialmente em meninas negras (3). Nos meninos, a PP é definida como o surgimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 9 anos de idade (1, 2).

1.1.2 Fisiopatologia

A puberdade é um processo complexo que costuma iniciar na menina entre os 8 e 13 anos de idade e no menino entre 9 e 14 anos. O aparecimento dos caracteres sexuais secundários é determinado pelo aumento fisiológico dos esteroides sexuais gonadais (gonadarca) e adrenais (adrenarca). Este processo é desencadeado por múltiplos fatores: genéticos, metabólicos, ambientais, psíquicos, geográficos e econômicos (2).

O estímulo hipotalâmico pulsátil do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) estimula a produção de gonadotrofinas hipofisárias (LH - hormônio luteinizante e FSH - hormônio folículo-estimulante), as quais determinam a produção de esteroides sexuais (ovário ou testículo) (1, 2). A manifestação clínica da gonadarca na menina faz-se através da presença do broto mamário, escurecimento da aréola, dos pequenos e grandes lábios, aumento do diâmetro do mamilo, mucorreia vaginal e culmina com o sangramento vaginal. Por sua vez, no menino, o aumento do volume testicular acima de 3-4 mL (cerca de 2,5 cm no maior eixo) caracteriza o início puberal. Esse marco vem acompanhado do crescimento do tamanho peniano em comprimento e espessura, além de escurecimento e enrugamento da bolsa escrotal de forma progressiva (critérios de Tanner - Figura 1) (1, 2, 4).

A adrenarca é a produção de androgênios pela zona reticular da adrenal, a qual é independente do estímulo do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e costuma ocorrer antes da gonadarca (entre 6 e 8 anos de idade). No entanto, suas manifestações clínicas costumam surgir

após os 8 anos nas meninas e após os 9 anos nos meninos e incluem a presença de pelos pubianos, axilares ou perianais; seborreia, acne ou oleosidade capilar e odor axilar (4).

Tanto os androgênios quanto os estrogênios provocam a maior liberação do hormônio de crescimento (GH) e do fator insulina símile (IGF-1), o que determina o aumento da velocidade de crescimento. Crianças costumam crescer até 5 cm/ano e, ao iniciar a puberdade, a velocidade aumenta (estirão). A menina cresce cerca de 10 cm/ano (pico do estirão de crescimento) no ano que precede a menarca, do início para o meio da puberdade (Tanner 2-3 - Figura 1-A). Entretanto, após a menarca, a velocidade de crescimento diminui, e a menina cresce nos 2 a 3 anos subsequentes aproximadamente mais 5 cm no total. Assim, as garotas, após iniciarem a puberdade, costumam crescer entre 20 e 25 cm até atingir estatura final. Nos meninos, o estirão de crescimento costuma ocorrer na metade final da puberdade, quando o volume testicular atinge 10-12 mL (estadio de Tanner 3-4 - Figura 1-B) e o crescimento total durante a puberdade pode chegar a 30 cm (4).

Além das modificações físicas da puberdade, os esteroides sexuais também provocam estímulos sensoriais que determinam mudanças comportamentais, iniciando conjuntamente o processo psicossomático denominado de adolescência (4).

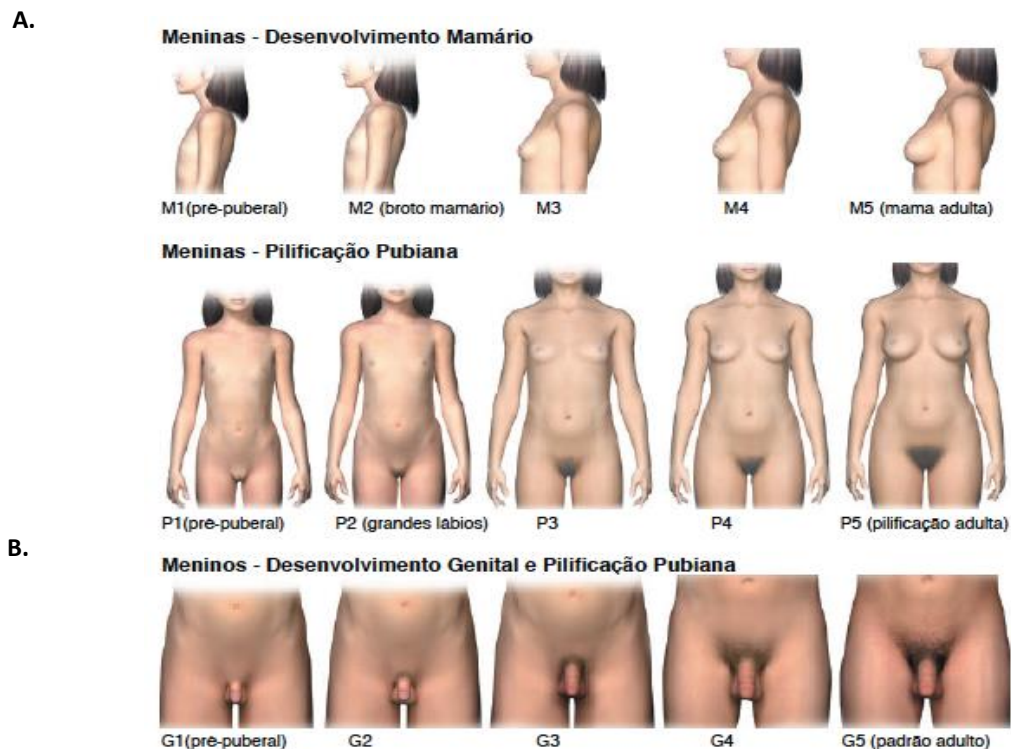


Figura 1. Critérios de Tanner.

Adaptado de Carel & Léger (2008)(1)

1.1.3 Etiologia

A Puberdade Precoce Central (PPC) pode ser causada devido a alterações no sistema nervoso central ou mutações genéticas ou causa idiopática, conforme apresentado na Tabela 1 (5, 6).

Tabela 1. Causas de puberdade precoce central (verdadeira).

Sem anormalidades do sistema nervoso central
<ul style="list-style-type: none">• Idiopática• Genética (mutações ativadoras ou inativadoras de genes que controlam o início puberal – genes KISS1, KISS1R e MKRN3)• Secundária à exposição crônica de esteroides sexuais periféricos (hiperplasia adrenal congênita, Síndrome de McCune Albright, tumores produtores de esteroides sexuais)• Exposição a desreguladores endócrinos: dietelbestrol, diclorodifeniltricloroetano, ftalatos, polibromados bifelínicos
Com anormalidades do sistema nervoso central
<ul style="list-style-type: none">• Hamartoma hipotalâmico• Tumores hipofisários: astrocitoma, craniofaringeoma, germinoma, meningioma, etc• Malformações congênitas: hidrocefalia, espinha bífida, malformações vasculares, meningomielocelo, displasia septo-óptica, entre outras.• Doenças adquiridas: infecções e processos inflamatórios do sistema nervoso central, radiação do sistema nervoso central, quimioterapia, asfíxia perinatal, trauma cranioencefálico, cirurgia

Adaptado de Macedo et al. (2014) (5) e Latronico et al. (2016) (6).

1.1.4 Manifestações clínicas

Os seguintes achados clínicos, antes dos 8 anos de idade na menina, podem sugerir um quadro de puberdade precoce: broto mamário; escurecimento da aréola e/ou dos pequenos ou grandes lábios; mucorreia ou leucorreia fisiológica; sangramento menstrual, crescidos de sinais androgênicos como acne, seborreia ou oleosidade da pele; odor axilar; pelos pubianos, axilares ou perianais; velocidade de crescimento superior a 6 cm/ano; percentil do crescimento ≥ 1 desvio padrão acima da altura alvo (1, 2).

No menino, sinais puberais antes dos 9 anos são considerados precoces. Além dos sinais androgênicos e do aumento da velocidade de crescimento já mencionados para as meninas, o aumento do volume testicular e do tamanho peniano são indicativos de produção hormonal por ativação do eixo gonadotrófico (1, 2).

1.1.5 Epidemiologia

A prevalência da puberdade precoce central é maior em meninas, embora se especule que em meninos possa estar subdiagnosticada (1, 7, 8). Um estudo abrangente realizado em 2005 na Dinamarca estimou um prevalência de 20 a 23 para cada 10.000 meninas e inferior a 5 para cada 10.000 meninos, uma incidência de 8 / 10.000 para meninas e 1 / 10.000 para meninos de até 8 anos (8). Nas meninas, 90% dos casos de PPC são idiopáticos. Em meninos, 2/3 dos casos estão associados a anormalidades neurológicas e, destes, 50% estão relacionados a tumores (5, 6).

1.1.6 Impacto da puberdade precoce central

A puberdade precoce pode ser responsável pela rápida progressão das características sexuais secundárias atemporal, avanço da maturação óssea, com conseqüente redução da estatura final (1, 2, 5, 6). Com frequência, os desenvolvimentos hormonal e físico precoces levam a alterações psicológicas e comportamentais (9). No entanto, quando identificado o quadro clínico e a ativação hormonal das gonadotrofinas, é reversível com o tratamento com análogos do GnRH (5, 6).

1.1.7 Tratamento da puberdade precoce central

Uma vez confirmado o diagnóstico de PPC, o tratamento padrão da condição clínica consiste em terapia com um agonista de GnRH (GnHRa). Todas as terapias com GnRHa agem inibindo a secreção de gonadotrofina. O agonista inicialmente estimula os receptores de GnRH; no entanto, a ocupação prolongada dos receptores pelo agonista, após a administração de uma formulação de liberação prolongada, resulta em sua regulação negativa (10, 11).

A regulação negativa é temporária e reversível quando os níveis de GnRHa caem abaixo dos níveis efetivos. A administração inicial de uma dose de GnRHa tem uma ação bifásica: a liberação de gonadotrofina aumenta inicialmente por 24 a 48 horas, após as quais a liberação de LH e FSH da hipófise anterior é suprimida com a exposição contínua ao GnRHa. A supressão do LH (e até certo ponto do FSH) reduz a liberação de estrogênio (estradiol) dos ovários e a produção de testosterona das células de Leydig nos testículos (10, 11).

A supressão adequada da hipófise por um GnRHa é tipicamente definida por uma concentração sérica de LH ≤ 4 mUI/mL após teste de estimulação por GnRHa. Evidências adicionais de supressão, mas não definitivas, incluem concentrações séricas basais (não

estimuladas) de FSH <2,5 mUI/mL, concentrações de estradiol <36 pmol/L em mulheres e concentrações de testosterona <30 ng/dL em homens (12).

A redução de gonadotrofinas e esteroides sexuais para níveis pré-púberes em pacientes com PPC permite um retorno ao crescimento e desenvolvimento adequados à idade. Os benefícios em longo prazo incluem aumento ou restauração da altura normal do adulto projetada e proteção contra os danos psicossociais associados à puberdade precoce (10).

Não há evidências de consequências adversas graves na função do eixo hipotálamo hipofisário gonadal após a interrupção da terapia. A eficácia e a segurança da terapia com GnRHa estão bem estabelecidas. Os efeitos adversos incluem dor de cabeça, dor abdominal, sangramento vaginal após a primeira dose, náusea, sintomas vasomotores devido ao hipoestrogenismo e hiperprolactinemia e, raramente, anafilaxia. Mais raramente sintomas psiquiátricos e psicológicos e convulsões foram relatados (13).

A relação risco-benefício para esses medicamentos no tratamento de pacientes com PPC foi considerada aceitável e, como tal, os agonistas do GnRH tornaram-se a modalidade de tratamento preferencial entre os médicos especialistas na área (14). Entre os GnRHa, o acetato de leuprorrelina é amplamente utilizado mundialmente no tratamento de pacientes com PPC.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da puberdade precoce central, as opções de tratamento são os seguintes agonistas de GnRH (15):

- Gosserrelina (implante subcutâneo): 3,6 mg a cada mês ou 10,8 mg a cada 3 meses;
- Leuprorrelina: 3,75 mg (IM) a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses;
- Triptorrelina: 3,75 mg (IM) a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses;

Há recomendação de acetato de medroxiprogesterona (MPA), frasco ampola com 150mg/mL ou acetato de ciproterona (CPA), comprimidos de 50mg, somente em situações de reação alérgica local, formação de abscesso estéril ou anafilaxia com uso do análogo de GnRH. O texto do PCDT reforça que esses medicamentos devem ser reservados exclusivamente para as situações mencionadas acima, uma vez que não atuam na fisiopatologia da PPC. Ambos MPA e CPA são úteis no bloqueio da progressão da puberdade, mas não têm impacto benéfico sobre a altura final (15).

Além das doses mencionadas em PCDT para leuprorrelina (3,75 mg IM a cada mês e 11,25 mg a cada 3 meses), também possui registro na ANVISA a leuprorrelina na dose de 45 mg, em aplicação semestral via subcutânea. Em vista disso, o presente documento visa a avaliar a dose de 45 mg como mais uma opção de tratamento para a PPC.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

O acetato de leuprorrelina é uma das substâncias análogas ao hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) mais recomendadas e amplamente utilizadas (16, 17). Sendo cerca de 80 vezes mais potente que o hormônio natural (18), é administrado na forma de injeção subcutânea (SC) ou intramuscular (IM), formando uma camada semelhante a um gel que se desintegra lentamente, liberando a substância ativa de forma contínua (17). Com esta tecnologia, aumentou-se o intervalo para administração da droga que, agora, pode chegar a seis meses, melhorando a adesão do paciente ao tratamento e facilitando o gerenciamento clínico (18). Uma outra característica importante relacionada ao uso do acetato de leuprorrelina é a potencial redução de custos relacionados ao tratamento, já que as visitas para administração do medicamento são menos frequentes (19).

Conforme já demonstrado em estudos clínicos, o acetato de leuprorrelina é bem tolerado, possui um perfil de segurança adequado e mostra-se eficaz em alcançar e manter a testosterona em níveis recomendados (20, 21).

2.1. Mecanismo de ação

O Eligard® (acetato de leuprorrelina) é um ADT (terapia de privação de andrógeno), especificamente agonista de LHRH, que atua como um potente inibidor da secreção de gonadotrofina, quando administrado continuamente em doses terapêuticas, resultando em uma supressão da produção de androgênios. Esta supressão é reversível após a descontinuação do tratamento (22).

2.2. Apresentação

O Eligard® possui 3 formas de apresentação, sendo a terceira listada (45 mg) a objeto-alvo deste documento. As duas primeiras doses de Eligard listadas (7,5 mg e 22,5 mg) são indicadas apenas para câncer de próstata.

- Pó líofilo para suspensão injetável 7,5 mg: cartucho contendo duas seringas (Seringa “B” contém pó líofilo de acetato de leuprorrelina e Seringa “A” contém (diluyente) sistema polimérico Atrigel®), agulha e sachês dessecantes para controle de umidade do produto (22).
- Pó líofilo para suspensão injetável 22,5 mg: cartucho contendo duas seringas (Seringa “B” contém pó líofilo de acetato de leuprorrelina e Seringa “A” contém

(diluyente) sistema polimérico Atrigel®), agulha e sachês dessecantes para controle de umidade do produto (22).

- Pó líófilo para suspensão injetável 45,0 mg cartucho contendo duas seringas (Seringa “B” contém pó líófilo de acetato de leuprorrelina e Seringa “A” contém (diluyente) sistema polimérico Atrigel®), agulha e sachês dessecantes para controle de umidade do produto (22).

2.3. Farmacodinâmica

No ensaio clínico que avaliou Eligard® 45 mg em pacientes pediátricos com PPC, houve um aumento transitório nos níveis circulantes de LH, FSH, estradiol e testosterona após a primeira administração. Observou-se uma diminuição sustentada nos níveis de LH e FSH basais e níveis estimulados por agonista de GnRH, juntamente com reduções acentuadas no estradiol e testosterona basais após administração repetida (22).

O acetato de leuprorrelina não é ativo quando administrado por via oral (22).

2.4. Farmacocinética

2.4.1. Absorção

Após uma injeção subcutânea inicial de Eligard® 45 mg em crianças de 4 a 9 anos de idade com PPC, os níveis de leuprorrelina atingiram o pico 4 horas após a dose, com uma C_{max} média de 215,7 ng/mL. A absorção ocorreu em duas fases: uma fase de aumento (pico), seguida por uma fase de platô. O nível sérico médio de leuprorrelina no platô de 4 a 48 semanas foi de aproximadamente 0,37 ng/mL, com um intervalo de 0,18 a 0,63 ng/mL. Não houve acúmulo de leuprorrelina após a segunda dose (22).

2.4.2. Distribuição

O volume de distribuição médio em estado de equilíbrio da leuprorrelina após a administração intravenosa em bolus em voluntários saudáveis do sexo masculino foi de 27 L. A ligação *in vitro* às proteínas plasmáticas variou de 43% a 49%. A distribuição da leuprorrelina após a administração de Eligard® 45 mg, no tratamento da PPC não foi avaliada em crianças (22).

2.4.3. Metabolismo

Em voluntários saudáveis do sexo masculino, 1 mg de leuprorrelina (em bolus) administrado por via intravenosa resultou na depuração sistêmica média de 8,34 L/h, com meia-vida de eliminação terminal de aproximadamente 3 horas, com base em um modelo de dois compartimentos. O estudo de metabolismo do fármaco não foi realizado com Eligard®. Após a administração com diferentes formulações à base de acetato de leuprorrelina, o principal metabólito do acetato de leuprorrelina é um metabólito pentapeptídeo (M-1) (22).

2.4.4. Excreção

Não foi realizado estudo de excreção do medicamento Eligard® (22).

2.4.5. Modo de administração

Eligard® deve ser administrado por via SC em áreas com quantidades adequadas de tecido subcutâneo (por exemplo o abdômen) e que não tenham pigmentação excessiva, nódulos, lesões e pelos, onde forma um depósito sólido de liberação do medicamento. O conteúdo da seringa é de dose única. Assim como os demais medicamentos com administração SC, o local de injeção deverá ser alterado periodicamente (22).

Eligard® possui 2 blisters: um identificado como diluente contendo a seringa A estéril preenchida com o diluente (sistema polimérico) Atrigel®, um êmbolo branco longo reposicionável e sachê dessecante; o outro identificado como Eligard® contendo a seringa B estéril preenchida com pó liófilo de acetato de leuprorrelina, agulha estéril descartável para aplicação e sachê dessecante (22).

Eligard® é preenchido e fornecido em duas seringas estéreis separadas, cujo conteúdo deve ser misturado imediatamente antes da administração. As duas seringas são combinadas e o produto de dose única é misturado até a homogeneização (22).

Importante: Deixar o produto atingir a temperatura ambiente antes de utilizar. Após a reconstituição, o produto deverá ser administrado no período de 30 minutos. Depois deste período, a suspensão injetável não utilizada deverá ser descartada (22).

Seguir as instruções fornecidas para garantir a preparação adequada Eligard® antes da administração:

1. Em um local limpo, abrir todas as embalagens e retirar seu conteúdo. Descartar o sachê dessecante.
2. Retirar o êmbolo curto de extremidade azul da Seringa B e descartar. Introduzir suavemente o êmbolo branco longo reposicionável no batoque primário da Seringa B, girando-o no local.
3. Desrosquear a tampa transparente da Seringa A. Remover a tampa cinza de borracha da Seringa B.
4. Conectar as duas seringas, girando-as até que estejam firmemente conectadas.
5. Misturar totalmente o produto, empurrando o conteúdo das seringas para frente e para trás entre as seringas (durante aproximadamente 45 segundos) para obter uma suspensão uniforme. Depois de misturada de modo uniforme, a suspensão apresentará uma coloração de amarela clara a amarela. Observação: O produto deverá ser misturado conforme descrito; a agitação não fornecerá a mistura adequada do produto.
6. Segure as seringas em posição vertical, com a Seringa B para baixo. As seringas deverão permanecer acopladas firmemente. Retirar todo o conteúdo do produto misturado para a Seringa B (seringa curta e larga) pressionando o êmbolo da Seringa A e soltando levemente o êmbolo da Seringa B. Continuar pressionando para baixo o êmbolo da Seringa A no momento que for desconectada. Observação: é aceitável que pequenas bolhas de ar permaneçam na formulação (22).

3. REVISÃO SISTEMÁTICA

A presente revisão sistemática segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde, os quais dispõem sobre as boas práticas para condução de revisão sistemática e apresentação dos resultados (23, 24).

3.1 Métodos

Esta revisão sistemática foi desenvolvida de acordo com as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, *The Cochrane Collaboration* 2019 (25), *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (26) e diretriz do Ministério da Saúde (23).

3.1.1 Pergunta científica

A revisão sistemática foi conduzida com base na pergunta científica "**Os diferentes regimes de leuprorrelina apresentam equivalência em relação à eficácia e segurança no tratamento de pacientes com puberdade precoce central, com ênfase no regime de 45 mg subcutâneo a cada 6 meses?**" e acrônimo PICOS apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Definição do acrônimo PICOS.

P	População	Pacientes diagnosticados com puberdade precoce central (PPC). Leuprorrelina (em qualquer dose, frequência e via de administração)
I	Intervenção	Obs.: destaque é dado para a dose de 45 mg SC a cada 6 meses, intervenção objeto deste dossiê.
C	Comparação	Leuprorrelina (em qualquer dose, frequência e via de administração) ou sem comparador.
O	Desfechos (outcomes)	Eficácia: <ul style="list-style-type: none">• Desfecho primário:<ul style="list-style-type: none">• Valor do hormônio luteinizante (LH) < 4 UI/L.• Desfechos secundários:<ul style="list-style-type: none">• Regressão dos caracteres sexuais secundários (estágios de Tanner),• Diminuição da velocidade de crescimento,• Regressão dos níveis de gonadotrofinas para valores pré-puberais,• Não progressão da idade óssea,• Satisfação com o tratamento,• Qualidade de vida. Segurança: eventos adversos.
S	Desenho de estudo (study design)	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos, ensaios clínicos primários.

3.1.2 Busca sistemática

A busca sistemática foi realizada em agosto de 2020 nas bases de dados eletrônicas PubMed/Medline e Scopus. Além disso, foi realizada busca manual nas referências bibliográficas dos estudos incluídos. Os estudos que não atenderam as especificações do acrônimo PICOS não foram incluídos. Quanto ao idioma, foram considerados estudos em inglês, português e espanhol. Não houve restrição em relação à data.

3.1.3 Estratégias de busca

Os termos de pesquisa incluíram termos MeSH e outros relacionados ao medicamento e à indicação terapêutica, como “leuprolide”, “leuprorelin”, “puberty, precocious”, “precocious pubert*”, “early pubert*”, entre outros.

As estratégias de busca completas encontram-se no Apêndice I.

3.1.4 Extração de dados e avaliação das evidências

Os dados foram extraídos e organizados em planilhas no Microsoft Office Excel® (.xls) por um único revisor. Como validação, os dados extraídos foram verificados independentemente por um segundo revisor.

A avaliação do risco de viés foi conduzida pelas ferramentas ROBINS-I (27) no caso de estudos não comparativos e RoB 2 (28) no caso de estudos comparativos, ambas endossadas pela Colaboração Cochrane.

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita com base no sistema GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (29). De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde, qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança relacionado à determinada estimativa de efeito, de modo que uma evidência com alta qualidade indica que é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito, enquanto uma evidência com qualidade muito baixa indica que futuros estudos com desenhos mais apropriados poderão confirmar ou não os efeitos previamente observados.

3.2 Resultados da revisão sistemática

Através da revisão sistemática, 385 estudos foram inicialmente localizados nas bases de dados, dos quais 121 eram duplicatas, restando 264 estudos para leitura de títulos e resumos. A leitura na íntegra foi realizada em 40 estudos, dos quais 10 foram considerados elegíveis para a extração de dados. Nenhum estudo foi considerado apropriado para inclusão a partir da busca manual. O fluxograma com o processo de seleção de estudos é apresentado no Apêndice II e os motivos de exclusão dos registros durante a fase de leitura na íntegra podem ser encontrados no Apêndice III.

A tabela a seguir mostra as características dos 10 estudos incluídos, assim como o número de pacientes, as doses e vias de administração da leuprorrelina avaliados nos ensaios clínicos. Cinco estudos foram comparativos, dos quais quatro avaliaram doses distintas de leuprorrelina (12, 30-32) e um avaliou duas marcas distintas de da dose de 3,75 mg (33). Os outros estudos foram de braço único.

Os estudos avaliaram 8 posologias distintas de leuprorrelina:

1. 3,75 mg com aplicação via SC a cada 4 semanas (3 estudos);
2. 7,5 mg com aplicação a cada 4 semanas (3 estudos);
3. 11,25 mg com aplicação via intramuscular (IM) a cada 4 semanas (1 estudo)
4. 11,25 mg com aplicação via IM ou SC a cada 3 meses (5 estudos);
5. 15 mg com aplicação via IM a cada 4 semanas (1 estudo);
6. 22,5 mg com aplicação a cada 3 meses (2 estudos);
7. 30 mg com aplicação via IM a cada 3 meses (2 estudos);
8. 45 mg com aplicação via SC a cada 6 meses (1 estudo).

Tabela 3. Características gerais dos estudos incluídos.

Autor, ano	Local do estudo	Desenho do estudo	População	n	Idade média (anos)	Posologia	VA
Carel, 1995 (34)	NR	EC	Geral	49	-	3,75 mg / 4 semanas	SC
			Meninas	40	7,5 ± 1,8 (intervalo: 2 a 10)		
			Meninos	9	8,3 ± 2,6 (intervalo: 2 a 10)		
Kim, 2013 (35)	Coreia do Sul	EC multicêntrico, aberto	Geral	63	8,3 ± 0,7	3,75 mg / 4 semanas	SC
Li, 2015 (33)	China	EC multicêntrico, randomizado, paralelo e controlado	Geral	240	NR	3,75 mg / 4 semanas	SC
			Teste	160	6,42 ± 1,01		
			Controle	80	6,47 ± 0,75		
Neely, 2010 (36)	Estados Unidos da América	EC multicêntrico, aberto	Geral	55	NR	7,5 a 15 mg (7,5; 11,25 ou 15 mg) / 4 semanas	IM
			Meninas	49	7,3 ± 1,9 (intervalo: 1,2 a 9,4)		
			Meninos	6	7,9 ± 2,0 intervalo: 4,1 a 9,5)		
Mericq, 2009 (30)	Chile	EC randomizado, aberto	-	14	8,5 ± 1 (intervalo: 6,75 a 10,2)	7,5 mg / 4 semanas ou 11,25 ou 22,5 mg / 3 meses	NR
			-	5	7,5 ± 0,2	7,5 mg / 4 semanas	
			-	4	8,9 ± 0,4	11,25 mg / 3 meses	
			-	5	9,2 ± 0,3	22,5 mg / 3 meses	
Fuld, 2011 (31)	Estados Unidos da América	EC randomizado	-	54	8,1 ± 1,9	7,5 mg / 4 semanas ou 11,25 ou 22,5 mg / 3 meses	IM
			-	21	8,3 ± 2,2	7,5 mg / 4 semanas	
			-	22	8,1 ± 1,4	11,25 mg / 3 meses	
			-	16	7,8 ± 2,2	22,5 mg / 3 meses	
Carel, 2002 (37)	NR	EC aberto	Geral	44	-	11,25 mg / 3 meses	SC
			Meninas	40	8,2 ± 0,7 (intervalo: 5,4 a 9,0)	11,25 mg / 3 meses	
			Meninos	4	10,8 ± 0,3 (intervalo: 10,3 a 11,0)	11,25 mg / 3 meses	
Lee, 2012 (12)	Estados Unidos da América e Porto Rico	EC multicêntrico de fase 3, aberto, randomizado	Geral	84	NR	11,25 ou 30 mg / 3 meses	IM
			-	42	7,7 ± 1,7 (intervalo: 2 a 10)	11,25 mg / 3 meses	
			-	42	7,9 ± 1,8 (intervalo: 1 a 11)	30 mg / 3 meses	
Lee, 2014 (32)	20 centros endócrinos pediátricos	EC multicêntrico de fase 3, aberto, randomizado	Geral	72	8,5 ± 1,6 (intervalo: 2 a 11)	11,25 ou 30 mg / 3 meses	IM
			-	34	8,45 ± 1,5	11,25 mg / 3 meses	
			-	38	8,5 ± 1,7	30 mg / 3 meses	
Klein, 2020 (38)	6 países	EC multicêntrico de fase 3, aberto, de braço único	Geral	62	7,5 ± 0,1	45 mg / 24 semanas	SC
			Meninas	60	7,4 ± 0,1		
			Meninos	2	9		

VA: via de administração, NR: não reportado, EC: ensaio clínico, SC: subcutâneo, IM: intramuscular.

Três ensaios clínicos (EC) utilizaram a dose de **3,75 mg de leuprorrelina a cada 4 semanas por via SC**: Carel et al (1995) (34), Kim et al (2013) (35) e Li et al (2015) (33). No total, os estudos acompanharam 352 pacientes, dos quais 96,3% eram meninas.

- Carel e colaboradores (1995):

Ensaio clínico desenvolvido com 49 pacientes (40 meninas e 9 meninos) que objetivou avaliar a posologia de 3,75 mg de leuprorrelina SC a cada 28 dias para promoção da supressão pituitária e gonadal no tratamento de puberdade precoce central (34).

O tratamento foi considerado eficaz quando os pacientes atingiram valores de LH < 3 UI/L, valor alcançado por 98% (41/42) dos pacientes acompanhados após 12 meses de tratamento e por todos os pacientes após 24 meses de acompanhamento (24/24) (34).

A tolerância ao tratamento, de forma geral, foi boa, e apenas dois eventos adversos foram perceptíveis de forma consistente: dor de cabeça em seis pacientes e ondas de calor em cinco. Duas meninas tiveram reação local no sítio da aplicação, caracterizadas por eritema e dor (34).

Os autores concluíram que a dosagem de 3,75 mg subcutânea a cada 28 dias em crianças com menos de 20 kg é adequada na maioria dos casos (34).

- Kim e colaboradores (2013):

Ensaio clínico multicêntrico aberto, desenvolvido em 7 hospitais coreanos, avaliou 63 meninas diagnosticadas com puberdade precoce central, das quais 54 foram acompanhadas até a semana 24 (6 meses). O estudo avaliou a dose de 3,75 mg de leuprorrelina a cada 4 semanas com ajuste da dose correlacionado com o peso das pacientes (1/3 de dose para pacientes com peso ≥ 14 kg e < 20 kg; 2/3 de dose para pacientes com peso ≥ 20 kg e < 30 kg e dose integral para pacientes ≥ 30 kg) (35).

O primeiro indício de sucesso do tratamento ocorreu com 6 meses de tratamento, com sucesso da supressão hormonal de LH, com valores inferiores a 3 UI/L, obtidos por 96,3% das pacientes (52/54). Outro indício utilizado para avaliar a eficácia foi alteração na razão idade óssea/idade cronológica, a qual passou de $1,27 \pm 0,01$ anos no início do tratamento para $1,24 \pm 0,01$ anos após 6 meses de tratamento ($p < 0,0001$) (35).

A reação adversa mais comum foi dor, inchaço e eritema no local da aplicação. Não houve efeitos adversos graves que implicassem a necessidade de interrupção do estudo em nenhum paciente (35).

Os autores concluíram que a posologia proposta foi segura e eficaz na supressão dos níveis séricos hormonais para tratamento de puberdade precoce central (35).

- Li et al (2015):

Os autores conduziram um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, paralelo e controlado em 6 centros médicos, entre abril de 2012 e janeiro de 2014, com 236 meninas com diagnóstico de PPC, as quais foram divididas em dois grupos: o grupo teste com 157 pacientes recebeu uma formulação contendo microesferas de acetato de leuprorrelina para injeção, produzidas por *Shanghai Livzon Pharmacy Co. Ltd.* (nome comercial: Beiyi) e o grupo controle com 79 pacientes recebeu a formulação comercial Enantone, contendo leuprorrelina na concentração de 3,75 mg / frasco, produzido pela *Takeda Pharmaceutical*. O objetivo do estudo foi avaliar a formulação Beiyi como potencial tratamento para PPC (33).

Os critérios de avaliação para determinar a eficácia do tratamento foram a redução do LH para $<3,3$ UI/L após 6 meses de tratamento; tal valor foi alcançado por 96,8% dos pacientes do grupo teste (152/157) e por 96,2% do grupo controle (76/79). Outro desfecho utilizado para avaliar a eficácia foi alteração na razão idade óssea/idade cronológica, a qual variou de $2,19 \pm 1,07$ anos no início do tratamento para $1,72 \pm 1,03$ anos após 6 meses de tratamento, no grupo controle ($p > 0,05$); e de $2,18 \pm 1,00$ para $1,73 \pm 0,99$ anos, no grupo teste ($p > 0,05$) (33).

Dois eventos adversos foram observados nos dois grupos. No grupo teste, 8 pacientes desenvolveram dor e edema no local da injeção e 5 pacientes apresentaram sangramento vaginal após a primeira dose; e no grupo controle, 5 pacientes desenvolveram dor e inchaço no local da aplicação e 2 pacientes apresentaram sangramento vaginal após a primeira dose. O inchaço local regrediu espontaneamente sem qualquer tratamento terapêutico nas crianças de ambos os grupos e o sangramento vaginal não apareceu mais durante o do tratamento (33).

Os autores concluíram que as duas marcas de leuprorrelina, na dose de 3,75 mg / 4 semanas, são eficazes e seguras para o tratamento de meninas com PPC (33).

Um estudo avaliou o uso da **leuprorrelina** para o tratamento de PPC sem discriminar os resultados alcançados com as doses **(7,5; 11,25 ou 15,0 mg / 4 semanas por via IM)** utilizadas pelos pacientes (36):

- Neely et al (2010):

O EC avaliou o uso do depósito de acetato de leuprorrelina no tratamento de PPC. Os pacientes iniciaram o tratamento com uma dose de pelo menos 300 µg / kg (7,5; 11,25 ou 15,0 mg) administrada por via intramuscular a cada 28 dias, com ajustes incrementais de 3,75 mg em cada visita clínica conforme avaliação da equipe. A terapia foi descontinuada em uma idade apropriada para o reinício da puberdade a critério do investigador (36).

Os autores não relataram os desfechos por dose, e sim resposta de maneira geral ao uso de leuprorrelina, reportando regressão dos caracteres sexuais secundários (estágios de Tanner) em 81,8% das meninas (40/49) e em 83,3% dos meninos (5/6). Durante o período de tratamento acompanhado pelo estudo, leuprorrelina controlou os sinais clínicos da puberdade e suprimiu os hormônios aos níveis pré-púberes, porém os autores não reportaram a porcentagem de pacientes que atingiram esses níveis de supressão hormonal (36).

Dos 55 pacientes incluídos, 34 (62%) apresentaram algum evento adverso durante o tratamento, sendo o mais comum a labilidade emocional (18%), seguido de dor no local da injeção (15%), dor de cabeça (11%), acne (9%), dor (7%), vasodilatação (7%), crescimento retardado (7%), vaginite (7%), reação no local de injeção (5%), distúrbio menstrual (5%), ganho de peso (5%) (36).

Os autores reportaram que o tratamento com depósito de 1 mês de acetato de leuprorrelina (em todas as doses avaliadas) suprimiu efetivamente as gonadotrofinas durante a terapia em todos os indivíduos acompanhados (36).

Dois EC randomizados avaliaram três diferentes doses **7,5 mg / 4 semanas; 11,25 mg / 3 meses e 22,5 mg / 3 meses**; um desenvolvido no Chile (2009) (30) e um nos Estados Unidos da América (EUA) (2011) (31):

- Mericq et al (2009):

Ensaio clínico randomizado, aberto, realizado com 14 meninas separadas em 3 grupos com diferentes doses de leuprorrelina: grupo 1: 7,5 mg/mês; grupo 2: 11,25 mg/3 meses e grupo 3: 22,5 mg/3 meses. O artigo não reporta a via de administração do medicamento. O objetivo do estudo foi comparar a eficácia dessas três posologias na supressão pituitária e gonadal no tratamento de puberdade precoce central (30).

O tratamento foi considerado eficaz quando as pacientes atingiram valores de LH < 4 UI/L, valor alcançado por 100% (5/5) das pacientes acompanhadas no terceiro grupo após 3 meses de tratamento; 80% (4/5), 75% (3/4) e 100% (5/5) das pacientes nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente, após 6 meses de tratamento; 100% (5/5), 75% (3/4) e 100% (5/5) das pacientes após 9 meses de tratamento e por todas as pacientes (14/14) após 12 meses de acompanhamento (30).

Não houve relatos de eventos adversos graves. Foi observada tolerância local no sítio de aplicação nas visitas das pacientes, sendo que apenas uma paciente relatou dor moderada no local de aplicação. Eritema, inchaço, rubor e elevação de temperatura não foram observados nos locais de aplicação de nenhuma paciente (30).

Os autores afirmaram que a periodicidade de 3 meses para a terapêutica é uma alternativa satisfatória para o tratamento de crianças com puberdade precoce central. Além disso, a supressão do hormônio luteinizante ocorre antes com a dosagem de 22,5 mg do que 11,5 mg no período de 3 meses, dessa forma, o ajuste individual da dose é recomendado. Os autores reforçam a necessidade de mais investigação em pacientes com mais de 30 kg, com maior período de acompanhamento e análise de crescimento (30).

- Fuld et al (2011):

Ensaio clínico randomizado desenvolvido com 54 pacientes (49 meninas e 5 meninos) que objetivou avaliar a posologia de 7,5 mg de leuprorrelina /mês, 11,25 mg/3 meses e 22,5 mg/3 meses, administração via IM, para o tratamento de puberdade precoce central (31).

O tratamento foi considerado eficaz quando os pacientes atingiram valores de LH < 4 UI/L. No primeiro ano do estudo, os grupos 1, 2 e 3 obtiveram sucesso de 95,0% (17/18), 66,6% (14/21) e 93,0% (12/13), respectivamente. No segundo ano de estudo, os valores subiram para 100% (18/18), 85,7% (18/21) e 100% (13/13). Na publicação do EC os autores não reportaram eventos adversos (31).

Os autores concluíram que a administração trimestral de acetato de leuprorrelina apresentou-se igualmente eficaz e segura comparativamente à forma mensal. Todas as formulações estudadas promoveram redução significativa e consistente desde a primeira dosagem até o final do período de acompanhamento de 2 anos. O avanço na idade óssea e a taxa de crescimento apresentaram redução estatisticamente significativa, quando comparados com o tratamento padrão empregado (31).

Um EC avaliou o uso da **leuprorrelina no dose de 11,25 mg, com aplicação SC a cada 3 meses:**

- Carel et al (2002):

Ensaio clínico aberto realizado com 44 pacientes (40 meninas e 4 meninos) com o objetivo de avaliar a posologia de 11,25 mg de leuprorrelina SC com aplicação a cada 3 meses para promoção da supressão pituitária e gonadal no tratamento de puberdade precoce central (37).

O tratamento foi considerado eficaz quando os pacientes atingiram valores de LH < 3 UI/L, valor alcançado por 93% (40/43) em 3 meses e 98% (41/42) em 6 meses de tratamento. A tolerância ao tratamento, de forma geral, foi boa, poucos eventos adversos foram observados: dor de cabeça em 36% (16/44), dor abdominal em 23% (10/44), dor no local de aplicação em 6,8% (3/44), náusea em 4% (2/44) e vômito em 9% (4/44) e ondas de calor em 7% (3/44) (37).

Os autores concluíram que a dosagem de 11,25 mg de leuprorrelina subcutânea a cada 3 meses promoveu supressão pituitária e gonadal em 95% das crianças acompanhadas durante os 6 meses de tratamento. Os autores destacam ainda que a redução de 12 aplicações para 4 em um intervalo de um ano é um ganho na aceitação e tolerância dos pacientes, favorecendo o tratamento (37).

Dois EC desenvolvidos pelo mesmo grupo de pesquisadores Lee e colaboradores, publicados em 2012 e 2014, avaliaram as doses de **11,25 mg a cada 3 meses e 30 mg a cada 3 meses, ambas administradas por via IM:**

- Lee et al (2012):

O grupo conduziu um ensaio clínico multicêntrico de fase 3, aberto, randomizado, em 22 centros médicos dos EUA, incluindo Porto Rico, entre 2008-2010, avaliando 84 pacientes (76 meninas e 8 meninos). Os pacientes foram divididos em dois grupos com 42 participantes, os quais foram subdivididos em pacientes com tratamento prévio e sem tratamento prévio para PPC. O primeiro grupo foi tratado com a posologia de 11,25 mg e o segundo grupo recebeu a concentração de 30 mg de leuprorrelina, ambas com administração via IM a cada 3 meses (12).

Dosagens séricas do LH inferiores a 4 UI/L foram consideradas como representativas do sucesso no tratamento, o primeiro grupo apresentou 78,4% de êxito e o segundo grupo 95,2%, no intervalo compreendido entre 2 e 6 meses de tratamento. As taxas de crescimento, progressão da puberdade, avanço na idade óssea e efeitos adversos foram similares nos dois grupos (12).

No grupo com posologia de 30 mg, duas pacientes, sem tratamento prévio, não apresentaram supressão desejável em 2 meses, entretanto após esse período todos os pacientes apresentaram supressão desejável. Foram identificadas nove falhas de tratamento no grupo de 11,25 mg (5 de pacientes sem tratamento prévio e 4 do grupo com tratamento prévio). Os resultados de LH inferior a 4 UI/L aos 6 meses de tratamento demonstraram que ambas as concentrações promoveram supressão hormonal desejável e supressão dos sinais de puberdade na grande maioria dos pacientes, sendo essa posologia e frequência favoráveis ao conforto e adesão do paciente (12).

- Lee et al (2014):

O grupo conduziu um ensaio clínico multicêntrico de fase 3, aberto e randomizado, em 20 centros endócrinos pediátricos, incluindo 72 pacientes (65 meninas e 7 meninos), com o objetivo de avaliar a supressão hormonal promovida pela administração intramuscular de leuprorrelina a cada 3 meses, nas concentrações de 11,25 mg e 30 mg (32).

Os 72 pacientes foram divididos em dois grupos, o primeiro grupo, com 34 pacientes, foi tratado com a concentração de 11,25 mg/3 meses e o segundo grupo, com 38 pacientes, recebeu a dosagem de 30 mg/3 meses (32).

A redução na concentração sérica de LH para valores inferiores a 4UI/L foi obtida em 85,3% dos pacientes do grupo 1 (29/34) e em 94,7% dos pacientes do grupo 2 (36/38). Todos os 7 pacientes que não apresentaram níveis séricos desejáveis de LH atingiram, contudo, níveis de hormônios sexuais desejáveis para a idade com supressão dos sinais clínicos da puberdade compatíveis com a idade (32).

O perfil de segurança apresentado pelos pacientes do estudo foi compatível com os resultados apresentados no estudo pivotal (duração de 6 meses) (12), sendo que a reação adversa mais comum foi dor no local da injeção (26,4%), não ocorrendo nenhum evento adverso grave que necessitasse descontinuação do tratamento (32).

Os autores concluíram que as concentrações avaliadas obtiveram êxito no tratamento, aliado a um perfil de segurança aceitável na supressão dos níveis hormonais no decorrer dos 36 meses ou até o momento correto para a puberdade (32).

Um EC, desenvolvido de 2015 a 2018, avaliou a dose de **45 mg de leuprorrelina com aplicação a cada 24 semanas (6 meses)** (38):

- Klein et al (2020):

Os autores conduziram um ensaio clínico multicêntrico de fase 3, aberto, de braço único, envolvendo 25 centros médicos em 6 países. O objetivo do estudo foi avaliar leuprorrelina na dose de 45 mg por via subcutânea a cada 24 semanas como tratamento de PPC, visando à redução dos hormônios sexuais para níveis de pré-puberdade. O estudo incluiu 62 pacientes (60 meninas e 2 meninos) (38).

O desfecho primário de eficácia foi a supressão do hormônio luteinizante (LH) para níveis < 4 UI/L nas semanas 12, 24, 36 e 48. Nesses tempos de acompanhamento, foi obtida supressão desejável em 85% (51/60), 87% (54/62), 85% (50/59) e 86% (50/58), respectivamente (38).

Outros fatores avaliados nesses intervalos foram os hormônios estradiol e testosterona. Níveis de estradiol com valores inferiores a 20 pg/mL foram observados em 98% (56/57), 97% (58/60), 98% (56/57) e 98% (55/56) das meninas nas semanas 12, 24, 36 e 48, respectivamente. Valores de testosterona inferiores a 28,4 ng/dL foram observados em 2 de 2 dos meninos nas semanas 12, 24, 36 e em 1 de 2 meninos na semana 48 (38).

Observou-se também uma redução da taxa de crescimento em 57,4% (35/61) dos pacientes na semana 24 de tratamento e em 52,5% (31/59) dos pacientes na semana 48 de tratamento (38).

Em relação ao estadiamento de Tanner, ao final do acompanhamento, 26 meninas apresentaram regressão (46%) e 29 apresentaram estabilização (51%). Os dois meninos apresentaram regressão ao final do acompanhamento (38).

A principal reação adversa foi dor no local da aplicação (31%), classificada como leve (grau I), seguida por nasofaringite (22%), pirexia (17%), dor de cabeça (16%) e tosse (13%). Todos os eventos adversos foram leves e não levaram à descontinuação do tratamento (38).

Os autores concluíram que a posologia proposta regrediu/estabilizou a PPC, reduzindo a velocidade da taxa de crescimento, a taxa no avanço da maturação óssea através de um perfil satisfatório de segurança (38). **É importante destacar que essa é a posologia com maior intervalo de administração (6 meses), o que pode conferir um conforto posológico às crianças, que são submetidas a um menor número de injeções.**

3.2.1 Desfecho primário de eficácia

O PCDT da Puberdade Precoce Central recomenda a monitorização da dosagem de LH após o uso de agonistas de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina), o qual deve ser mantido em valores inferiores a 4 mUI/mL (15). Este foi considerado o desfecho primário da presente revisão sistemática, e foi possível a condução de meta-análises de braço único para estimar o controle hormonal alcançado com diferentes posologias de leuprorrelina. Devido à escassez de estudos comparativos, não foi possível a condução de meta-análises em pares. Além disso, também não foi possível a realização de meta-análises para outros desfechos.

A seguir são mostradas as meta-análises realizadas como o software R e pacote 'meta', utilizando-se modelo de efeitos aleatórios (modelo linear generalizado misto). Foi possível a elaboração de meta-análises de proporção (percentual de pacientes que alcançaram níveis de LH inferiores a 4 mUI/mL) para as seguintes posologias e tempos de tratamento: 3,75 mg / 4 semanas após 6 meses de tratamento, 7,5 mg / 4 semanas após 12 meses de tratamento, 11,25 mg / 3 meses após 6, 12 e 24 meses de tratamento, 22,5 mg / 3 meses após 12 meses de tratamento e 30 mg / 3 meses após 6 meses de tratamento. A medida de dispersão correspondente é apresentada como intervalo de confiança de 95%.

Para avaliar a heterogeneidade entre os estudos, teste de X^2 (qui-quadrado) considerando a hipótese nula de que todos os estudos apresentam a mesma estimativa de efeito foi conduzido. Valores de $p < 0,05$ indicam que a hipótese nula foi rejeitada e que há heterogeneidade entre os estudos. Para se avaliar a proporção (magnitude) da heterogeneidade, a estatística de I^2 foi utilizada. Quando I^2 foi superior a 50%, a heterogeneidade foi considerada alta e análises de sensibilidade foram realizadas para explorar este resultado. Por último, uma tabela sintetizando as estimativas de efeito oriundas das meta-análises para as posologias e períodos de tratamento é apresentada.

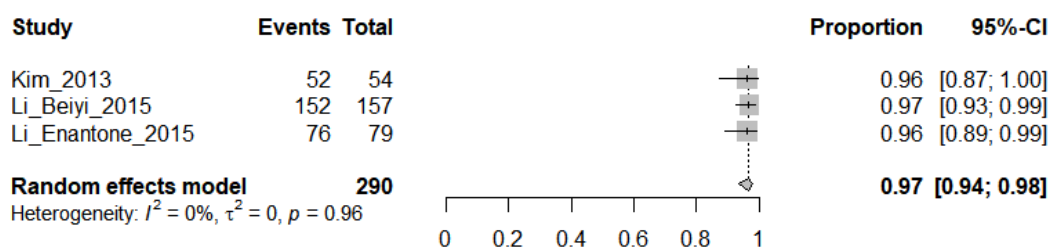


Figura 2. Percentual de pacientes que alcançaram níveis de LH inferiores a 4 mUI/mL na posologia de 3,75 mg a cada 4 semanas, por via subcutânea, após 6 meses de tratamento.

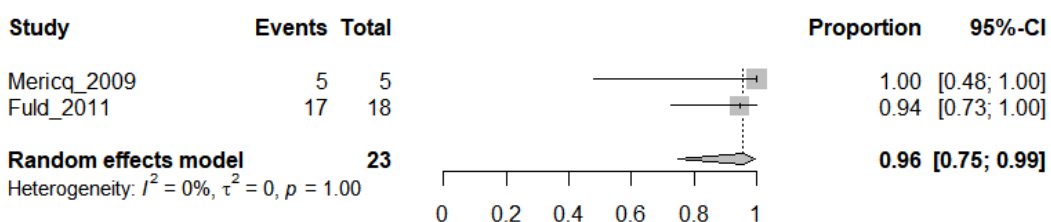


Figura 3. Percentual de pacientes que alcançaram níveis de LH inferiores a 4 mUI/mL na posologia de 7,5 mg a cada 4 semanas, após 12 meses de tratamento.

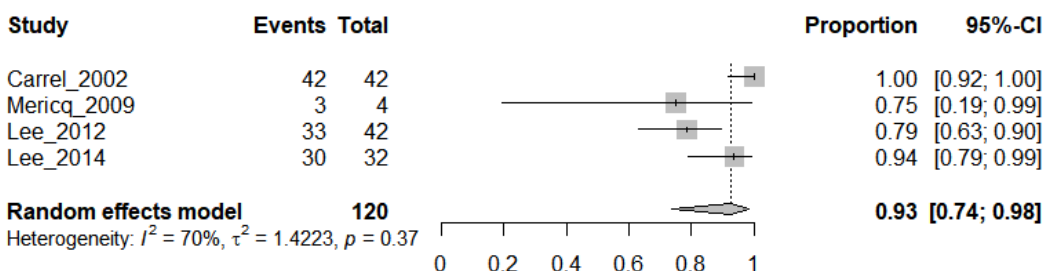


Figura 4. Percentual de pacientes que alcançaram níveis de LH inferiores a 4 mUI/mL na posologia de 11,25 mg a cada 3 meses, após 6 meses de tratamento.

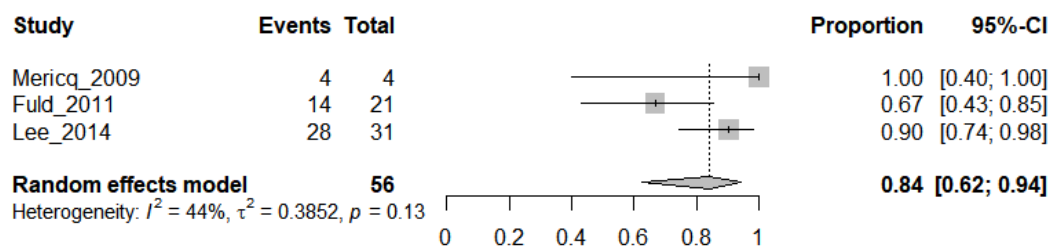


Figura 5. Percentual de pacientes que alcançaram níveis de LH inferiores a 4 mUI/mL na posologia de 11,25 mg a cada 3 meses, após 12 meses de tratamento.

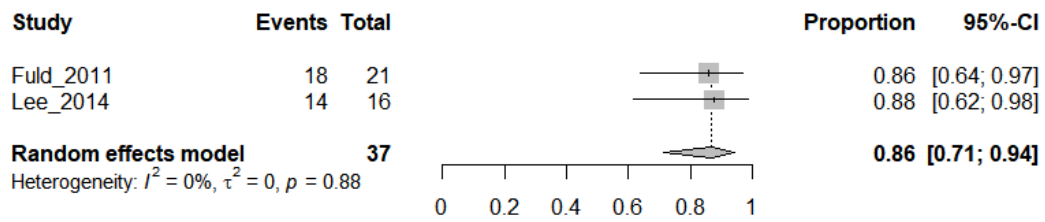


Figura 6. Percentual de pacientes que alcançaram níveis de LH inferiores a 4 mUI/mL na posologia de 11,25 mg a cada 3 meses, via intramuscular, após 24 meses de tratamento.

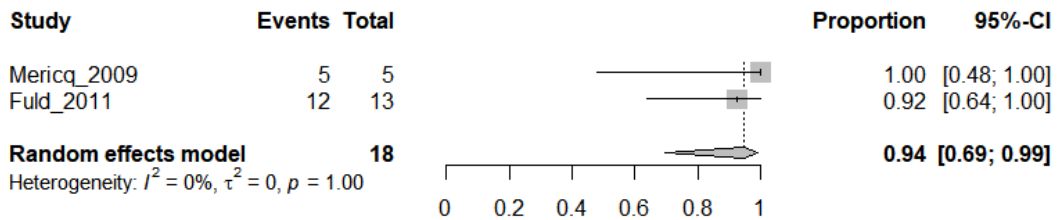


Figura 7. Percentual de pacientes que alcançaram níveis de LH inferiores a 4 mUI/mL na posologia de 22,5 mg a cada 3 meses, após 12 meses de tratamento.

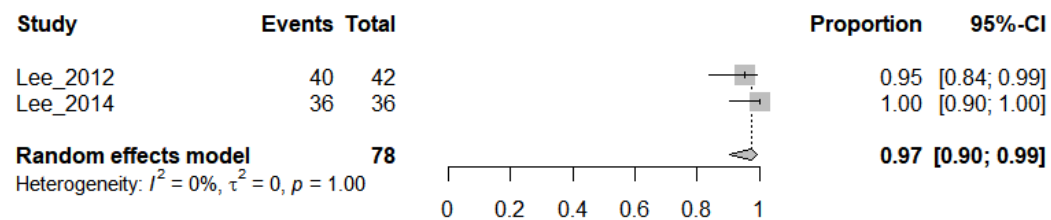


Figura 8. Percentual de pacientes que alcançaram níveis de LH inferiores a 4 mUI/mL na posologia de 30 mg a cada 3 meses, via intramuscular, após 6 meses de tratamento.

Tabela 4. Síntese das meta-análises sobre resposta clínica.

Dose de leuprorrelina	Tempo de tratamento	Porcentagem de pacientes com LH < 4 mUI/mL	I ²
3,75 mg / 4 semanas	6 meses	97% (94 – 98)	0%
7,5 mg / 4 semanas	12 meses	96% (75 – 99)	0%
11,25 mg / 3 meses	6 meses	93% (74 – 98) 85% (75 – 91) ^a	70% 21% ^a
	12 meses	84% (62 – 94)	44%
	24 meses	86% (71 – 94)	0%
22,5 mg / 3 meses	12 meses	94% (69 – 99)	0%
30 mg / 3 meses	6 meses	97% (90 – 99)	0%

^aexclusão hipotética do estudo de Carel et al (2002).

A estimativa de efeito é apresentada como proporção e intervalo de confiança de 95%.

O estudo de Carel et al (2002) contribuiu para a alta heterogeneidade observada na meta-análise da dose de 11,25 mg a cada 3 meses, após 6 meses de tratamento. Esse estudo possui o maior n amostral (n=42) e o maior percentual de efetividade terapêutica (100%) entre os estudos incluídos nessa análise. Esses dados podem justificar a discrepância desse estudo em relação aos outros. A sua retirada da análise reduziu a heterogeneidade.

Na tabela a seguir estão resumidos os percentuais de pacientes que alcançaram eficácia terapêutica, considerando os níveis séricos de LH inferiores a 4 mUI/mL para todas as posologias avaliadas pelos estudos científicos.

Tabela 5. Síntese dos dados de resposta clínica.

Dose de Leuprorrelina	Tempo de tratamento	N estudos (n participantes)	Porcentagem de pacientes com LH < 4 mUI/mL	I ²	Fonte
3,75 mg / 4 semanas	3 meses	1 (47)	85%	-	Carel, 1995 (34)
	6 meses	3 (290)	97% (94 – 98)*	0%	Meta-análise (Figura 2)
	12 meses	1 (42)	100%	-	Carel, 1995 (34)
	24 meses	1 (24)	100%	-	Carel, 1995 (34)
7,5 mg / 4 semanas	6 meses	1 (5)	80%	-	Mericq, 2009 (30)
	9 meses	1 (5)	100%	-	Mericq, 2009 (30)
	12 meses	2 (23)	96% (75 – 99)*	0%	Meta-análise (Figura 3)
	24 meses	1 (18)	100%	-	Fuld, 2011 (31)
11,25 mg / 3 meses	3 meses	1 (43)	93%	-	Carel, 2002 (37)
	6 meses	4 (130)	93% (74 – 98)* 85% (75 – 91)* ^a	70% 21% ^a	Meta-análise (Figura 4)
	9 meses	1 (4)	75%	-	Mericq, 2009 (30)
	12 meses	3 (56)	84% (62 – 94)*	44%	Meta-análise (Figura 5)
	24 meses	2 (37)	86% (71 – 94)*	0%	Meta-análise (Figura 6)
	36 meses	1 (9)	78%	-	Lee, 2014 (32)
22,5 mg / 3 meses	3 meses	1 (5)	100%	-	Mericq, 2009 (30)
	6 meses	1 (5)	100%	-	Mericq, 2009 (30)
	9 meses	1 (5)	100%	-	Mericq, 2009 (30)
	12 meses	2 (18)	94% (69 – 99)*	0%	Meta-análise (Figura 7)
	24 meses	1 (13)	100%	-	Fuld, 2011 (31)
30 mg / 3 meses	6 meses	2 (78)	97% (90 – 99)*	0%	Meta-análise (Figura 8)
	12 meses	1 (32)	97%	-	Lee, 2014 (32)
	24 meses	1 (18)	100%	-	Lee, 2014 (32)
	36 meses	1 (11)	100%	-	Lee, 2014 (32)
45 mg / 6 meses	3 meses	1 (60)	85%	-	Klein, 2020 (38)
	6 meses	1 (62)	87%	-	Klein, 2020 (38)
	9 meses	1 (59)	85%	-	Klein, 2020 (38)
	12 meses	1 (58)	86%	-	Klein, 2020 (38)

* Intervalo de confiança de 95%.

^aexclusão hipotética do estudo de Carel et al (2002).

3.2.2 Avaliação da qualidade

A avaliação do risco de viés dos estudos de braço único foi classificada pela ferramenta ROBINS-I e dos estudos comparativos pela ferramenta ROB v2.0. As avaliações são apresentadas nas tabelas a seguir.

Tabela 6. Avaliação do risco de viés dos estudos não comparativos pela ferramenta ROBINS-I.

ESTUDOS (Primeiro autor, ano)	Fatores de confusão	Seleção dos participantes	Classificação das intervenções	Desvios da intervenção pretendida	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado	Risco global
Carel, 1995	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😊
Carel, 2002	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😊
Neely, 2010	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😊
Kim, 2013	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😊
Klein, 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😊

😊 = baixo risco; 😊 = risco moderado; 😞 = risco grave; ▲ = risco crítico.

O domínio “mensuração do desfecho” foi classificado como de risco moderado em todos os estudos, pois em nenhum deles a análise foi feita com o cegamento do analista.

Tabela 7. Avaliação do risco de viés dos estudos comparativos pela ferramenta ROB v2.0.

ESTUDOS (Primeiro autor, ano)	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado
Mericq, 2009	😊	😊	😊	😊	😊
Fuld, 2011	😊	😊	😊	😊	😊
Lee, 2012	😊	😊	😊	😊	😊
Lee, 2014	😊	😊	😊	😊	😊
Li, 2015	😊	😊	😊	😊	😊

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; ? = algumas preocupações.

Na tabela a seguir é mostrada na forma de recomendação a qualidade da evidência sobre eficácia e segurança clínica da utilização da leuprorrelina para o tratamento da PPC, graduada de acordo com o sistema GRADE.

Tabela 8. Recomendação e nível de evidência de acordo com o sistema GRADE – eficácia e segurança.

RECOMENDAÇÃO	NÍVEL DA EVIDÊNCIA	JUSTIFICATIVA
Os diferentes regimes de leuprorrelina, independente da dose, posologia e via de administração, possuem o mesmo perfil de eficácia clínica e segurança para tratamento de puberdade precoce central	MODERADO	Evidência indireta

MODERADO: Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.

O nível de evidência foi considerado moderado, visto que não há estudos com a comparação direta entre todos os regimes de leuprorrelina disponíveis.

3.2.3 Conclusões sobre eficácia e segurança

Um dos principais parâmetros utilizados para se avaliar o sucesso terapêutico no tratamento da PPC é o nível sérico de LH inferior a 4 mUI/mL (15). Em 12 meses (tempo de acompanhamento mais longo para a dose de 45 mg), o controle de LH foi alcançado por 86% dos pacientes que receberam leuprorrelina SC 45 mg. Nesse mesmo tempo, as outras doses mais baixas e com administração mais frequente apresentaram valores de eficácia semelhantes à dose de 45 mg: a) 96% (IC 95% 75–99%) para 7,5 mg mensal; b) 84% (IC 95% 62–94%) para 11,25 mg a cada 3 meses; e c) 94% (IC 95% 69–99%) para 22,5 mg a cada 3 meses. Também é possível observar que os intervalos de confiança das doses mais baixas englobam a estimativa de efeito (86%) da dose de 45 mg, o que significa que **não é possível sugerir diferença estatística entre os diferentes regimes**. Dessa forma, uma vez que não há estudo comparativo direto com a dose de 45 mg, **a evidência científica indica que a dose de 45 mg é eficaz e comparável com as outras doses de leuprorrelina. Ressalta-se que os regimes de leuprorrelina 3,75 mg IM mensal e 11,25 IM trimestral já constam em PCDT, e que não há ensaios clínicos comparando diretamente esses dois regimes.**

Apesar de não ter sido possível conduzir meta-análise para eventos adversos, os eventos reportados e gravidades foram semelhantes entre os diferentes regimes de leuprorrelina.

A **via de administração** também é um fator importante a ser considerado na **população pediátrica**, visto que a via subcutânea é preferida à via intramuscular, pois está associada a menor reação de dor no local da aplicação e menor probabilidade de lesão óssea ou nervosa e hematomas associados à administração IM (5). Ambas as opções de leuprorrelina constantes em PCDT atualmente são intramusculares.

Além disso, o regime de leuprorrelina 45 mg SC permite a aplicação a cada 6 meses, apresentando o **benefício adicional de menos injeções**, potencialmente evitando, assim, o desconforto para as crianças (o que também pode contribuir para uma maior adesão ao tratamento), reduzindo deslocamento do paciente e de seu responsável, bem como a possibilidade de alocação do profissional da saúde para outras demandas do serviço (12, 32, 38).

4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

4.1 Análise de custo-minimização

Essa análise tem por objetivo comparar economicamente o uso das doses de leuprorrelina previstas no PCDT de Puberdade Precoce Central – 3,75 mg mensal e 11,25 mg trimestral de leuprorrelina – à dose de 45 mg de leuprorrelina com aplicação semestral para o tratamento de puberdade precoce central (15).

Assumindo que as posologias avaliadas apresentam mesma eficácia e segurança (como concluído no tópico anterior), o benefício da adição da nova tecnologia reside no menor número de aplicações anuais do medicamento. Dessa forma, optou-se por realizar uma análise de custo-minimização, a qual foi feita pelo modelo de árvore de decisão.

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist* CHEERS *Task Force Report* (39).

Tabela 9. Características do modelo de análise de custo-minimização.

Título	Análise de custo-minimização do uso da dose de 45 mg de leuprorrelina com aplicação semestral, comparado ao uso das doses de 3,75 mg mensal e 11,25 mg trimestral para o tratamento de puberdade precoce central
Tipo de análise	Custo-minimização
População-alvo	Pacientes com puberdade precoce central (PPC)
Perspectiva de análise	Sistema Única de Saúde (SUS)
Comparadores	Leuprorrelina 45 mg com aplicação semestral, via subcutânea Leuprorrelina 11,25 mg com aplicação trimestral, via intramuscular Leuprorrelina 3,75 mg com aplicação mensal, via intramuscular
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica (duração do estudo menor que 1 ano)
Medidas de efetividade	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise probabilística multivariada Análise de cenários alternativos
Premissas	<ol style="list-style-type: none">1) Não foram considerados custos que incidem de forma igual em ambos os grupos, como consultas para acompanhamento.2) A população elegível para iniciar tratamento de PPC com leuprorrelina é composta por meninas com até 8 anos e meninos com até 9 anos.3) Para os pacientes sem resposta ao tratamento seguida de descontinuação considerou-se o custo do tratamento e do ajuste posológico para metade do horizonte temporal (6 meses). Essa correção ao meio do horizonte é adotada para se balancear os diferentes tempos em que as descontinuações podem ocorrer ao longo de 1 ano.4) O ajuste posológico para os pacientes sem resposta foi baseado no descrito nos EC incluídos na RS: para as doses de 3,75 mg/mês e 11,25 mg/ 3 meses dobrou-se a dose a cada período de acompanhamento (3 meses) e para a dose de 45 mg/semestral não houve ajuste, conforme reportado no estudo de Klein et al (2020) (38).

4.1.2 População

A população-alvo da análise consistiu em pacientes com puberdade precoce central elegíveis para o tratamento com leuprorrelina (a idade máxima para iniciar o tratamento para meninas é 8 anos e para meninos é 9 anos).

4.1.3 Intervenção e comparadores

A intervenção analisada foi o regime de 45 mg de leuprorrelina com aplicação semestral, via subcutânea.

Os comparadores foram as doses de leuprorrelina previstas no PCDT de Puberdade Precoce Central: 3,75 mg IM mensal e 11,25 mg IM trimestral (15).

4.1.4 Modelo escolhido

Foi desenvolvido um modelo analítico de árvore decisão para comparação dos diferentes regimes de leuprorrelina (3,75 mg IM; 11,25 mg IM e 45 mg SC) em 12 meses, o qual está apresentado esquematicamente na figura a seguir. Esse modelo foi considerado adequado por respeitar a história natural da doença ao longo de 12 meses de tratamento.

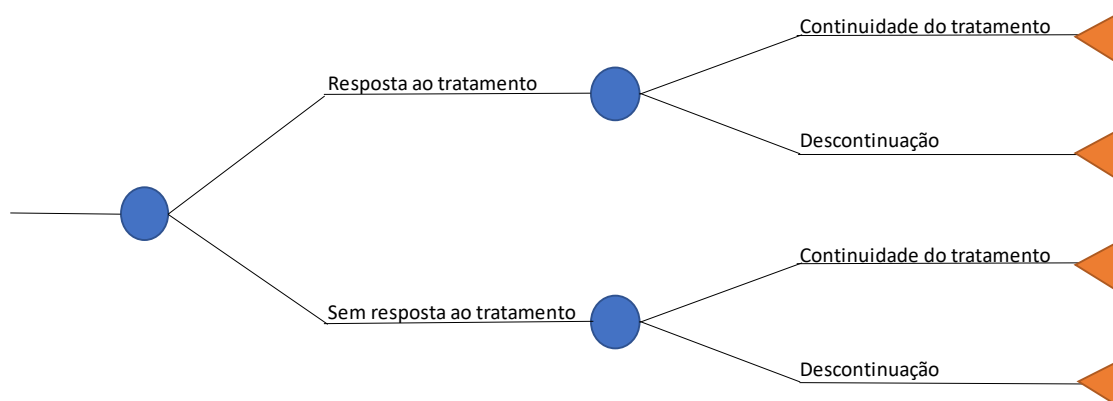


Figura 9. Modelo de árvore de decisão.

4.1.5 Parâmetros clínicos – análise base e análise de cenários

Os parâmetros utilizados no modelo de árvore de decisão foram a) resposta terapêutica ao tratamento de PPC com leuprorrelina, considerando o desfecho de LH inferior a 4 mUI/mL, e b) descontinuação do tratamento. Os valores dos parâmetros são iguais para todos os regimes de leuprorrelina, uma vez que se trata de uma análise de custo-minimização.

Os valores utilizados na análise caso base são apresentados a seguir (

Tabela 10). O valor utilizado para a resposta terapêutica foi extraído de uma meta-análise em que a resposta clínica foi avaliada após 12 meses de tratamento, incluindo todas as doses, como apresentado no Apêndice IV. O valor utilizado para a descontinuação do tratamento em pacientes sem resposta terapêutica foi extraído dos estudos incluídos na revisão sistemática que reportaram esse dado, como detalhado no Apêndice V (31, 38).

Tabela 10. Resposta terapêutica à leuprorrelina e descontinuação do tratamento de puberdade precoce central.

Parâmetro	Tempo	Probabilidade
Resposta terapêutica	12 meses	0,93
Descontinuação do tratamento – em pacientes sem resposta terapêutica	12 meses	0,09

Realizou-se também a análise de cenários alternativos, a fim de se avaliar a robustez dos resultados:

- Cenário 1: desconsiderou-se a descontinuação do tratamento (ou seja, todos os pacientes receberam leuprorrelina até o fim do horizonte temporal).
- Cenário 2: a fim de se explorar o que pode ser realizado na prática clínica, neste cenário, os pacientes que receberam leuprorrelina 45 mg e que não responderam ao tratamento tiveram seu regime modificado: metade dos pacientes passou a receber leuprorrelina 3,75 mg IM mensalmente e a outra metade passou a receber leuprorrelina 11,25 mg IM trimestralmente.

4.1.6 Perspectiva

A análise foi realizada sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

4.1.7 Custos

No presente modelo, foram considerados os custos dos medicamentos (3,75 mg IM; 11,25 mg IM e 45 mg SC), de acordo com os valores disponíveis no Banco de Preços em Saúde e da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (Tabela 11).

Tabela 11. Custo das doses de leuprorrelina.

Dose de leuprorrelina	Valor unitário	Fonte custo
45 mg SC	R\$ 1.250,00 (\pm 151,30)	SES-SP / Fabricante DP: BPS
11,25 mg IM	R\$ 1.201,41 (\pm 185,57)	BPS
3,75 mg IM	R\$ 339,51 (\pm 78,74)	BPS

DP: Desvio Padrão; BPS: Banco de Preços em Saúde.

4.1.8 Análise de sensibilidade probabilística multivariada

Análise de sensibilidade probabilística foi conduzida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros utilizando 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem. Foi utilizada distribuição beta para probabilidades (que variam de 0 a 1) e gama para custos (que variam de 0 a ∞). A variação dos custos foi obtida a partir do desvio padrão dos dados oriundos do BPS, os quais refletem a variação real observada para a compra governamental de leuprorrelina.

4.1.9 Premissas

É inerente a todo modelo econômico a necessidade de se assumir determinadas premissas. No presente modelo, a maioria das premissas torna o modelo conservador, no sentido de que, no mundo real, os benefícios observados seriam maiores do que aqueles apresentados.

1. Não foram considerados custos que incidem de forma igual em ambos os grupos, como consultas para acompanhamento;
2. A população elegível para início do tratamento de PPC com leuprorrelina é composta por meninas com até 8 anos e meninos com até 9 anos;
3. Para os pacientes sem resposta ao tratamento seguida de descontinuação: considerou-se o custo do tratamento e do ajuste posológico para metade do horizonte temporal (6 meses). Essa correção ao meio do horizonte é adotada para se balancear os diferentes tempos em que as descontinuações podem ocorrer ao longo de 1 ano;

4. O ajuste posológico para os pacientes sem resposta foi baseado no descrito nos EC incluídos na RS: para as doses de 3,75 mg/mês e 11,25 mg/ 3 meses dobrou-se a dose a cada período de acompanhamento (3 meses) e para a dose de 45 mg/semestral não houve ajuste, conforme reportado no estudo de Klein (2020) (38). Variações foram exploradas na análise de cenário.

4.1.10 Resultados da análise de custo-minimização

Resultados – caso base

O custo anual por paciente do tratamento com as leuprorrelina avaliadas (3,75 IM; 11,25 IM e 45 mg SC) estão apresentados na tabela a seguir.

Tabela 12. Custo do tratamento anual de puberdade precoce central com leuprorrelina.

Dose de leuprorrelina	Custo anual do tratamento por paciente de PPC
45 mg	R\$ 2.492
11,25 mg	R\$ 5.026
3,75 mg	R\$ 4.309

Resultados – análises de cenários alternativos

Considerando os cenários alternativos 1 e 2, observa-se que o potencial economia para o sistema de saúde se mantém, como apresentado nas tabelas a seguir. Dessa forma, a robustez dos resultados é garantida, mesmo quando diferentes premissas são adotadas.

Tabela 13. Custo do tratamento anual de puberdade precoce central com leuprorrelina, considerando o cenário alternativo 1.

Dose de leuprorrelina	Custo anual do tratamento anual de PPC
45 mg	R\$ 2.500
11,25 mg	R\$ 5.058
3,75 mg	R\$ 4.336

Tabela 14. Custo do tratamento anual de puberdade precoce central com leuprorrelina, considerando o cenário alternativo 2.

Dose de leuprorrelina	Custo anual do tratamento anual de PPC
45 mg	R\$ 2.506
11,25 mg	R\$ 5.026
3,75 mg	R\$ 4.309

Resultados – análise de sensibilidade probabilística

O resultado da análise de sensibilidade probabilística é apresentado na Tabela 15. Observa-se que a incorporação da dose de 45 mg SC de leuprorrelina semestral para o tratamento de PPC acarreta uma economia anual por paciente de, pelo menos, R\$ 1.869.

Tabela 15. Resultados da análise de custo-minimização.

Doses de Leuprorrelina em comparação	Diferença do custo anual total (IC 95%)
45 mg versus 11,25 mg	-R\$ 2.598 (-R\$ 2.616 a -R\$ 2.580)
45 mg versus 3,75 mg	-R\$ 1.888 (-R\$ 1.906 a -R\$ 1.869)

IC: intervalo de confiança.

4.2 Análise de impacto orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário referente à incorporação da dose de 45 mg SC de leuprorrelina, com aplicação semestral, para o tratamento de PPC. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR (40, 41). A estrutura do modelo é representada esquematicamente na figura a seguir.

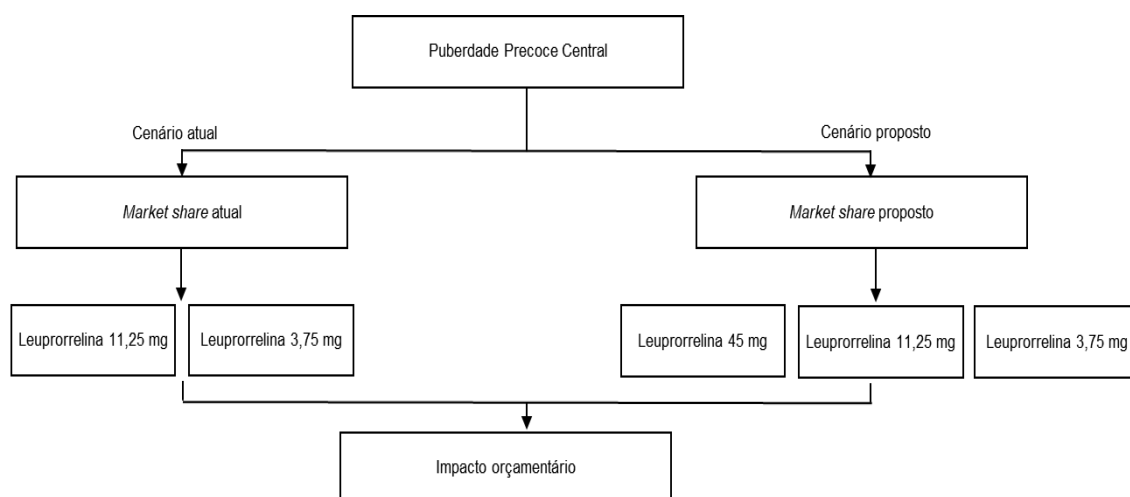


Figura 10. Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário.

A principal vantagem clínica para utilização da dose de 45 mg SC semestral para o tratamento da PPC, de acordo com a literatura científica, seria o menor número de aplicações do medicamento e a via de administração (subcutânea). Essas características são extremamente importantes principalmente porque a população-alvo é constituída por crianças.

4.2.1 População

A população-alvo é composta por pacientes com puberdade precoce central. Dessa forma, partiu-se da projeção da população brasileira (42), considerando-se meninos até 9 anos de idade e meninas até 8 anos de idade. Posteriormente, foi aplicada a prevalência da PPC (5 meninos / 10.000 meninos e 23 meninas / 10.000 meninas) e a incidência da PPC (1 meninos / 10.000 meninos e 8 meninas / 10.000 meninas) (8). Foi considerado que o tratamento da PPC dura 4 anos (detalhado no tópico 4.2.6 Premissas do modelo).

O valor de prevalência foi utilizado para se determinar a população elegível para 2021. Dessa forma, para o ano de 2021, assumiu-se que a distribuição dos pacientes em relação ao ano de tratamento que se encontram seria homogênea, ou seja: $\frac{1}{4}$ da população estaria no 1º ano de

tratamento, ¼ no 2º ano, ¼ no 3º ano e ¼ no 4º ano. Para o ano 2022, a incidência foi utilizada para se estimar o número de novos pacientes que iniciariam o tratamento de PPC neste ano (ou seja, pacientes no 1º ano de tratamento de PPC em 2022). Os pacientes que estavam no 1º ano de tratamento em 2021 passaram ao 2º ano em 2022, aqueles no 2º ano passaram ao 3º em 2022, aqueles no 3º ano passaram ao 4º ano em 2022, e aqueles que já estavam no último ano de tratamento (4º ano) em 2021 foram retirados do modelo em 2022, pois teriam completado os 4 anos de tratamento. A mesma lógica foi aplicada aos anos subsequentes. A população considerada está apresentada na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

Tabela 16. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário.

População	2021	2022	2023	2024	2025
População brasileira de meninos até 9 anos	15.035.551	15.025.462	15.005.974	14.952.536	14.853.982
População brasileira de meninas até 8 anos	5.741.714	5.743.758	5.769.489	5.773.416	5.746.658
Meninos com PPC (até 9 anos)	7.518	7.141	6.762	6.378	5.984
Meninas com PPC (até 8 anos)	29.720	32.618	35.495	38.329	41.092

PPC: puberdade precoce central.

Foi realizada análise de cenários, os mesmos aplicados para a análise de custo-minimização:

- Cenário 1: desconsiderou-se a descontinuação ao tratamento.
- Cenário 2: a fim de se explorar o que pode ser realizado na prática clínica, neste cenário, os pacientes que receberam leuprorrelina 45 mg e que não responderam ao tratamento tiveram seu regime modificado: metade dos pacientes passou a receber leuprorrelina 3,75 mg IM mensalmente e a outra metade passou a receber leuprorrelina 11,25 mg IM trimestralmente.

4.2.2 Dinâmica do mercado – *Market share*

A análise da difusão da adição da leuprorrelina 45 mg semestral para o tratamento de PPC foi estimada em 20% incrementais ao ano, exceto no quinto ano, no qual o incremento foi de 10%, visto que há manutenção do uso das doses de 3,75 e 11,25 mg, conforme apresentado na tabela a seguir.

Tabela 17. Dinâmica de mercado – Market share.

Market share Atual	2021	2022	2023	2024	2025
Leuprorrelina 45 mg	0%	0%	0%	0%	0%
Leuprorrelina 11,25 mg	50%	50%	50%	50%	50%
Leuprorrelina 3,75 mg	50%	50%	50%	50%	50%
Market share Proposto	2021	2022	2023	2024	2025
Leuprorrelina 45 mg	20%	40%	60%	80%	90%
Leuprorrelina 11,25 mg	40%	30%	20%	10%	5%
Leuprorrelina 3,75 mg	40%	30%	20%	10%	5%

4.2.3 Horizonte temporal

O horizonte temporal considerado foi de 5 anos, como recomendado pelo Ministério da Saúde (43).

4.2.4 Perspectiva

A perspectiva dessa análise de impacto orçamentário foi do Sistema Único de Saúde.

4.2.5 Custos

Os custos anuais por pacientes foram aqueles obtidos como resultado da análise de custo-minimização.

4.2.6 Premissas do modelo

Foram consideradas as mesmas premissas da análise de custo-minimização, além das seguintes:

1. O tempo médio de tratamento do PPC com leuprorrelina é de 4 anos (valor oriundo de *advisory board* com especialistas e da literatura científica) (13);
2. Para o primeiro ano (2021), assumiu-se que a distribuição dos pacientes ao longo dos 4 anos de tratamento seria homogênea, ou seja: $\frac{1}{4}$ da população estaria no 1º ano de tratamento, $\frac{1}{4}$ no 2º ano, $\frac{1}{4}$ no 3º ano e $\frac{1}{4}$ no 4º ano.

4.2.7 Resultados da análise de impacto orçamentário

Resultados – caso base

A análise caso base demonstra que a incorporação da leuporrelina 45 mg com aplicação subcutânea semestral para o tratamento de PPC resulta em potencial economia para o sistema de saúde de R\$ 276 milhões acumulados em 5 anos (

Tabela 18).

Tabela 18. Resultados da análise de impacto orçamentário.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
com Leuprorrelina 45 mg	-	-	-	-	-
com Leuprorrelina 11,25 mg	R\$ 93.581.253	R\$ 99.916.835	R\$ 106.194.213	R\$ 112.351.030	R\$ 118.305.024
com Leuprorrelina 3,75 mg	R\$ 80.221.187	R\$ 85.652.274	R\$ 91.033.467	R\$ 96.311.310	R\$ 101.415.286
Total atual	R\$ 173.802.440	R\$ 185.569.109	R\$ 197.227.680	R\$ 208.662.340	R\$ 219.720.310
Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
com Leuprorrelina 45 mg	R\$ 18.557.281	R\$ 39.627.270	R\$ 63.175.341	R\$ 89.117.407	R\$ 105.570.163
com Leuprorrelina 11,25 mg	R\$ 74.865.002	R\$ 59.950.101	R\$ 42.477.685	R\$ 22.470.206	R\$ 11.830.502
com Leuprorrelina 3,75 mg	R\$ 64.176.950	R\$ 51.391.365	R\$ 36.413.387	R\$ 19.262.262	R\$ 10.141.529
Total proposto	R\$ 157.599.233	R\$ 150.968.736	R\$ 142.066.413	R\$ 130.849.875	R\$ 127.542.194
Impacto orçamentário	-R\$ 16.203.207	-R\$ 34.600.374	-R\$ 55.161.267	-R\$ 77.812.465	-R\$ 92.178.116

Resultados – análises de cenários alternativos

Considerando os cenários alternativos 1 e 2, observa-se que o potencial economia para o sistema de saúde se mantém, como apresentado nas tabelas a seguir. Dessa forma, a robustez dos resultados é garantida, mesmo quando diferentes premissas são adotadas.

Tabela 19. Resultados da análise de impacto orçamentário, considerando o cenário alternativo 1.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$ 174.895.657	R\$ 186.736.339	R\$ 198.468.242	R\$ 209.974.827	R\$ 221.102.352
Cenário proposto	R\$ 158.535.363	R\$ 151.800.522	R\$ 142.772.198	R\$ 131.407.985	R\$ 128.030.587
Impacto orçamentário	-R\$ 16.360.294	-R\$ 34.935.817	-R\$ 55.696.044	-R\$ 78.566.842	-R\$ 93.071.764

Tabela 20. Resultados da análise de impacto orçamentário, considerando o cenário alternativo 2.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$ 173.802.440	R\$ 185.569.109	R\$ 197.227.680	R\$ 208.662.340	R\$ 219.720.310
Cenário proposto	R\$ 157.708.554	R\$ 151.202.182	R\$ 142.438.582	R\$ 131.374.870	R\$ 128.164.113
Impacto orçamentário	-R\$ 16.093.885	-R\$ 34.366.928	-R\$ 54.789.098	-R\$ 77.287.471	-R\$ 91.556.198

4.2.8 Conclusões sobre análises econômicas

A análise de custo-minimização mostrou que há potencial economia quando o paciente é tratado com leuprorelina 45 mg SC em comparação com as outras doses. Essa economia foi estimada em, em média, R\$ 1.888 por ano por paciente quando comparada com a dose de 3,75 mg e R\$ 2.598 quando comparada com a dose de 11,25 mg. Os resultados anuais da análise de custo-minimização serviram como valores de entrada para a análise de impacto orçamentário, através da qual foi estimada economia em 5 anos de mais de R\$ 276 milhões de reais. As análises de cenários alternativos e a análise probabilística corroboraram a análise principal, garantindo a robustez dos resultados.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A puberdade precoce central é uma condição que acomete crianças, mais especificamente meninas com menos de 8 anos e meninos com menos de 9 anos e consiste no aparecimento precoce de caracteres sexuais secundários (15). Está associada com alterações nas características morfo-anatômicas, assim como psicológicas, além de afetar a qualidade de vida das crianças afetadas (44, 45).

O tratamento da PPC é essencial, pois evita o avanço desproporcional da maturação óssea da criança e, conseqüentemente, baixa estatura, bem como possíveis distúrbios psicossociais e comportamentais, visto que os hormônios gonadais são responsáveis por algumas das mudanças do comportamento observadas durante a puberdade (46, 47).

O tratamento da puberdade precoce é feito com agonistas de GnRH, sendo o principal a leuprorrelina (44). A **leuprorrelina para PPC** já é ofertada pelo SUS, constando no **PCDT** desta condição de saúde os regimes de 3,75 mg IM mensal e 11,25 IM trimestral. Diversos estudos demonstram o mesmo perfil de eficácia e segurança das distintas doses existentes desse medicamento (5, 12, 30-32, 36). Além disso, a revisão sistemática apresentada nesse dossiê indica ausência de diferença entre os diferentes regimes disponíveis de leuprorrelina.

Além de controlar a doença em questão, é desejável que o tratamento seja o mais confortável possível para os pacientes, a fim de se assegurar adesão ao tratamento bem como proporcionar uma boa experiência clínica e qualidade de vida para as crianças acometidas. A leuprorrelina na dose de 45 mg apresenta o **maior intervalo de administração** entre todas as doses de leuprorrelina disponíveis no mercado. Isso se traduz em **menos aplicações de injeções ao longo do tratamento**, o que é um diferencial extremamente relevante considerando-se que a população é constituída por crianças. Além disso, essa dose está disponível na forma de injeção **subcutânea**, a qual é preferida à via intramuscular, pois está associada a menor queixa em relação à dor local e **menos complicações** (5). Por último, estudos oriundos da observação da prática clínica reportam que uma maior adesão à terapia está associada a regimes com menor número de aplicações anuais (12, 32, 47).

Com base nas evidências clínicas e econômicas da leuprorrelina 45 mg SC de aplicação semestral, **recomenda-se sua incorporação** no Sistema Único de Saúde como opção de tratamento para pacientes com puberdade precoce central.

REFERÊNCIAS

1. Carel J, Leger J. Precocious puberty. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(22):2366-77.
2. Brito V, et al. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia*. 2008;52(1):18-31.
3. Hermangiddens M, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics*. 1997;99(4):505-12.
4. Tanner J. *Growth at adolescence 2ed*. Springfield: Oxford; 1962.
5. Macedo D, Cukier P, Mendonça B, Latronico A, Brito V. Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(2):108-17.
6. Latronico A, Brito V, Carel J. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(3):265-74.
7. Bridges N, Christopher J, Hindmarsh P, Brook C. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Archives Diseases of Child*. 1994;70(2):116-8.
8. Teilmann G, Pedersen C, Jensen T, Skakkebaek N, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005;116(6):1323-8.
9. Menk T, et al. Assessment of stress levels in girls with central precocious puberty before and during long acting gonadotropin-releasing hormone agonist treatment: a pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(6):657-62.
10. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs*. 2004;6(4):211-31.
11. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2198-207.
12. Lee P, Klein K, Mauras N, Neely E, Bloch C, Larsen L, et al. Efficacy and safety of leuprolide acetate 3-month depot 11.25 milligrams or 30 milligrams for the treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1572-80.
13. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PCAd, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):163-72.
14. Kaplowitz P, Backeljauw P, Allen D. Toward More Targeted and Cost-Effective Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment in Girls with Central Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(1):1-7.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Puberdade Precoce Central Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
16. National Comprehensive Cancer Network. *National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines - Prostate Cancer Version 420192020*.
17. Tunn UW. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. *BMC Urol*. 2011;11(15).
18. Sethi R, Sanfilippo N. Six-month depot formulation of leuprorelin acetate in the treatment of prostate cancer. *Clin Interv Aging*. 2009;4:259-67.
19. Wex J, Sidhu M, Odeyemi I, Abou-Setta AM, Retsa P, Tombal B. Leuprolide acetate 1-, 3- and 6-monthly depot formulations in androgen deprivation therapy for prostate cancer in nine European countries: evidence review and economic evaluation. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013(5):257-69.
20. Braeckman J, Michielsen D. Efficacy and tolerability of 1- and 3-month leuprorelin acetate depot formulations (Eligard® /Depo-Eligard®) for advanced

- prostate cancer in daily practice: a Belgian prospective non-interventional study. *Arch Med Sci.* 2014;10(3):477–83.
21. Ohlmann C, Gross-Langenhoff M. Efficacy and Tolerability of Leuprorelin Acetate (Eligard®) in Daily Practice in Germany: Pooled Data from 2 Prospective, Non-Interventional Studies with 3- or 6-Month Depot Formulations in Patients with Adva. *Urol Int.* 2017;100(1):66-71.
 22. Bulário eletrônico. Bulário eletrônico [Internet]. 2019. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp.
 23. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes Metodológicas elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
 24. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
 25. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: John Wiley & Sons; 2019.
 26. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7).
 27. Sterne J, Hernán M, Reeves B, Savović J, Berkman N, Viswanathan M, et al. Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I): detailed guidance, updated 12 October 2016. 2016.
 28. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj.* 2019;366:l4898.
 29. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
 30. Mericq V, Lammoglia J, Unanue N, Villaroel C, Hernández M, Avila A, et al. Comparison of three doses of leuprolide acetate in the treatment of central precocious puberty: preliminary results. *Clinical endocrinology.* 2009;71(5):686-90.
 31. Fuld K, Chi C, Neely E. A randomized trial of 1- and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty. *The Journal of pediatrics.* 2011;159(6):982-7.e1.
 32. Lee P, Klein K, Mauras N, Lev-Vaisler T, Bacher P. 36-month treatment experience of two doses of leuprolide acetate 3-month depot for children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3153-9.
 33. Li W, Gong C, Guo M, Xing J, Li T, Song W, et al. Efficacy and safety of domestic leuprorelin in girls with idiopathic central precocious puberty: a multicenter, randomized, parallel, controlled trial. *Chinese medical journal.* 2015;128(10):1314-20.
 34. Carel J, Lahlou N, Guazzarotti L, Joubert-Collin M, Roger M, Colle M, et al. Treatment of central precocious puberty with depot leuprorelin. *European Journal of Endocrinology.* 1995;132(6):699-704.
 35. Kim Y, Lee H, Lee Y, Lim J, Kim S, Kim E, et al. Multicenter clinical trial of leuprolide acetate depot (Luphere depot 3.75 mg) for efficacy and safety in girls with central precocious puberty. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism.* 2013;18(4):173-8.
 36. Neely E, Lee P, Bloch C, Larsen L, Yang D, Mattia-Goldberg C, et al. Leuprolide acetate 1-month depot for central precocious puberty: hormonal suppression and recovery. *International journal of pediatric endocrinology.* 2010;2010:398639.
 37. Carel J, Lahlou N, Jaramillo O, Montauban V, Teinturier C, Colle M, et al. Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuprorelin 3-month depot (11.25 mg). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4111-6.

38. Klein K, Freire A, Gryngarten M, Kletter G, Benson M, Miller B, et al. Phase 3 trial of a small volume subcutaneous 6-month duration leuprolide acetate treatment for central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(10):1-12.
39. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)—Explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluations publication guidelines good reporting practices task force. *Value Health.* 2013;16:231-50.
40. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health.* 2014;17(1):5-14.
41. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health.* 2007;10(5):336-47.
42. IBGE. Estimativa da população brasileira. 2019.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
44. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central Precocious Puberty in Children Living in Spain: Incidence, Prevalence, and Influence of Adoption and Immigration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4305-13.
45. Partsch C, Heger S, Gippell W. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002;56(2):129-48.
46. Monte O, Longui C, Calliari L. Puberdade Precoce: Dilemas no Diagnóstico e Tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(4):321-8.
47. Longui C, Calliari L, Monte O. Revisão Crítica do Diagnóstico e Tratamento da Puberdade Precoce Central. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(1):48-57.
48. Briggs A, Sculpher M. An Introduction to Markov Modelling for Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics.* 1998;13(4):397-409.

APÊNDICES

APÊNDICE I – Estratégias de busca

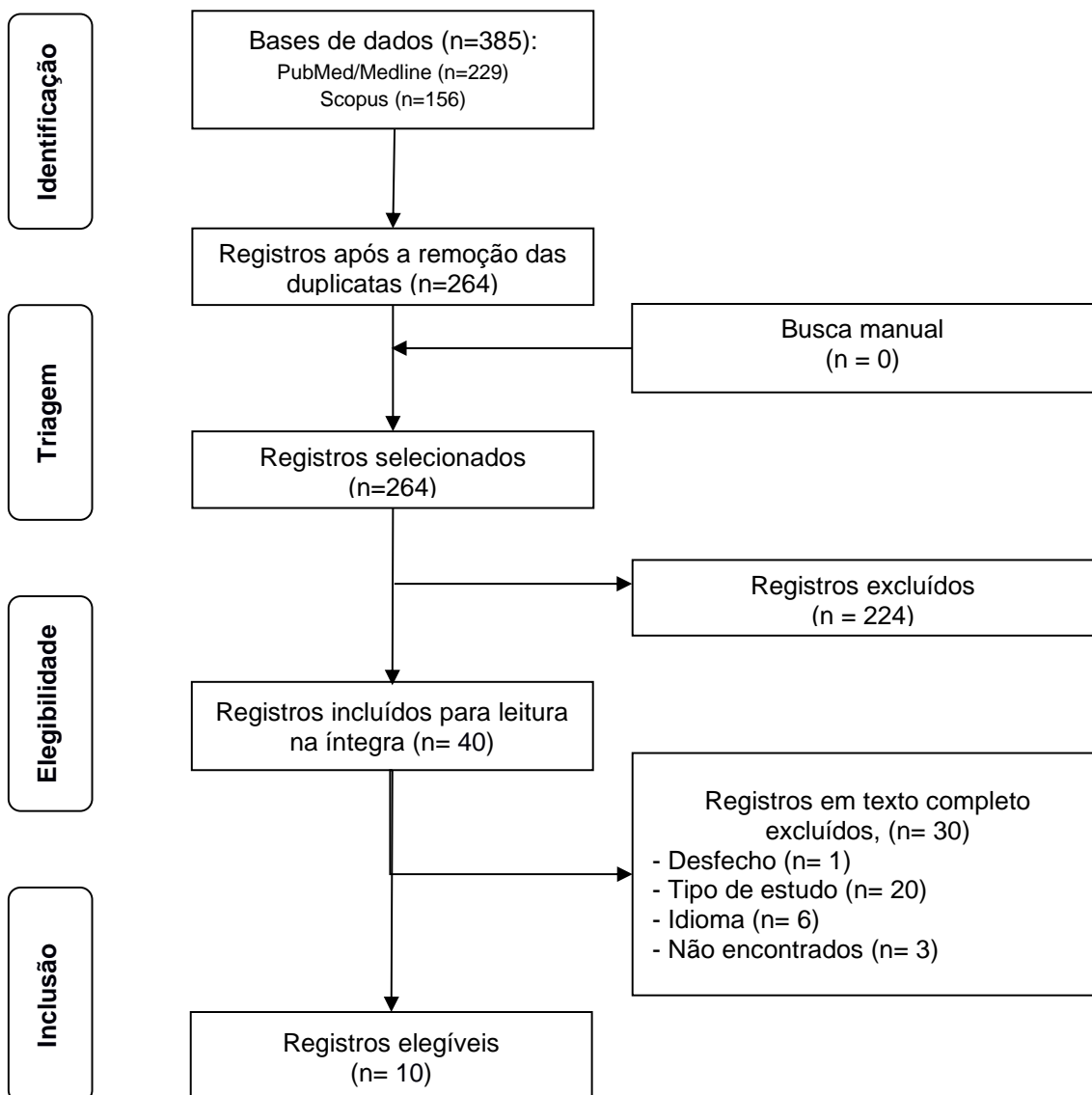
Pubmed/Medline

Busca	Estratégia de busca	Registros
#1	Leuprolide [MESH] OR Leuprolide [TIAB] OR Leuprorelin [TIAB]	3.552
#2	Puberty, Precocious [MESH] OR "Precocious Pubert*" [TIAB] OR "Pubertas Praecox" [TIAB] OR "Sexual Precocit*" [TIAB] OR Testotoxicosis [TIAB] OR "Early pubert*" [TIAB]	7.412
#1 AND #2		229

Scopus

Busca	Estratégia de busca	Registros
#1	TITLE-ABS (Leuprolide OR Leuprorelin)	2.661
#2	TITLE-ABS ("Puberty, Precocious" OR "Precocious Pubert*" OR "Pubertas Praecox" OR "Sexual Precocit*" OR Testotoxicosis OR "Early pubert*")	7.152
#1 AND #2		156

APÊNDICE II – Processo de seleção de estudos

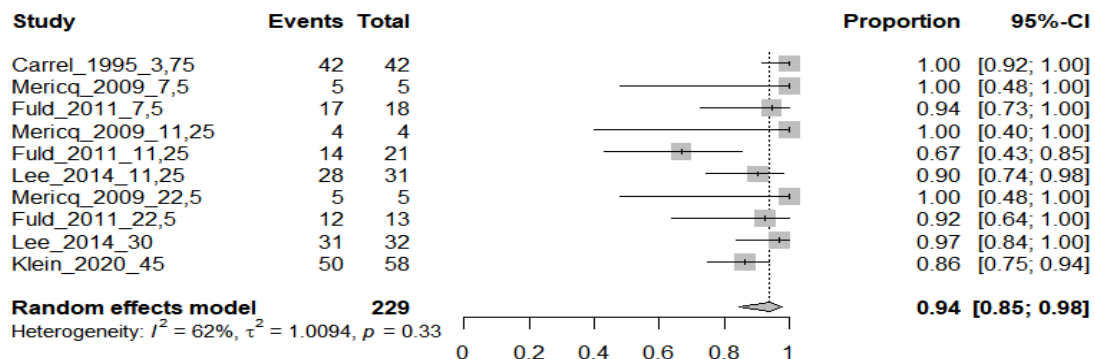


APÊNDICE III – Razões para exclusão dos artigos lidos na íntegra

1º AUTOR	ANO	TÍTULO	RAZÃO PARA EXCLUSÃO
Akin	1994	<i>Pituitary duplication: a rare cause of precocious puberty</i>	Desenho do estudo
Bartolini	1998	<i>Central precocious puberty due to hypothalamic hamartoma in neurofibromatosis type 1</i>	Desenho do estudo
Bhatia	1993	<i>Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implications for monitoring therapy</i>	Desenho do estudo
Buzi	2009	<i>Precocious puberty</i>	Idioma – Italiano
Durham	2006	<i>Too young to grow. Diagnosis and treatment of precocious puberty</i>	Desenho do estudo
Gorman	2006	<i>Growing pains. What happens when puberty comes too soon in your child--and what you can do about it</i>	Não encontrado
Kendirci	1999	<i>Evaluating the Efficacy of Treatment with a GnRH Analogue in Patients with Central Precocious Puberty</i>	Desenho do estudo
Kendirci,	1995	<i>Effects of GnRH analogue treatment on anterior pituitary hormones in children with central precocious puberty</i>	Desenho do estudo
Klein	2007	<i>Predictors of bone maturation, growth rate and adult height in children with central precocious puberty treated with depot leuprolide acetate</i>	Desenho do estudo
Kobayashi	1994	<i>Suppression of sex steroids by a gonadotrophin-releasing hormone agonist increases serum growth hormone-binding protein activity in girls with central idiopathic precocious puberty</i>	Desenho do estudo
Lee	2004	<i>Advances in the management of precocious puberty</i>	Desenho do estudo
Lee	2011	<i>Efficacy of Leuprolide Acetate 1-Month Depot for Central Precocious Puberty (CPP): Growth Outcomes During a Prospective, Longitudinal Study</i>	Desenho do estudo
Lee	2016	<i>Monitoring treatment of central precocious puberty using basal luteinizing hormone levels and practical considerations for dosing with a 3-month leuprolide acetate formulation</i>	Desenho do estudo
Lincoln	2006	<i>Management of precocious puberty</i>	Desenho do estudo
Long	2007	<i>Leuprolide stimulation testing for central precocious puberty</i>	Desenho do estudo
Manasco	2005	<i>Local reactions to depot leuprolide therapy for central precocious puberty</i>	Desenho do estudo
Massart	2006	<i>Growth outcome during GnRH agonist treatments for slowly progressive central precocious puberty</i>	Desenho do estudo
Naitoh,	1996	<i>Sexual precocity</i>	Idioma – Japonês
Nakagawa	2004	<i>Precocious puberty</i>	Idioma – Japonês
Nakayama	2012	<i>Decreased bone mineral density during GnRH analog therapy and polymorphism of estrogen receptor gene in precocious puberty</i>	Sem desfechos de interesse
Neely	1999	<i>Bone mineral density during treatment of central precocious puberty</i>	Desenho do estudo
Nield	1994	<i>A practical approach to precocious puberty</i>	Desenho do estudo
Partsch	1994	<i>Treatment of progressive central precocious puberty with leuprorelin depot</i>	Idioma – Alemão

Rosenfield	1998	<i>Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotropin releasing hormone analogs</i>	Desenho do estudo
Rudy	1993	<i>Jessica's summer growth spurt</i>	Desenho do estudo
Sasaki,	2009	<i>Hypergonadism</i>	Idioma – Japonês
Su	2006	<i>Leptin changes in Taiwanese girls with central precocious puberty before and during the GnRH agonist treatment</i>	Não encontrado
Tanaka	2006	<i>Precocious puberty</i>	Idioma – Japonês
Trollmann,	1999	<i>Effects of GnRH analogues in the treatment of precocious puberty in children with myelomeningocele--preliminary results</i>	Não encontrado
van Puijenbroek	1995	<i>Slipped capital femoral epiphyses associated with the withdrawal of a gonadotrophin releasing hormone</i>	Desenho do estudo

APÊNDICE IV – Meta-análise geral após 12 meses de tratamento



Exclusão hipotética de Fuld_2011_11,25: Proporção (IC 95%): **93 (89 – 96)**, P : **33%**

APÊNDICE IV – Taxa de descontinuação após ausência de resposta clínica após 12 meses de tratamento

Autor_ano	Eventos	Sem resposta
Fuld_2011	1	3
Klein_2020	1	8
TOTAL	2	11
Descontinuação de tratamento em 24 meses		0,18

Considerando a fórmula: (Briggs, A & Sculpher, M; 1998 (48))

$$px = 1 - (1 - pt)^{1/t}$$

onde: p1: probabilidade de descontinuação em um unidade de t

pt: probabilidade de descontinuação no tempo t, obtida em literatura

t: tempo da descontinuação obtida em literatura

Considerando: pt: 0,18

t (meses): 24

Obtem-se: p_descontinuacao_12m: 0,09

APÊNDICE IV – Instrução de uso do Eligard® aprovado na ANVISA

INDICAÇÕES

ELIGARD® (acetato de leuprorrelina) é indicado para o tratamento paliativo do câncer de próstata avançado. ELIGARD® 45 mg também é indicado no tratamento de Puberdade Precoce Central em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos.