

NEO DECAPEPTYL LP (embonato de triptorreline) 22,5 mg para o tratamento de Puberdade Precoce Central: Revisão sistemática, Custo-Minimização e Impacto Orçamentário

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

São Paulo, 31 de maio de 2021

Resumo executivo

Objetivo: A triptorrelina é um dos agonistas de GnRH que compõe o atual arsenal terapêutico disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), descrita nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a Puberdade Precoce Central em junho de 2017¹, com o seguinte esquema de administração: triptorrelina 3,75 mg intramuscular a cada mês ou triptorrelina 11,25 mg a cada 3 meses; triptorrelina 7,5 mg intramuscular a cada mês em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios. Outros medicamentos agonistas de GnRH também estão disponíveis no PCDT:

- Acetato de ciproterona;
- Acetato de medroxiprogesterona;
- Leuprorrelina 3,75 mg;
- Leuprorrelina 11,25 mg;
- Gosserrelina 3,60 mg;
- Gosserrelina 10,80 mg.

Os agonistas de GnRH não foram comparados diretamente em ensaios randomizados, mas parecem ser igualmente eficazes na supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e a escolha entre as opções depende da preferência do paciente e critério médico.^{2,3}

A proposta desse documento é o pedido de incorporação de uma nova apresentação de NEO DECAPEPTYL na concentração de 22,5 mg (triptorrelina), que tem a posologia de uso semestral, como opção terapêutica para o tratamento de Puberdade Precoce Central no SUS. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática, análise de custo-minimização e análise de impacto orçamentário.

Sínteses da evidência: 93,2% dos pacientes tratados com triptorrelina de 22,5 mg apresentaram níveis de LH pré-púberes (LH estimulado ≤ 5 IU / L) no mês 6 e mantiveram a supressão de LH até o mês 12. A porcentagem de pacientes com supressão de LH excedeu 93% em cada ponto de tempo da avaliação e atingiu 97,7% no mês 12. Nenhum evento adverso inesperado relacionado ao medicamento foi relatado. A formulação de triptorrelina de 22,5 mg com duração de 6 meses é segura e eficaz na supressão do eixo hipófise-gonadal em crianças com Puberdade Precoce Central. O intervalo estendido de injeções pode colaborar na melhora à adesão ao

tratamento e aumentar o conforto dos pacientes em tratamento da Puberdade Precoce Central.

Síntese da análise de custo-minimização: De acordo com o modelo desenvolvido, a utilização do NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) apresenta uma diferença de custo de -R\$ 1.200.317,50, R\$ 2.124.800,00, R\$ 1.433.000,00, R\$ 415.040,00, R\$ 260.420,00, R\$ 466.500,00, R\$ 92.480,00, -R\$ 10.920,00, quando comparado com a acetato de ciproterona, acetato de medroxiprogesterona, leuprorrelina 3,75 mg, leuprorrelina 11,25 mg, goserrelina 3,60 mg, goserrelina 10,80 mg, triptorrelina 3,75 mg e triptorrelina 11,25 mg, respectivamente, em um horizonte temporal de 5 anos.

Síntese da análise de impacto orçamentário: De acordo com o modelo desenvolvido, a utilização do NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) resultaria em um impacto orçamentário de **R\$ 639,52 em um horizonte temporal de 5 anos**. Na análise de sensibilidade, quando houve uma redução da taxa de acesso da NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina), o impacto orçamentário foi de **R\$ 591,83 em um horizonte temporal de 5 anos**.

Conclusão: A puberdade precoce não tratada geralmente leva à baixa estatura e também pode causar problemas emocionais e comportamentais significativos.⁴ Poucos estudos mostraram que crianças em puberdade precoce correm alto risco de se envolver em comportamentos de alto risco, como abuso de substâncias, problemas de conduta, isolamento social, evasão escolar e múltiplos parceiros sexuais.⁴ Esses pacientes também sofrem muita pressão dos colegas e acumulam muita preocupação com a autoimagem.⁴ Um estudo sobre a aderência de tratamento em pacientes com esquizofrenia demonstrou que há maior adesão ao tratamento e menor risco de descontinuação quando o paciente recebe injeções de longa duração em relação ao tratamento oral.⁵ Desta forma, a adição do NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) no SUS, um medicamento com maior comodidade posológica, seguro e eficaz, tem o potencial de trazer uma maior adesão ao tratamento e conseqüentemente, uma possível diminuição de complicações devido ao não tratamento da Puberdade Precoce Central.

Sumário

Resumo executivo	2
Lista de tabelas.....	6
Lista de figuras	7
1. Introdução	8
1.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença	8
1.2. Aspectos epidemiológicos da doença.....	9
1.3. Diagnóstico.....	9
1.3.1 Diagnóstico clínico	9
1.3.2 Diagnóstico laboratorial.....	10
1.3.3 Exames de imagem	10
1.4. Tratamentos recomendados	11
1.4.1. Tecnologias e tratamentos existentes no SUS.....	12
1.5. Descrição da tecnologia.....	14
1.5.1. Indicação aprovada	14
1.5.2. Apresentação farmacêutica	14
1.5.3. Composição	14
1.5.4. Mecanismo de ação.....	14
1.5.5. Contraindicações	15
1.5.6. Posologia e modo de usar	15
2. Revisão sistemática.....	17
2.1. Métodos.....	17
2.1.1. Objetivo	17
2.1.2. Questão de pesquisa.....	17
2.1.3. Estratégia de busca	17
2.1.4. Critérios de elegibilidade	18
2.1.5. Seleção dos estudos	18
2.1.6. Desfechos avaliados.....	19
2.2. Resultados	19
Klein et al. 2016 ⁷	22
2.3. Discussão e conclusão	28
3. Custo-minimização	30
3.1. Métodos.....	30
3.1.1. População em estudo e subgrupos.....	30
3.1.2. Contexto e local.....	30

3.1.3.	Perspectiva da análise.....	31
3.1.4.	Alternativas comparadas	31
3.1.5.	Horizonte temporal	31
3.1.6.	Desfechos de saúde utilizados para o modelo.....	32
3.1.7.	Estimativa de recursos e custos despendidos	32
3.1.8.	Método de modelagem	33
3.1.9.	Pressupostos do modelo	33
3.1.10.	Métodos analíticos de apoio.....	33
3.2.	Resultados	36
3.2.1.	Resultado Caso base	36
3.2.2.	Resultado análise de Sensibilidade Univariada	38
3.2.3.	Resultado análise de sensibilidade probabilística	40
3.3.	Conclusões da análise de custo minimização.....	45
4.	Impacto orçamentário	47
4.1.	Métodos.....	47
4.1.1.	Definição da população	47
4.1.2.	Tecnologias consideradas	50
4.1.3.	Descrição do cenário atual	50
4.1.4.	Descrição do cenário proposto	52
4.1.5.	Perspectiva da análise.....	54
4.1.6.	Horizonte temporal da análise	54
4.1.7.	Custos	54
4.1.8.	Análise de sensibilidade	54
4.2.	Resultados	56
4.2.1.	Cenário base	56
4.3.	Limitações da análise e considerações finais	57
5.	Referência	58

Lista de tabelas

Tabela 1. Estratégia de busca	18
Tabela 2. Descrição do estudo	21
Tabela 3. Características demográficas e da doença na linha de base e no 12º mês .	23
Tabela 4. Preços dos medicamentos considerados na análise	33
Tabela 5. Parâmetros modificados na análise de sensibilidade	35
Tabela 6. Resultado do caso base.....	37
Tabela 7. Análise de sensibilidade univariada: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. acetato de ciproterona.....	38
Tabela 8. Análise de sensibilidade univariada: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. acetato de medroxiprogesterona	38
Tabela 9. Análise de sensibilidade univariada: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. leuprorrelina 3,75 mg	38
Tabela 10. Análise de sensibilidade univariada: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. leuprorrelina 11,25 mg.....	39
Tabela 11. Análise de sensibilidade univariada: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. goserrelina 3,60 mg.....	39
Tabela 12. Análise de sensibilidade univariada: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. goserrelina 10,80 mg.....	39
Tabela 13. Análise de sensibilidade univariada: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. triptorrelina 3,75 mg	39
Tabela 14. Análise de sensibilidade univariada: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. triptorrelina 11,25 mg	40
Tabela 15. Estimativa de pacientes em tratamento por ano.....	48
Tabela 16. Medicamentos considerados no cenário atual e suas proporções de uso .	51
Tabela 17. Medicamentos considerados no cenário proposto e suas proporções de uso	53
Tabela 18. Medicamentos considerados no cenário proposto e suas proporções de uso na análise de sensibilidade	55
Tabela 19. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano	56

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma PRISMA	20
Figura 2. Níveis individuais de LH sérico em todos os pacientes ao longo do estudo. 25	
Figura 3. Média (\pm DP) dos níveis séricos de LH (estimulado), FSH e estradiol em meninas (população ITT).	26
Figura 4. Média (\pm SD) dos níveis séricos de LH (estimulado), FSH e testosterona em meninos (população ITT).	26
Figura 5. Análise de sensibilidade probabilística: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. acetato de ciproterona.....	40
Figura 6. Análise de sensibilidade probabilística: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. acetato de medroxiprogesterona	41
Figura 7. Análise de sensibilidade probabilística: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. leuprorrelina 3,75 mg	41
Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. leuprorrelina 11,25 mg.....	42
Figura 9. Análise de sensibilidade probabilística: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. goserrelina 3,60 mg.....	43
Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. goserrelina 10,80 mg.....	43
Figura 11. Análise de sensibilidade probabilística: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. triptorrelina 3,75 mg	44
Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) de vs. triptorrelina 11,25 mg.....	45
Figura 13. Incidência de puberdade precoce ⁹	47

1. Introdução

1.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença

A puberdade é o processo de maturação biológica que, pelas modificações hormonais, culmina no aparecimento de caracteres sexuais secundários, na aceleração da velocidade de crescimento e, por fim, na aquisição de capacidade reprodutiva da vida adulta.¹ É resultado do aumento da secreção do GnRH, o qual estimula a secreção dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), que por sua vez estimularão a secreção dos esteroides sexuais e promoverão a gametogênese.¹

Considera-se precoce o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos.¹ Em 80% dos casos, a precocidade sexual é dependente de gonadotrofinas (também chamada de puberdade precoce central ou verdadeira).¹ A puberdade precoce dependente de gonadotrofinas é em tudo semelhante à puberdade normal, com ativação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas.¹ A manifestação inicial em meninas é o surgimento do botão mamário e em meninos o aumento do volume testicular maior ou igual a 4 mL (Tanner 2 para ambos os sexos).¹ A evolução puberal segue os critérios de Tanner e caracteriza-se como puberdade completa o Tanner 5, para ambos os sexos.¹ A secreção prematura dos hormônios sexuais leva à aceleração do crescimento e à fusão precoce das epífises ósseas, o que antecipa o final do crescimento e pode comprometer a estatura final [previsão de altura final abaixo do percentil 2,5; previsão de altura final abaixo da estatura-alvo (± 8 cm); desvio-padrão (dp) da altura para a idade óssea abaixo de -2; perda de potencial de altura durante o seguimento].¹ Porém, mesmo com início prematuro, em algumas crianças, a puberdade é de lenta evolução e não compromete a altura final. Assim, a avaliação da progressão por 3-6 meses pode auxiliar na definição de necessidade ou não de tratamento nos casos de estágio iniciais de puberdade, especialmente em meninas entre 6-8 anos.¹

A puberdade precoce é frequentemente associada a alterações neurológicas, como tumores do sistema nervoso central (SNC), hamartomas hipotalâmicos, hidrocefalia, doenças inflamatórias ou infecções do SNC.¹ Em meninas, a maior parte dos casos é idiopática.¹ Em meninos, 2/3 dos casos estão associados a anormalidades neurológicas e, destes, 50% dos casos estão relacionados a tumores.¹

Em um número menor de casos, a precocidade sexual decorre de produção de esteroides sexuais não dependente de gonadotrofinas.¹ Nessa situação, também há o aparecimento de características sexuais secundárias e aceleração de crescimento/idade óssea, mas tais manifestações não caracterizam a puberdade precoce verdadeira, podendo ser decorrentes de tumores ou cistos ovarianos, tumores testiculares, hiperplasia adrenal congênita, tumores adrenais, Síndrome de McCune Albright, hipotireoidismo grave, entre outras doenças.¹

O desenvolvimento isolado das mamas (telarca precoce) ou dos pelos pubianos (pubarca precoce) também é uma forma de precocidade sexual que não caracteriza puberdade.¹ Todavia, em 18%-20% dos casos, o aparecimento de mamas ou de pelos pode ser o primeiro sinal de puberdade precoce verdadeira. Deve-se acompanhar a evolução desses quadros.¹

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.¹

1.2. Aspectos epidemiológicos da doença

A puberdade precoce é de 10 a 23 vezes mais frequente em meninas do que em meninos.¹ A incidência verificada em um estudo populacional na Dinamarca é de 20 casos para cada 10.000 meninas e de 5 casos para cada 10.000 meninos.¹

1.3. Diagnóstico

1.3.1 Diagnóstico clínico

O principal elemento diagnóstico na puberdade precoce central (PPC) é o desenvolvimento puberal antes dos 8 anos nas meninas e antes dos 9 anos nos meninos.¹ Dessa forma, define-se como desenvolvimento puberal presença de mamas com ou sem desenvolvimento de pelos pubianos ou axilares antes dos 8 anos nas meninas e aumento do volume testicular maior ou igual a 4 mL com ou sem pelos

pubianos ou axilares antes dos 9 anos nos meninos.¹ Além disso, é importante que seja documentada a progressão da puberdade a cada 3-6 meses, uma vez que parte dos pacientes apresentará puberdade de progressão lenta ou até não progressão do quadro, e esses pacientes alcançam altura final normal, mesmo sem tratamento medicamentoso.¹ Do contrário, progressão rápida, ou seja, mudança do estágio puberal (Estágios de Tanner) num período menor que 3 meses, caracteriza quadros de puberdade rapidamente progressiva, acompanhados, geralmente, de um crescimento acelerado (velocidade de crescimento > 6 cm/ano).¹

1.3.2 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial confirma a suspeita clínica de puberdade precoce. Utiliza-se a dosagem de LH, com limite de detecção de no mínimo 0,1 unidades internacionais (UI)/L.¹

Em ambos os sexos, valores basais de LH maiores que 0,3 UI/L por ensaio imunoquimilumétrico (ICMA) e maior que 0,6 UI/L por ensaio imunofluorométrico (IFMA) confirma o diagnóstico de PPC. Contudo, em meninas pode existir sobreposição importante de valores de LH basal pré-puberal e puberal inicial.¹ É indicado para diagnóstico o teste de estímulo com GnRH, 100 mcg endovenoso, com aferições 0, 30 e 60 minutos após, tanto em meninos quanto em meninas acima de 3 anos de idade. Valores de pico do LH maior que 5 UI/L confirmam o diagnóstico em ambos os sexos com os ensaios laboratoriais acima referidos.¹ Na impossibilidade do teste do GnRH, o teste com um agonista do GnRH (leuprorelina), 2 a 3 h após estímulo com 3,75 mg, com resposta puberal sugerida maior que 10,0 UI/L por IFMA ou maior que 8,0 UI/L por quimio e eletroquimioluminescência pode ser realizado.¹

A relação LH/FSH maior que 1 também é mais frequente em indivíduos púberes e pode auxiliar na diferenciação entre PPC progressiva e não progressiva.¹

1.3.3 Exames de imagem

Exames de imagem necessários ao diagnóstico de PPC¹:

- Radiografia de mãos e punhos: para avaliação da idade óssea segundo método de Greulich-Pyle, considerando-se avanço de pelo menos 1 ano ou 2 desvios-padrão acima da idade cronológica;¹

- Ultrassonografia pélvica: tamanho uterino maior que 35 mm de comprimento, volume maior que 2 mL, aspecto piriforme e aumento da espessura endometrial sugerem estímulo estrogênico persistente. Ovários com volume maior que 1 cm³ sugerem fortemente estimulação gonadotrófica persistente. Esse dado é especialmente útil em meninas menores de 3 anos, quando os valores basais de LH e mesmo o teste de GnRH são menos confiáveis;¹
- Ressonância magnética de SNC: pelo risco de lesões tumorais ou malformações de SNC, é recomendado em todos os meninos e em meninas menores de 6 anos com diagnóstico clínico e laboratorial de PPC. Em meninas entre 6-8 anos também deve ser realizado quando houver suspeita clínica de alteração do SNC.¹

1.4. Tratamentos recomendados

O tratamento da puberdade precoce é feito com agonistas de GnRH.¹ Esses medicamentos têm como objetivo bloquear a evolução puberal e, com isso, promover a regressão dos caracteres sexuais secundários, diminuir a velocidade de crescimento e a progressão da idade óssea.¹ Esses medicamentos suprimem a secreção de gonadotrofinas hipofisárias e assim evitam a produção de esteroides sexuais. Estudos não comparativos longitudinais demonstraram que o tratamento promove a regressão das características sexuais secundárias.¹

Os dados da literatura que embasam essa terapia são na sua maioria de estudos observacionais.¹ Estudos demonstram que meninas tratadas antes dos 6 anos parecem ser o grupo que mais se beneficia desse tratamento, com ganho estatural de cerca de 9 a 10 cm.¹ No caso de meninas com idade de início da puberdade de 6 a 8 anos este benefício é atenuado (ganho de cerca de 4 a 7 cm), e para os meninos esse benefício não está claramente demonstrado.¹

Quando houver causa anatômica identificada (p. ex., tumores do SNC), o problema deve ser avaliado e tratado pelo especialista da área.¹ Adicionalmente, e quando não há causa anatômica identificada, utilizam-se agonistas de longa duração do GnRH.¹ A eficácia da nafarrelina não difere dos demais análogos, podendo ser considerada um medicamento “*me-too*”, e o seu esquema posológico é muito inferior em relação aos demais análogos disponíveis, necessitando de duas aplicações diárias, em comparação com uma mensal ou trimensal dos demais.¹

Não há evidência de benefício ou ausência de efeitos adversos do uso do agonista de GnRH em crianças com autismo, em tratamento quimioterápico, com baixa estatura idiopática, com deficiência de hormônio do crescimento ou com hipotireoidismo grave.¹ Portanto, não está indicado nessas situações.¹

1.4.1. Tecnologias e tratamentos existentes no SUS

O atual PCDT de Puberdade Precoce Central, apresenta as seguintes opções terapêuticas:¹

- Goserrelina com seringas preenchidas de 3,6 e 10,8 mg. Na posologia 3,6 mg subcutâneo (SC) a cada mês ou 10,8 mg a cada 3 meses;
- Leuprorrelina com frasco-ampolas com 3,75 e 11,25 mg. Na posologia 3,75 mg intramuscular (IM) a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses; 7,5 mg IM a cada mês em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios; 3,75 mg IM para o teste diagnóstico;
- Triptorrelina com frasco-ampolas com 3,75 e 11,25 mg. Na posologia 3,75 mg IM a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses; 7,5 mg IM a cada mês em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios;
- Acetato de medroxiprogesterona com frasco-ampolas com 150 mg/mL ou 50 mg/mL. Na posologia 50 a 150 mg IM a cada mês;
- Acetato de ciproterona com comprimidos de 50 mg. Na posologia 50 a 100 mg/m²/dia via oral (VO).

Não há superioridade terapêutica do uso trimestral sobre o mensal; logo, o início de tratamento com triptorrelina ou leuprorrelina pode ser feito com qualquer uma das posologias.¹ Em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios, pode-se aumentar a dose de 3,75 mg para 7,5 mg mensal.¹ Contudo, ainda não há dados de segurança em longo prazo sobre o aumento da dose trimestral para 22,5 mg.¹ Com respeito à goserrelina, não há estudos sobre doses maiores na ausência de adequado controle nas posologias vigentes, não sendo recomendado no PCDT.¹

O tratamento é realizado do período do diagnóstico até idade cronológica normal para o desenvolvimento de puberdade, considerando idade óssea, idade estatural, previsão de estatura final e aspectos psicossociais.¹ Sugere-se avaliar interrupção do tratamento com idade óssea próxima de 12,5 anos nas meninas e de 13,5 anos nos meninos.¹

A monitorização do tratamento com agonistas de GnRH deverá ser feita a partir de consultas clínicas com avaliação do estágio puberal (Tanner), do crescimento linear e da tolerância ou efeitos adversos do tratamento a cada 3 meses.¹ Deve-se realizar radiografia simples de mãos e punhos para monitorização da idade óssea a cada 12 meses.¹ Nos primeiros 3-6 meses de tratamento (antes da dose seguinte), novas dosagens de LH após estímulo são recomendadas, com o objetivo de evidenciar o bloqueio da secreção de gonadotrofinas.¹ Além de valores de LH em níveis pré-puberais, espera-se valores basais de estradiol no sexo feminino e da testosterona no sexo masculino na faixa pré-puberal durante o tratamento, ou seja, abaixo do limite de detecção do método utilizado para dosagem; a dosagem de LH após o uso de agonistas de GnRH (mensal ou trimestral) deve ser mantida em valores inferiores a 4 mUI/mL [IFMA, ICMA ou eletroquimioluminescência (*electrochemiluminescence immunoassay*, ECLIA)].¹ Em caso de adequado controle clínico-laboratorial após 3 meses, a mesma posologia pode ser mantida.¹ Em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios, pode-se indicar a redução do intervalo entre as doses ou o aumento de dose de leuprorrelina ou triptorrelina para 7,5 mg mensal.¹

Os análogos de GnRH são considerados bem tolerados em crianças e adolescentes.¹ Na primeira administração, pode haver sangramento vaginal.¹ Ocasionalmente podem ocorrer cefaleia e fogachos, mas de curta duração.¹ Reações locais podem ser vistas em 10%-15% dos indivíduos e, em menor proporção, podem ocasionar abscessos estéreis.¹ Raros casos de anafilaxia foram descritos.¹ Apesar de dados limitados na literatura, não há relato de prejuízo da função ovariana ou de infertilidade após descontinuidade do tratamento.¹

Após a interrupção do tratamento, os pacientes deverão ser acompanhados clinicamente por endocrinologistas pediátricos ou endocrinologistas a cada 6 meses para medidas antropométricas e avaliação da retomada da puberdade até o término do crescimento longitudinal.¹

1.5. Descrição da tecnologia

1.5.1. Indicação aprovada

NEO DECAPEPTYL LP (embonato de triptorrelina) 22,5 mg é destinado ao tratamento de⁶:

- Neoplasia maligna da próstata (câncer de próstata) hormônio dependente em estágio avançado. Também é indicado como tratamento alternativo quando a orquiectomia ou a administração de estrógenos não são indicados ou não são aceitos pelo paciente;⁶

- **Puberdade Precoce Central (PPC)** em crianças com 2 anos de idade ou mais, com início da PPC antes dos 8 anos em meninas e dos 9 anos em meninos.⁶

1.5.2. Apresentação farmacêutica

Forma farmacêutica: frasco-ampola

Via de administração: intramuscular

Apresentações comercializadas: Pó liofilizado para suspensão injetável de liberação prolongada: frasco-ampola contendo microgrânulos liofilizados + diluente x 2 mL.

1.5.3. Composição

Cada frasco-ampola (microgrânulos liofilizados) de Neo Decapeptyl LP contém a dose injetável de: embonato de triptorrelina 36,0 mg (equivalente a 22,5 mg de triptorrelina).⁶

Excipientes: polímero D, L-lactídeo-co-glicolídeo, manitol, carmelose sódica e polissorbato 80.⁶

Diluente: água para injeção (2mL).⁶

1.5.4. Mecanismo de ação

A triptorrelina é um decapeptídeo de síntese análoga do GnRH natural (hormônio de liberação das gonadotrofinas). Os estudos conduzidos na espécie humana como nos animais, mostraram que após uma estimulação inicial, a administração prolongada de triptorrelina leva a uma inibição da secreção gonadotrófica, suprimindo conseqüentemente, as funções testiculares e ovarianas. A substituição do aminoácido glicina pelo D-triptofano em posição 6 da gonadorrelina dá ao agonista uma atividade biológica mais potente que a do hormônio GnRH (GnRH, LHRH). Este aumento do efeito

pode ser atribuído a uma afinidade reforçada para os receptores hipofisários e a uma inativação mais lenta no tecido alvo.⁶

No câncer da próstata, a administração de Neo Decapeptyl LP 22,5 mg pode acarretar uma elevação inicial dos níveis sanguíneos do LH e do FSH, que tem como resultado um aumento inicial do nível de testosterona (exacerbação). A continuação do tratamento leva a uma diminuição dos níveis do LH e do FSH conduzindo a testosterona a um nível de castração em um prazo de cerca de 20 dias e também durante o período que o produto é administrado.⁶

Na puberdade precoce, a aplicação do Neo Decapeptyl LP 22,5 mg reduz o LH sérico, após estimulação com acetato de leuprolide, a níveis pré-púberes ($LH \leq 5$ UI/L), e os níveis séricos de FSH, estradiol (meninas), testosterona (meninos), a níveis pré-púberes, consistentes com a atividade de supressão gonadal.⁶

1.5.5. Contraindicações

Este medicamento é contraindicado em pacientes que apresentem:⁶

- Hipersensibilidade (alergia) a quaisquer dos componentes de sua fórmula;
- Hipersensibilidade em relação ao hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) ou hormônio liberador de gonadotropina (GnRH).

Este medicamento não deve ser administrado em caso de tumor não hormônio dependente ou após castração cirúrgica.⁶

Este medicamento é contraindicado em pacientes com compressão medular provocada por metástases por carcinoma prostático.⁶

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. Este medicamento pode causar dano fetal quando administrado em mulheres grávidas.⁶

1.5.6. Posologia e modo de usar

Aplicar uma injeção de Neo Decapeptyl LP 22,5 mg por via intramuscular profunda a cada 24 semanas.

Modo de usar:

Com o auxílio da seringa, remover o diluente da ampola e injetar no frasco-ampola contendo os microgrânulos. Agitar levemente até que seja obtida uma suspensão homogênea. Virar o frasco-ampola de cabeça para baixo e puxar o êmbolo da seringa para retirar toda a suspensão contida no frasco-ampola. Montar a agulha de injeção na seringa (calibre no mínimo 0,8 mm agulha 21G) com a suspensão pronta. Uma vez reconstituída, a suspensão deve ser aplicada imediatamente, por via intramuscular profunda.

O produto deverá ser administrado sob a supervisão de profissional da saúde.

A preparação deste medicamento deve ser realizada por profissionais da saúde. ⁶

2. Revisão sistemática

2.1. Métodos

2.1.1. Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança da triptorrelina de 22,5 mg no tratamento de Puberdade Precoce Central.

2.1.2. Questão de pesquisa

A pergunta clínica foi: “A triptorrelina de 22,5 mg é eficaz e segura para o tratamento de puberdade precoce central?”

Com base no seguinte: PICOS

P: Pacientes com puberdade precoce central

I: Triptorrelina de 22,5 mg

C: Aberto

O: Desfechos relacionados a eficácia e segurança

S: Estudos clínicos, revisões sistemáticas e/ou metanálise

2.1.3. Estratégia de busca

A estratégia de busca utilizada está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia de busca	Nº de estudos
Embase	('precocious puberty'/exp OR 'precocious puberty' OR 'precocity, sexual' OR 'premature pubarche' OR 'premature puberty' OR 'premature thelarche' OR 'proeotia' OR 'proiotia' OR 'pubertas praecox' OR 'pubertas precox' OR 'puberty praecox' OR 'puberty, precocious' OR 'sex precocity' OR 'sexual precocity') AND ('triptorelin'/exp OR '6 dextro tryptophanylgonadorelin' OR '[6 dextro tryptophan] gonadorelin' OR '[d trp 6] lhrh' OR 'arvekap' OR 'ay 25650' OR 'ay25650' OR 'd trp 6 lhrh' OR 'd trp 6 luteinising hormone releasing hormone' OR 'd trp 6 luteinizing hormone releasing hormone' OR 'decapeptyl' OR 'decapeptyl cr' OR 'decapeptyl depot' OR 'decapeptyl l' OR 'decapeptyl lp' OR 'decapeptyl retard' OR 'detryptorelin' OR 'diphereline' OR 'diphereline pr' OR 'diphereline sr' OR 'fertipeptil' OR 'gonadorelin [6 dextro tryptophan]' OR 'gonadotropin releasing hormone [6 dextro tryptophan]' OR 'gonapeptyl' OR 'gonapeptyl depot' OR 'lhrh (d trp 6)' OR 'lhrh [6 dextro tryptophan]' OR 'luteinising hormone releasing hormone [6 dextro tryptophan]' OR 'luteinizing hormone releasing hormone [6 dextro tryptophan]' OR 'moapar' OR 'neo decapeptyl' OR 'pamorelin' OR 'salvacyl' OR 'trelstar' OR 'trelstar depot' OR 'trelstar la' OR 'triptodur' OR 'triptodur kit' OR 'triptorelin' OR 'triptorelin acetate' OR 'triptorelin pamoate' OR 'triptorelin') AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [humans]/lim	53
Pubmed	"puberty, precocious"[MeSH Terms] AND ("triptorelin pamoate"[MeSH Terms] OR ("triptorelin"[All Fields] AND "pamoate"[All Fields]) OR "triptorelin pamoate"[All Fields] OR "triptorelin"[All Fields] OR "triptoreline"[All Fields]). Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Humans	48
Cochrane	puberty precocious AND triptorelin	33
Lilacs	puberty precocious AND triptorelin AND (systematic review OR randomized trial)	0
Total		134

2.1.4. Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram estudos clínicos que avaliassem a eficácia e segurança do uso da triptorelina na dosagem de 22,5 mg, em pacientes com diagnóstico confirmado de Puberdade Precoce Central.

Foram excluídas revisões narrativas, estudos de caso, estudos em animais, pôsteres de congresso.

2.1.5. Seleção dos estudos

Na primeira etapa, dois revisores analisaram títulos e resumos dos estudos localizados após a retirada dos artigos duplicados.

Na segunda etapa, os estudos selecionados foram lidos na íntegra. Os estudos que não atendiam aos critérios de elegibilidade foram excluídos. Após essa análise, as divergências foram solucionadas por consenso.

2.1.6. Desfechos avaliados

Os desfechos avaliados foram:

- Níveis séricos de LH, FSH, estradiol (meninas) e testosterona (meninos)
- Eventos adversos
- Relação idade óssea/ idade cronológica
- Alteração média do escore z
- Estágio de Tanner

2.2. Resultados

Foram obtidas 134 referências utilizando-se a estratégia de busca descrita. Com a retirada das duplicatas, analisou-se o título e resumo de 95 referências e, posteriormente, o texto completo de 3 referências. Destas, 1 publicação foi incluída nessa revisão sistemática (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma PRISMA

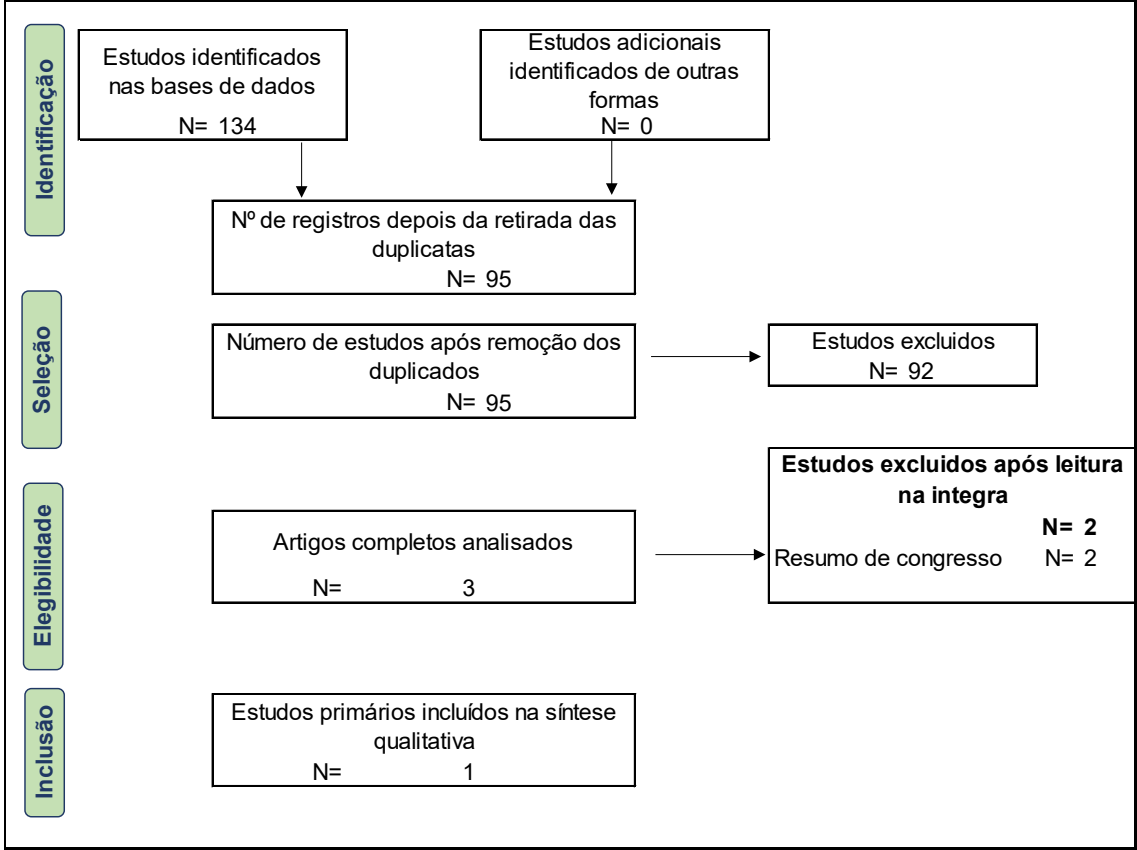


Tabela 2. Descrição do estudo

Autor, ano	Tipo do Estudo	População	Intervenção	Comparador	Idade dos pacientes	Número de pacientes incluídos	Desfechos
Klein et al. 2016 ⁷	Estudo fase III não comparativo	Meninas e meninos com Puberdade Precoce Central	Triptorrelina na dosagem de 22,5 mg	Estudo não comparativo	7,41 com uma variação de 2 a 9 anos	44	<ul style="list-style-type: none"> • Níveis séricos de LH, FSH, estradiol (meninas) e testosterona (meninos) • Eventos adversos • Relação idade óssea/ idade cronológica • Alteração média do escore z • Estágio de Tanner

Klein et al. 2016⁷

Estudo clínico aberto, não comparativo, multicêntrico de fase III para avaliar a eficácia e segurança da aplicação semestral de embonato de triptorrelina 22,5 mg na supressão do eixo pituitário-gonadal em pacientes com Puberdade Precoce Central (PPC). Dezoito centros nos EUA, Chile e México participaram do estudo no período de 2012 a 2014. Após um período de triagem de 14 dias, 44 pacientes (39 meninas e 5 meninos) com PPC foram selecionados para receber, por via intramuscular, duas doses de triptorrelina ao longo de 12 meses (337 dias), com um intervalo de 6 meses (168 dias) entre as doses.

Os níveis séricos de LH, FSH, estradiol (meninas) e testosterona (meninos) foram medidos na triagem e nos meses 1, 2, 3, 6, 9 e 12 (dias 29, 57, 85, 169, 253 e 337). LH e FSH foram avaliados antes e 30 minutos após a estimulação com acetato de leuprolide comercial 20 µg/kg. Dois dias (48h) após a segunda aplicação de triptorrelina, foi examinado os níveis séricos de LH, estradiol em meninas e testosterona em meninos (fenômeno agudo sobre crônico [AOC]) em um subconjunto de 22 crianças.

O estadiamento da puberdade por medidas do volume testicular com orquidômetro e exame das mamas por palpação foi feito de acordo com o método de Tanner modificado. A ultrassonografia trans abdominal em meninas foi realizada na triagem e aos 6 e 12 meses. A idade óssea foi avaliada por raios-X da mão e punho esquerdo tirados na triagem e aos 6 e 12 meses. A avaliação da idade óssea foi realizada por dois revisores independentes sob responsabilidade do sistema biomédico (MO, USA). Os pacientes foram acompanhados até o dia 337 (mês 12).

As características demográficas e da doença, como idade, peso, altura, IMC, estágio puberal, idade óssea e etnia estão resumidas na Tabela 3. No início do estudo 13,6% dos pacientes foram definidos como estágio 2 de Tanner, 65,9% como estágio 3 e 20,5% como estágio 4.

Tabela 3. Características demográficas e da doença na linha de base e no 12º mês

Linha de base das características demográficas		Feminino n = 39 (88,6%)	Masculino n = 5 (11,4%)	Todos n = 44	
Idade ^a	Média (DP)	7,21 (1,22)	9,00 (0,00)	7,41 (1,28)	
	Mediana (Min – Max)	8,00 (2,00-8,00)	9,00 (9,00–9,00)	8,00 (2,00–9,00)	
Peso, kg	Média (DP)	32,14 (8,07)	38,18 (10,00)	32,83 (8,40)	
	Mediana (Min – Max)	34,00 (15,30-48,70)	35,20 (28,50-54,00)	34,00 (15,30–54,00)	
Altura, cm	Média (DP)	133,21 (10,30)	147,00 (7,35)	134,77 (10,88)	
	Mediana (Min – Max)	135,00 (103,00-151,00)	147,00 (137,00-155,00)	137,00 (103,00-155,00)	
BMI, kg/m ²	Média (DP)	17,80 (2,62)	17,48 (3,31)	17,76 (2,66)	
	Mediana (Min – Max)	18,06 (11,77-23,76)	17,15 (14,81-23,07)	18,00 (11,77-23,76)	
Raça	Asiático	1 (2,27%)	1 (20,00%)	2 (4,55%)	
	Negro / Afro-Americano	11 (25,00%)	1 (20,00%)	12 (27,27%)	
	Outros	4 (9,09%)	–	4 (9,09%)	
	Branco	23 (52,27%)	3 (60,00%)	26 (59,09%)	
Características da doença		Feminino Linha de Base	Masculino Linha de Base	Todos Linha de Base	Todos 12º mês
Estágio Puberal	Estágio de Tanner				
	1	–	–	–	12 (4,55%)
	2	6 (15,39%)	–	6 (13,64%)	11 (25,00%)
	3	24 (61,54%)	5 (100,00%)	29 (65,91%)	22 (50,00%)
	4	9 (23,08%)	–	9 (20,45%)	8 (18,18%)
	5	–	–	–	1 (2,27%)
Idade óssea, meses	Média (SD)	130,21 (17,07)	151,20 (7,82)	132,55 (17,57)	140,32 (16,55)
	Mediana (Min-Máx)	132,00 (94,00-162,00)	156,00 (138,00-156,00)	132,00 (94,00-162,00)	144,00 (94,00-162,00)
Razão de BA/CA ^b	Média (SD)	1,46 (0,32)	1,31 (0,07)	1,44 (0,30)	1,34 (0,20)
	Mediana (Min – Max)	1,43 (1,09–3,03)	1,33 (1,20-1,39)	1,40 (1,09–3,03)	1,32 (1,08-2,24)

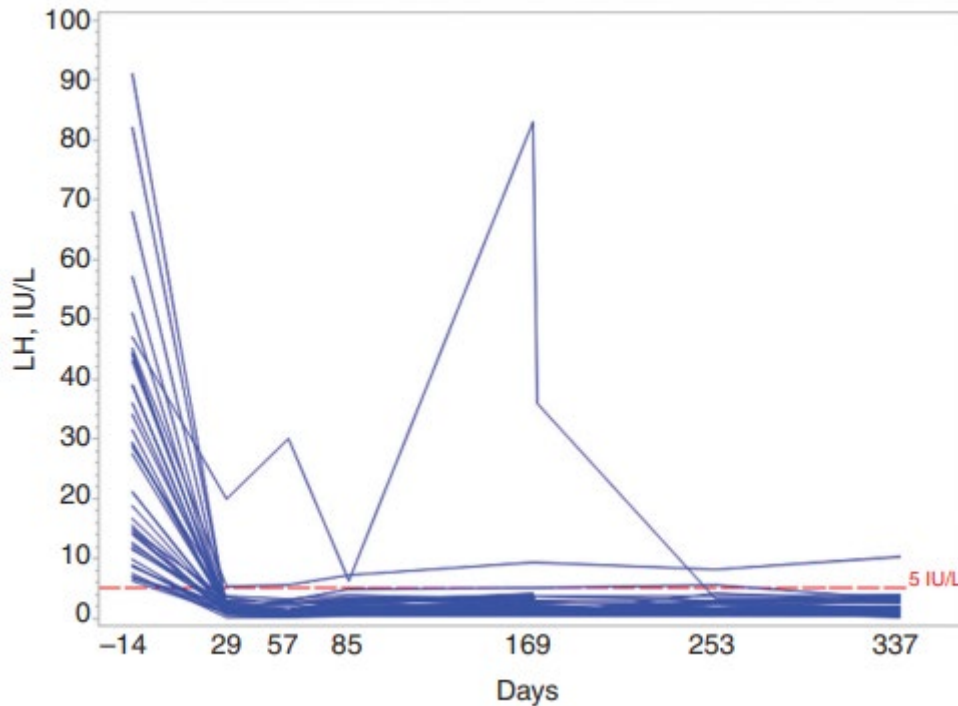
Legenda: ^aAnos completos; ^bBA/ CA, razão de idade óssea / idade cronológica.

RESULTADOS DO ESTUDO:

Parâmetros hormonais

Na população ITT, 41 pacientes de 44 (93,2%, IC 95% [81,3%; 98,6%]) apresentaram níveis de LH pré-púberes no mês 6 e mantiveram a supressão de LH até o mês 12. Os níveis séricos de LH individuais ao longo do estudo são representados na Figura 2. Três pacientes não conseguiram suprimir LH no mês 6. Um menino de 9 anos teve um LH não suprimido de 9,4 UI/L no mês 6. No mês 12, seu LH ainda era de 10,2 UI/L. Outro menino de 9 anos teve um LH de 5,1 UI/L no mês 6. No entanto, no mês 12, seu LH foi suprimido a um nível pré-púbere (3,2 UI/L). Uma menina de 8 anos com um LH de 83 UI/L no mês 6 teve um problema técnico com a primeira injeção de triptorrelina. Não houve dificuldades com a segunda injeção e no mês 12 o LH foi suprimida à um nível pré-púbere (3,6 UI/L) nesta paciente. Os detalhes desses pacientes são apresentados na Tabela 2. Uma análise exploratória sobre a supressão de LH foi realizada usando LH ≤ 4 UI/L como ponto de corte. Em comparação com a análise primária com um ponto de corte de 5 UI/L, apenas um paciente, um menino de 9 anos, não manteve a supressão de LH (LH 4,1 UI/L aos 6 e 9 meses). No entanto, seus níveis de testosterona eram pré-púberes em cada ponto, sendo 5,5 ng/dL, 7,0 ng/dL e 5,0 ng/dL nos meses 6, 9 e 12, respectivamente.

Figura 2. Níveis individuais de LH sérico em todos os pacientes ao longo do estudo. Três pacientes não conseguiram suprimir o LH abaixo de 5 UI/L (linha vermelha) em 6 meses (dia 169). No final do estudo (dia 337) apenas um paciente tinha níveis de LH pré-puberal.



O LH estimulado médio diminuiu drasticamente durante o tratamento de 27,2 UI/L no início do estudo para níveis variando de 2,0 a 4,2 UI/L, e o LH basal médio diminuiu de 2,1 UI/L no início do estudo para níveis variando de 0,4 a 0,7 UI/L. Da mesma forma, o FSH estimulado médio diminuiu no tratamento de 10,0 UI/L na linha de base para níveis variando de 1,2 a 3,3 UI/L, e os níveis médios de FSH basal diminuíram de 4,4 UI/L na linha de base para níveis variando de 0,8 UI/L a 1,6 UI/L.

Os níveis médios de LH, FSH, bem como os níveis médios de estradiol (meninas) e testosterona (meninos) ao longo do estudo são ilustrados nas Figura 3 e Figura 4 para meninas e meninos, respectivamente.

Figura 3. Média (\pm DP) dos níveis séricos de LH (estimulado), FSH e estradiol em meninas (população ITT).

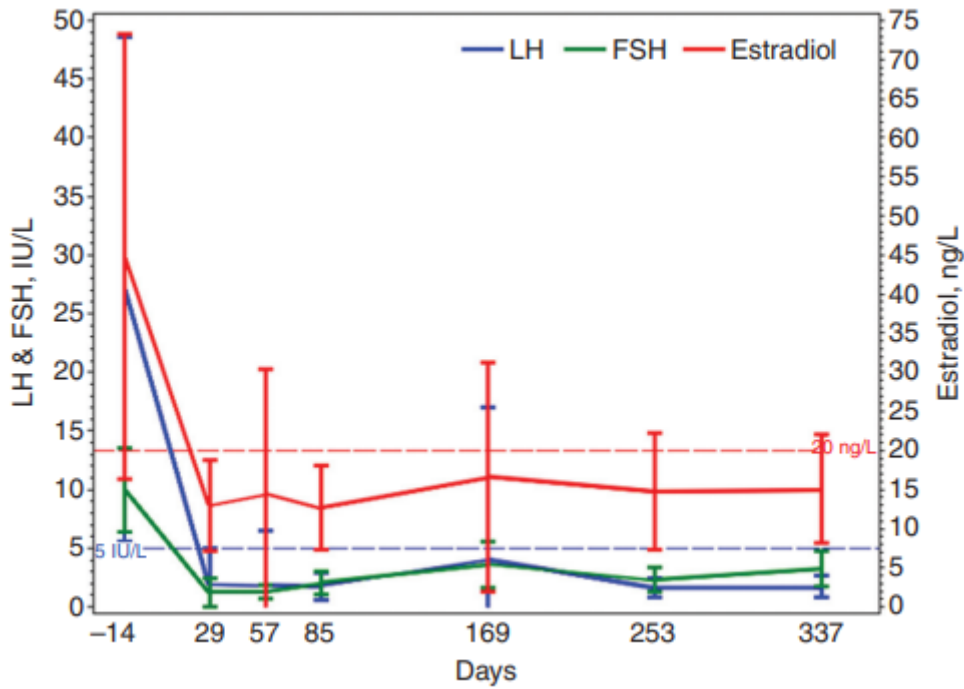
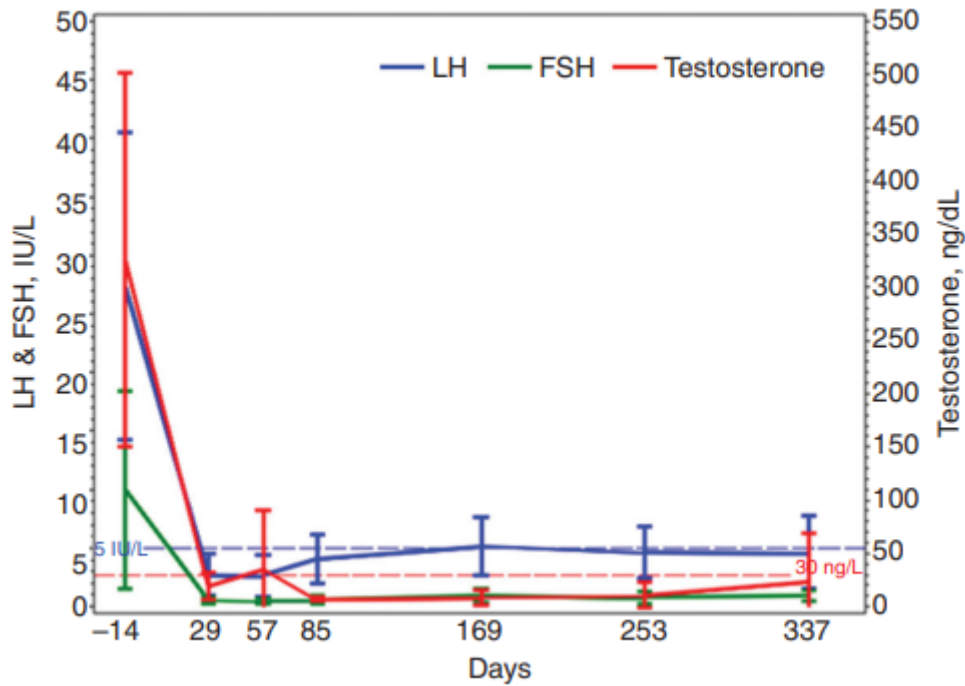


Figura 4. Média (\pm SD) dos níveis séricos de LH (estimulado), FSH e testosterona em meninos (população ITT).



A porcentagem de meninas com níveis de estradiol pré-púbere (<20 pg/mL) variou de 79,5% a 92,3% entre o mês 1 e 12, enquanto a porcentagem de meninos com níveis de testosterona pré-púbere (<30 ng/dL) variou de 80,0% a 100,0%. A taxa de sucesso menor que 100% para meninos nos meses 1, 2, 9 e 12 é devido a um único menino, que não conseguiu suprimir seu LH aos níveis pré-púberes.

No subconjunto AOC três (13,6%) de 22 pacientes tinham LH > 5 UI/L, estradiol > 20 pg/mL (meninas) ou testosterona > 30 ng/dL (meninos) no dia 171, 48h após a segunda aplicação de triptorrelina. No entanto, duas dessas três meninas já tinham níveis não suprimidos de LH e/ou estradiol no dia 169, antes da segunda injeção de triptorrelina. Portanto, apenas uma paciente (4,5%) apresentou um fenômeno real de AOC, com apenas estradiol não suprimido (32 pg/mL).

Parâmetros não hormonais

A porcentagem de crianças com redução na relação idade óssea/ idade cronológica (BA/CA) durante o tratamento foi de 63,6% no mês 6 e 95,5% no mês 12. A média (DP) da razão BA/CA foi de 1,40 (0,24) em 6 meses e 1,34 (0,20) em 12 meses. A proporção média (DP) de mudança da linha de base em BA para mudança da linha de base em CA foi de 0,84 (0,99) em 6 meses e 0,67 (0,50) em 12 meses. A velocidade média de crescimento foi de 6,8 cm/ano no mês 6 e 6,1 cm/ano no mês 12. A alteração média do escore Z de altura para idade da linha de base foi 0,1 no mês 6 e 0,0 no mês 12, enquanto a alteração média correspondente do percentil de altura para idade foi 1,0 no mês 6 e 0,9 no mês 12, sugerindo que a aceleração do crescimento estava desacelerando.

O estágio de Tanner estava estável ou reduzido em 90,9% dos pacientes entre a linha de base e o mês 6 e em 88,6% dos pacientes entre a linha de base e o mês 12. A porcentagem de meninas com regressão do comprimento uterino foi de 69,2% no mês 6 e 76,9% no mês 12. Todos os meninos mostraram ausência de progressão dos volumes dos testículos nos meses 6 e 12.

Segurança

Todos os pacientes completaram 48 semanas de tratamento e não houve interrupções no tratamento. Um total de 82 eventos adversos (EAs) emergentes do tratamento principalmente leves (89,0%) foram relatados por 33 (75,0%) de 44 pacientes durante o estudo. Os eventos adversos mais frequentes relatados em > 5% dos pacientes foram

nasofaringite (13,6%), cefaleia (13,6%), infecção do trato respiratório superior (9,1%), gastroenterite (6,8%) e tosse (6,8%). Cinco dos eventos adversos relatados para quatro (9,1%) pacientes foram considerados relacionados à triptorrelina. Duas pacientes (4,6%) apresentaram sangramento vaginal leve logo após o início do tratamento, do dia 15 ao dia 18 e do dia 3 ao dia 18, respectivamente. Além disso, na menina (2,3%), cujo LH não foi suprimido no mês 6 após problemas técnicos com a primeira injeção, o sangramento menstrual voltou duas vezes entre a primeira e a segunda injeção, do dia 66 ao 71 e do dia 166 ao 169, mas não apareceu após a segunda injeção. Um paciente (2,3%) relatou dor leve no local da injeção. Um EA sério, avaliado como não relacionado ao medicamento, foi relatado durante o estudo. Um paciente com distúrbio convulsivo no início do estudo apresentou uma infecção grave de um estimulador do nervo vago.

Houve uma boa tolerância no local da injeção de triptorrelina, tanto imediatamente como 2 horas após a primeira e a segunda injeção. O único sintoma clinicamente significativo relatado foi dor leve sentida por um paciente imediatamente após a primeira injeção.

Não houve alterações substanciais inesperadas ou clinicamente significativas nos parâmetros laboratoriais ou sinais vitais durante o tratamento. Vinte pacientes de 23 com alta fosfatase alcalina (ALP), para a idade cronológica, no início do estudo, normalizaram seus níveis durante o tratamento. O ALP sérico é reconhecido como um marcador de formação óssea e velocidade de crescimento.

2.3. Discussão e conclusão

Atualmente, não há comparação direta em ensaios randomizados entre os agonistas de GnRH disponíveis no PCDT para o tratamento da puberdade precoce central, mas os dados provenientes dos estudos não comparativos demonstram que os agonistas parecem ser igualmente eficazes na supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.^{2,3} Portanto, a escolha entre as opções depende da preferência do paciente e do critério médico.^{2,3}

No estudo de Klein e colaboradores (2016), 93,2% dos pacientes tratados com embonato de triptorrelina 22,5 mg apresentaram níveis de LH pré-púberes (LH estimulado ≤ 5 IU/L) no mês 6 e mantiveram a supressão de LH até o mês 12. A porcentagem de pacientes com supressão de LH excedeu 93% em cada ponto de tempo da avaliação e atingiu 97,7% no mês 12. Nenhum evento adverso inesperado

relacionado ao medicamento foi relatado. Portanto, a formulação de embonato de triptorrelina semestral é segura e eficaz na supressão do eixo hipófise-gonadal em crianças com puberdade precoce central. O intervalo de aplicação estendido pode melhorar a adesão ao tratamento e aumentar o conforto no manejo do tratamento da puberdade precoce central.

Com base nos dados clínicos disponíveis e considerando que a triptorrelina já faz parte do PCDT, solicitamos a incorporação da concentração de 22,5mg de triptorrelina (Neo Decapeptyl LP) para uso semestral como uma alternativa ao tratamento de pacientes com puberdade precoce central tratados pelo SUS.

3. Custo-minimização

3.1. Métodos

3.1.1. População em estudo e subgrupos

Meninas com diagnóstico confirmado de puberdade precoce central entre 2 e 8 anos e meninos com diagnóstico confirmado de puberdade precoce central entre 2 e 9 anos, candidatos a tratamento com agonistas de GnRH.

Foi simulada uma coorte de 100 pacientes.

3.1.2. Contexto e local

O atual PCDT para o tratamento de puberdade precoce central, disponibiliza as seguintes opções terapêuticas de agonistas de GnRH:¹

- Gosserrelina com seringas preenchidas de 3,6 e 10,8 mg. Na posologia 3,6 mg subcutâneo (SC) a cada mês ou 10,8 mg a cada 3 meses;
- Leuprorrelina com frasco-ampolas com 3,75 e 11,25 mg. Na posologia 3,75 mg intramuscular (IM) a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses; 7,5 mg IM a cada mês em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios; 3,75 mg IM para o teste diagnóstico;
- Triptorrelina com frasco-ampolas com 3,75 e 11,25 mg. Na posologia 3,75 mg IM a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses; 7,5 mg IM a cada mês em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios;
- Acetato de medroxiprogesterona com frasco-ampolas com 150 mg/mL ou 50 mg/mL. Na posologia 50 a 150 mg IM a cada mês;
- Acetato de ciproterona com comprimidos de 50 mg. Na posologia 50 a 100 mg/m²/dia via oral (VO).

Considerando que não existe superioridade terapêutica entre os agonistas de GnRH, foi realizada uma análise de custo minimização. Para maiores detalhes de dados clínicos basta acessar o item 1.4.1 deste relatório.

3.1.3. Perspectiva da análise

A perspectiva de análise é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

3.1.4. Alternativas comparadas

Considerando o artigo 15, parágrafo primeiro, inciso quarto, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências, e o artigo 47, parágrafo único, inciso primeiro, alínea c, item 14, e inciso segundo, alínea e, da Portaria nº 2.009, de 13 de setembro de 2012, que aprova o Regimento Interno da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), e a Diretriz Metodológica de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde⁸, a tecnologia proposta deverá ser comparada com as tecnologias em saúde disponíveis no SUS para a condição clínica em questão.

Atendendo a este Decreto, o custo do tratamento com NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) foi comparado com os atuais agonistas de GnRH presentes no PCDT:

- Gosserrelina com seringas preenchidas de 3,6 e 10,8 mg. Na posologia 3,6 mg subcutâneo (SC) a cada mês ou 10,8 mg a cada 3 meses;
- Leuprorrelina com frasco-ampolas com 3,75 e 11,25 mg. Na posologia 3,75 mg intramuscular (IM) a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses; 7,5 mg IM a cada mês em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios; 3,75 mg IM para o teste diagnóstico;
- Triptorrelina com frasco-ampolas com 3,75 e 11,25 mg. Na posologia 3,75 mg IM a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses; 7,5 mg IM a cada mês em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios;
- Acetato de medroxiprogesterona com frasco-ampolas com 150 mg/mL ou 50 mg/mL. Na posologia 50 a 150 mg IM a cada mês;
- Acetato de ciproterona com comprimidos de 50 mg. Na posologia 50 a 100 mg/m²/dia via oral (VO).

3.1.5. Horizonte temporal

Sabe-se que o tratamento é realizado do período do diagnóstico até idade cronológica normal para o desenvolvimento de puberdade, considerando idade óssea, idade

estatural, previsão de estatura final e aspectos psicossociais.¹ Portanto, não há como definir um tempo de tratamento padrão para a coorte.

Neste modelo, o horizonte temporal definido foi de 5 anos de tratamento. A justificativa é que será um tempo médio de tratamento para a coorte considerada nesse modelo, que é de meninas entre 2 e 8 anos e meninos entre 2 e 9 anos.

3.1.6. Desfechos de saúde utilizados para o modelo

Os agonistas de GnRH não foram comparados diretamente em ensaios randomizados, mas parecem ser igualmente eficazes na supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e a escolha entre as opções depende da preferência do paciente e do critério médico.^{2,3} Portanto, foi desenvolvida uma análise de custo-minimização, na qual se considera que a eficiência das tecnologias são equivalentes, assim, foram levados em conta apenas os custos associados a cada tratamento.

3.1.7. Estimativa de recursos e custos despendidos

Os preços dos medicamentos estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Preços dos medicamentos considerados na análise

	Dose por ano	Custo por dose	Referência
Acetato de Ciproterona	13.323	R\$ 0,51	Custo: Sigtap; Dose: PCDT Nota: A quantidade de doses anuais é uma média para a coorte masculina e feminina, considerando a dose média de 75 mg/m ² /dia via oral
Acetato de medroxiprogesterona	12	R\$ 12,02	Custo: Banco de preço em Saúde (ampola de 150 mg); Dose: PCDT
Leuprorrelina 3,75 mg	12	R\$ 127,32	Custo: Sigtap; Dose: PCDT
Leuprorrelina 11,25 mg	4	R\$ 890,94	Custo: Sigtap; Dose: PCDT
Gosserrelina 3,60 mg	12	R\$ 322,75	Custo: Sigtap; Dose: PCDT
Gosserrelina 10,80 mg	4	R\$ 865,21	Custo: Sigtap; Dose: PCDT
Triptorrelina 3,75 mg	12	R\$ 350,74	Custo: Sigtap; Dose: PCDT
Triptorrelina 11,25 mg	4	R\$ 1.103,92	Custo: Sigtap; Dose: PCDT
NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina)	2	R\$ 2.196,92	Preço proposto pela ACHÉ para a incorporação

3.1.8. Método de modelagem

Estudos de custo-minimização são indicados, de acordo com o manual de preparação de estudos econômicos do Ministério da Saúde⁸, quando há fortes evidências de eficácia equivalente entre alternativas concorrentes e somente quando não se espera que a avaliação de outros parâmetros (efeitos adversos leves, método de uso) afetem significativamente a qualidade de vida dos usuários.

3.1.9. Pressupostos do modelo

Foram consideradas as seguintes premissas:

- Assumiu-se equivalência terapêutica^{2,3}
- A taxa de mortalidade não foi considerada.
- No modelo, o desperdício de medicamentos não foi considerado, uma vez que o Ministério da Saúde não considera essa variante.
- Não foi considerado o custo de eventos adversos
- Foi estimado que o tempo de tratamento médio é de 5 anos

3.1.10. Métodos analíticos de apoio

A análise de sensibilidade é uma forma de analisar a incerteza dos resultados da análise econômica, sendo realizada com base na modificação de parâmetros clínicos e

econômicos básicos no modelo, testando, portanto, a estabilidade das conclusões da análise em relação à variação dos parâmetros do estudo.

A variação de cada parâmetro depende da variação nos dados obtidos de diferentes fontes de dados. A estratégia em estudo, mantendo-se estável ao longo da variação de valores plausíveis para um determinado parâmetro, o resultado do modelo é insensível à variação do parâmetro.

3.1.10.1. Análise de sensibilidade univariada e probabilística

A Análise de sensibilidade univariada consiste em variar um parâmetro por vez. A análise de sensibilidade probabilística consiste na variação de múltiplos parâmetros, realizada por meio de uma simulação de Monte Carlo de dez mil interações; os parâmetros do modelo são variados simultaneamente.

A Tabela 5 apresenta os parâmetros variados, suas respectivas faixas de variação e as referências utilizadas como base.

Tabela 5. Parâmetros modificados na análise de sensibilidade

Comparação		Valor usado	Distribuição	Média	DP	Mínimo	Máximo	Referência
Triptorrelina 3,5 mg	Uso da triptorrelina em 7,5 mg por mês	12	normal	12,00	3	12	24	Modificando a dose para 7,5 mg IM a cada mês Essa dose é utilizada em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios
Acetato de Ciproterona	Dose do acetato de Ciproterona	13323	normal	13323	1688,13	9.673	16.425	Amplitude de dose
Todos os comparadores	Duração do tratamento	5	normal	5	2,25	1	10	Premissa

3.2. Resultados

3.2.1. Resultado Caso base

De acordo com o modelo desenvolvido, a utilização do NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) apresenta uma diferença de custo de -R\$ 1.200.317,50, R\$ 2.124.800,00, R\$ 1.433.000,00, R\$ 415.040,00, R\$ 260.420,00, R\$ 466.500,00, R\$ 92.480,00, - R\$ 10.920,00, quando comparado com a acetato de ciproterona, acetato de medroxiprogesterona, leuprorrelina 3,75 mg, leuprorrelina 11,25 mg, goserrelina 3,60 mg, goserrelina 10,80 mg, triptorrelina 3,75 mg e triptorrelina 11,25 mg, respectivamente, em um horizonte temporal de 5 anos (Tabela 6).

Tabela 6. Resultado do caso base

	Dose por ano	Tempo de tratamento (ano)	Custo por dose	Custo anual	Diferença (NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) de vs.)
Acetato de ciproterona	13.323	5	R\$ 0,51	R\$ 3.397.237,50	-R\$ 1.200.317,50
Acetato de medroxiprogesterona	12	5	R\$ 12,02	R\$ 72.120,00	R\$ 2.124.800,00
Leuprorrelina 3,75 mg	12	5	R\$ 127,32	R\$ 763.920,00	R\$ 1.433.000,00
Leuprorrelina 11,25 mg	4	5	R\$ 890,94	R\$ 1.781.880,00	R\$ 415.040,00
Gosserrelina 3,60 mg	12	5	R\$ 322,75	R\$ 1.936.500,00	R\$ 260.420,00
Gosserrelina 10,80 mg	4	5	R\$ 865,21	R\$ 1.730.420,00	R\$ 466.500,00
Triptorrelina 3,75 mg	12	5	R\$ 350,74	R\$ 2.104.440,00	R\$ 92.480,00
Triptorrelina 11,25 mg	4	5	R\$ 1.103,92	R\$ 2.207.840,00	-R\$ 10.920,00
NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina)	2	5	R\$ 2.196,92	R\$ 2.196.920,00	

3.2.2. Resultado análise de Sensibilidade Univariada

NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. acetato de ciproterona

O parâmetro que mais afetou o resultado foi a mudança de dose do acetato de ciproterona

Tabela 7. Análise de sensibilidade univariada: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. acetato de ciproterona

Parâmetro	Mínimo	Média	Máximo
Mudança de dose do acetato de ciproterona	-R\$ 269.567,50	-R\$ 1.200.317,50	-R\$ 1.991.455,00
Duração do tratamento	-R\$ 240.063,50	-R\$ 1.200.317,50	-R\$ 2.400.635,00

NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. acetato de medroxiprogesterona

Para essa comparação foi modificado apenas a duração do tratamento.

Tabela 8. Análise de sensibilidade univariada: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. acetato de medroxiprogesterona

Parâmetro	Mínimo	Média	Máximo
Duração do tratamento	R\$ 424.960,00	R\$ 2.124.800,00	R\$ 4.249.600,00

NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. leuprorrelina 3,75 mg

Para essa comparação foi modificado apenas a duração do tratamento.

Tabela 9. Análise de sensibilidade univariada: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. leuprorrelina 3,75 mg

Parâmetro	Mínimo	Média	Máximo
Duração do tratamento	R\$ 286.600,00	R\$ 1.433.000,00	R\$ 2.866.000,00

NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. leuprorrelina 11,25 mg

Para essa comparação foi modificado apenas a duração do tratamento.

Tabela 10. Análise de sensibilidade univariada: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. leuprorrelina 11,25 mg

Parâmetro	Mínimo	Média	Máximo
Duração do tratamento	R\$ 83.008,00	R\$ 415.040,00	R\$ 830.080,00

NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. goserrelina 3,60 mg

Para essa comparação foi modificado apenas a duração do tratamento.

Tabela 11. Análise de sensibilidade univariada: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. goserrelina 3,60 mg

Parâmetro	Mínimo	Média	Máximo
Duração do tratamento	R\$ 52.084,00	R\$ 260.420,00	R\$ 520.840,00

NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. goserrelina 10,80 mg

Para essa comparação foi modificado apenas a duração do tratamento.

Tabela 12. Análise de sensibilidade univariada: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. goserrelina 10,80 mg

Parâmetro	Mínimo	Média	Máximo
Duração do tratamento	R\$ 93.300,00	R\$ 466.500,00	R\$ 933.000,00

NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. triptorrelina 3,75 mg

O parâmetro que mais afetou o resultado foi o uso da triptorrelina em 7,5 por mês.

Tabela 13. Análise de sensibilidade univariada: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. triptorrelina 3,75 mg

Parâmetro	Mínimo	Média	Máximo
Uso da triptorrelina em 7,5 por mês	R\$ 92.480,00	R\$ 92.480,00	-R\$ 2.011.960,00
Duração do tratamento	R\$ 18.496,00	R\$ 92.480,00	R\$ 184.960,00

NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. triptorrelina 11,25 mg

Para essa comparação foi modificado apenas a duração do tratamento.

Tabela 14. Análise de sensibilidade univariada: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. triptorrelina 11,25 mg

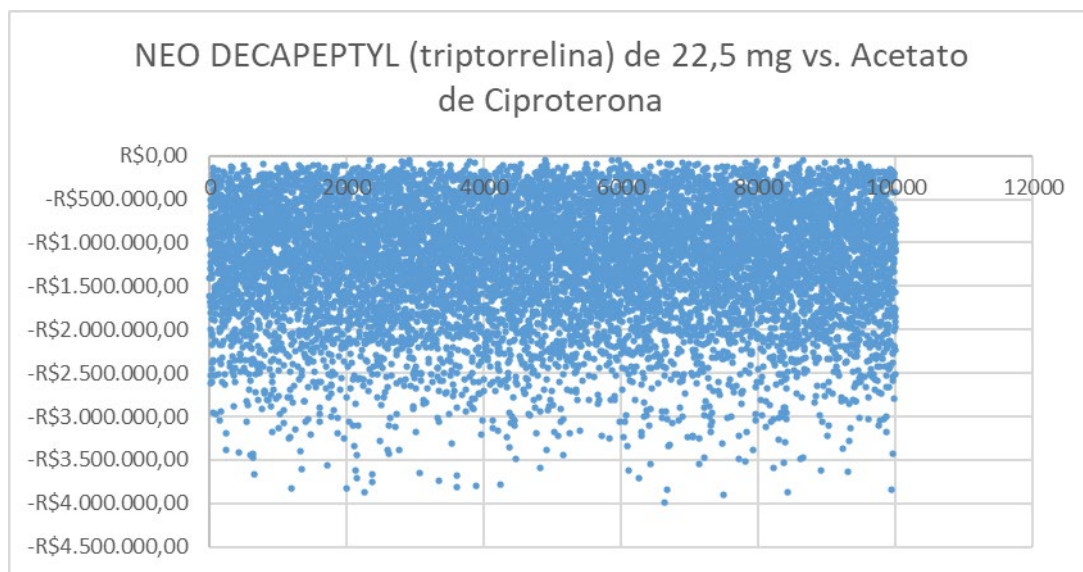
Parâmetro	Mínimo	Média	Máximo
Duração do tratamento	-R\$ 2.184,00	-R\$ 10.920,00	-R\$ 21.840,00

3.2.3. Resultado análise de sensibilidade probabilística

NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. acetato de ciproterona

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) após 10.000 interações, demonstrou que em 100% das vezes o NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) reduz custo.

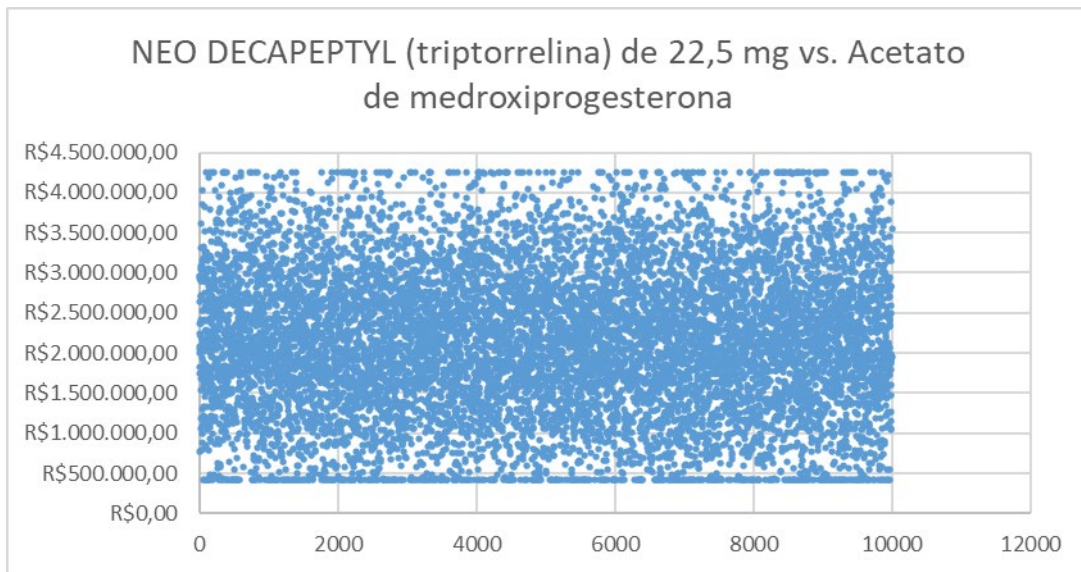
Figura 5. Análise de sensibilidade probabilística: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. acetato de ciproterona



NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. acetato de medroxiprogesterona

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) após 10.000 interações, demonstrou que em 0% das vezes o NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) reduz custo.

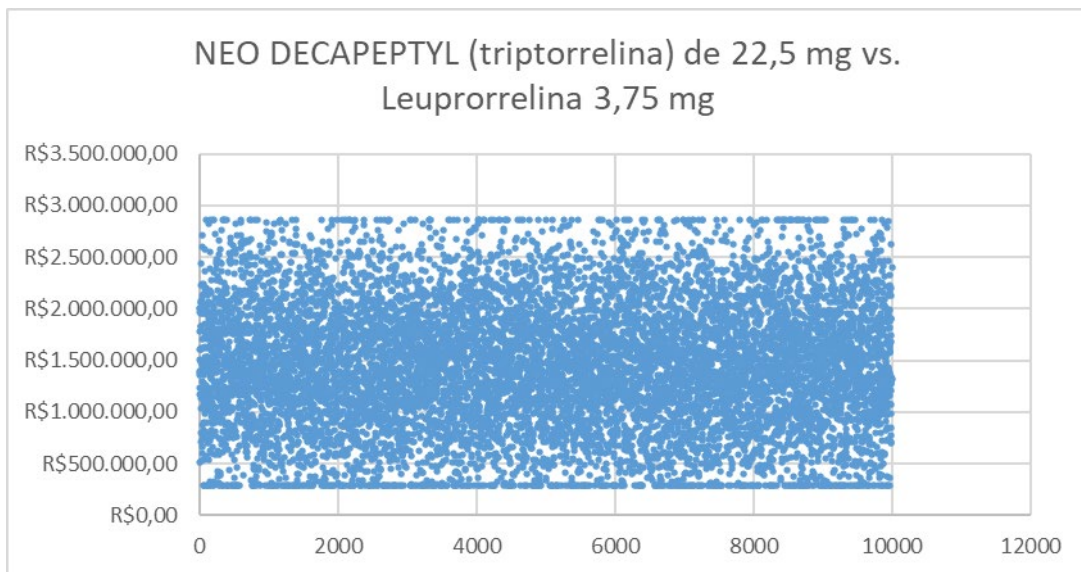
Figura 6. Análise de sensibilidade probabilística: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. acetato de medroxiprogesterona



NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. leuprorrelina 3,75 mg

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) após 10.000 interações, demonstrou que em 0% das vezes o NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) reduz custo.

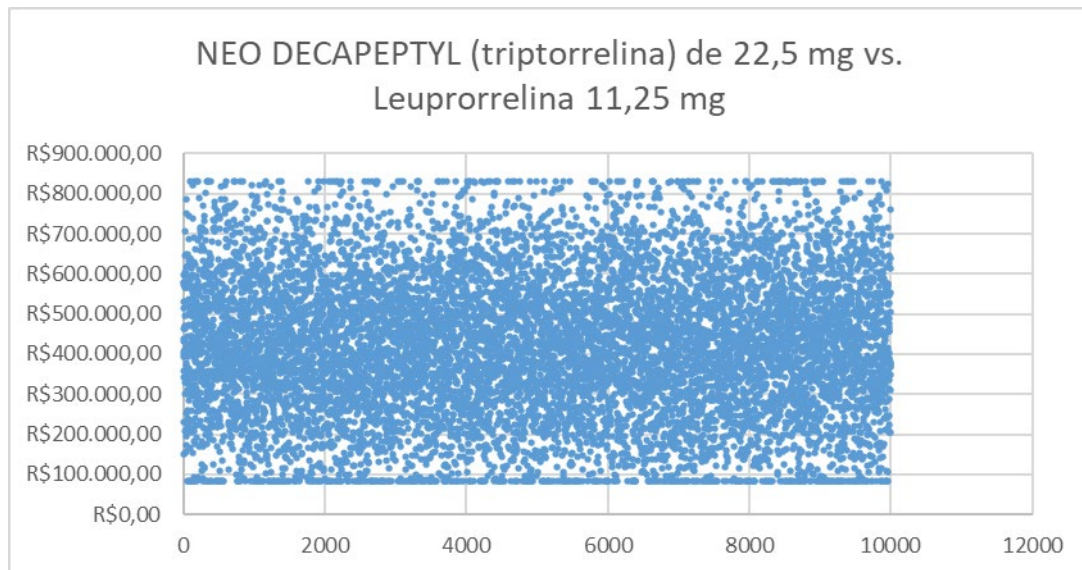
Figura 7. Análise de sensibilidade probabilística: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. leuprorrelina 3,75 mg



NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. leuprorrelina 11,25 mg

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) após 10.000 interações, demonstrou que em 0% das vezes o NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) reduz custo.

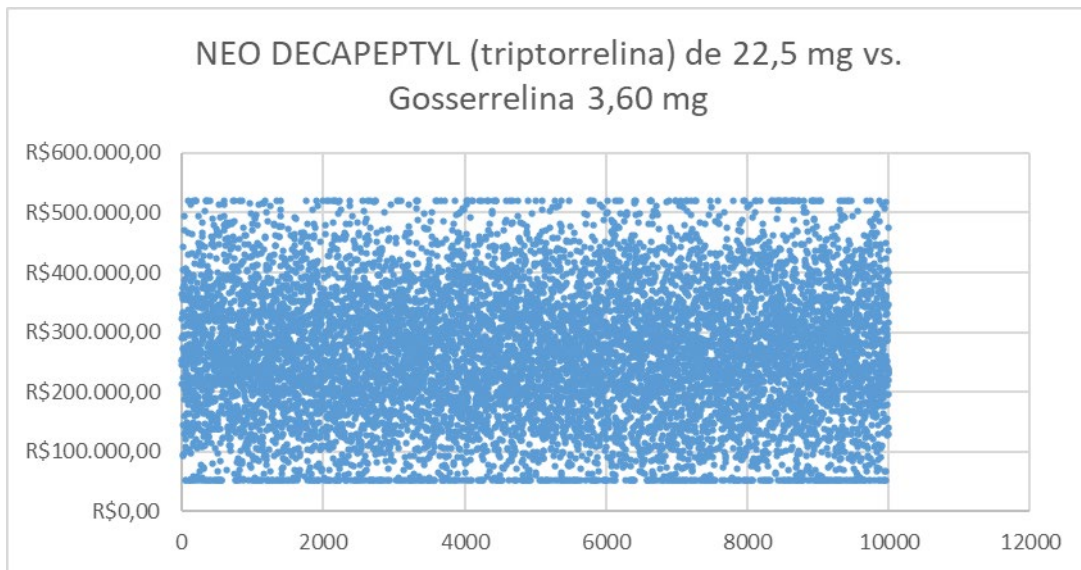
Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. leuprorrelina 11,25 mg



NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. gosserrrelina 3,60 mg

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) após 10.000 interações, demonstrou que em 0% das vezes o NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) reduz custo.

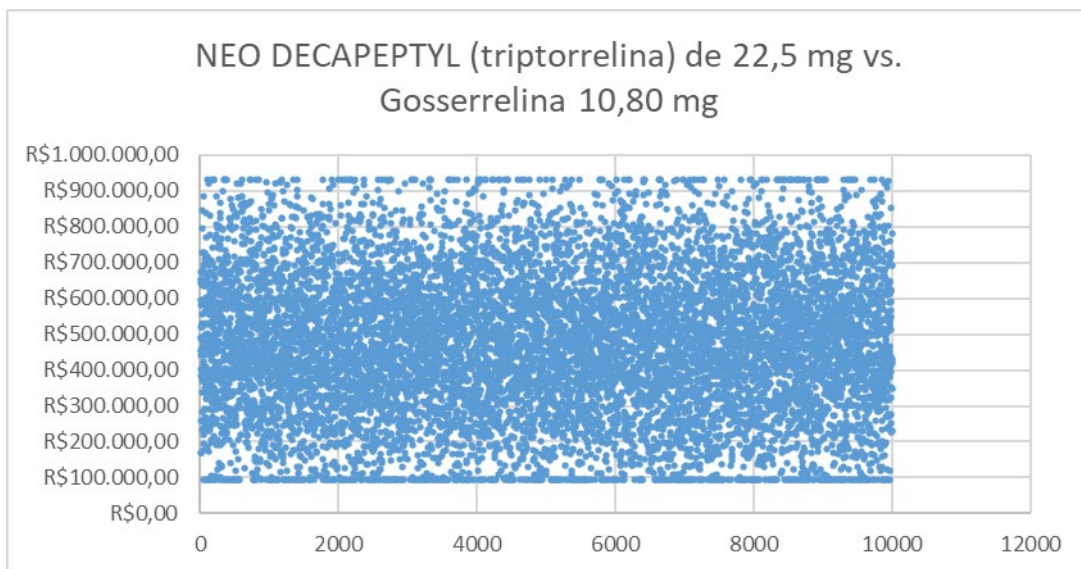
Figura 9. Análise de sensibilidade probabilística: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. goserrelina 3,60 mg



NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. goserrelina 10,80 mg

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) após 10.000 interações, demonstrou que em 0% das vezes o NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) reduz custo.

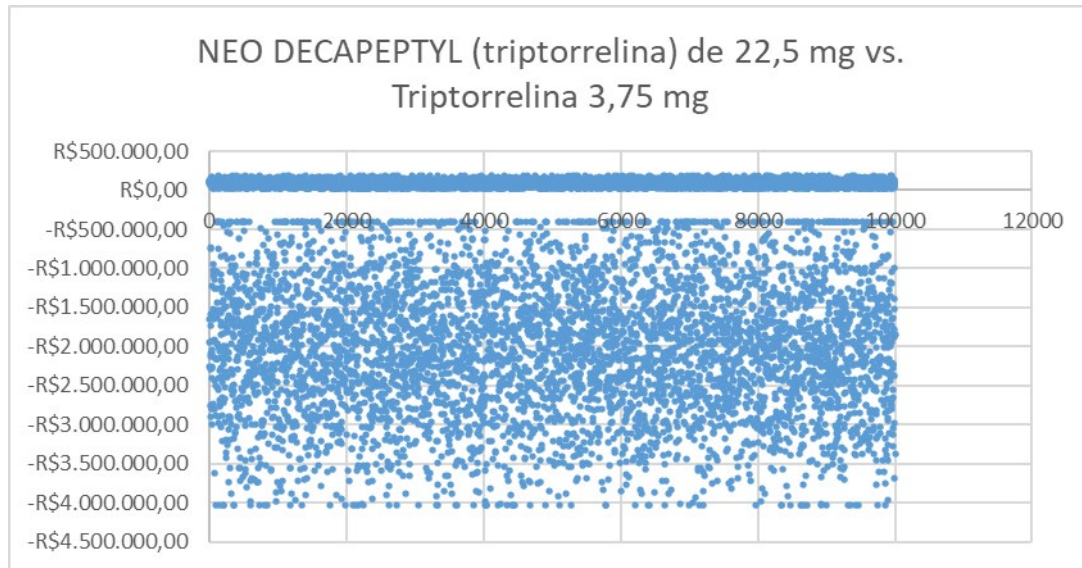
Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. goserrelina 10,80 mg



NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. triptorrelina 3,75 mg

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) após 10.000 interações, demonstrou que em 46,65% das vezes o NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) reduz custo.

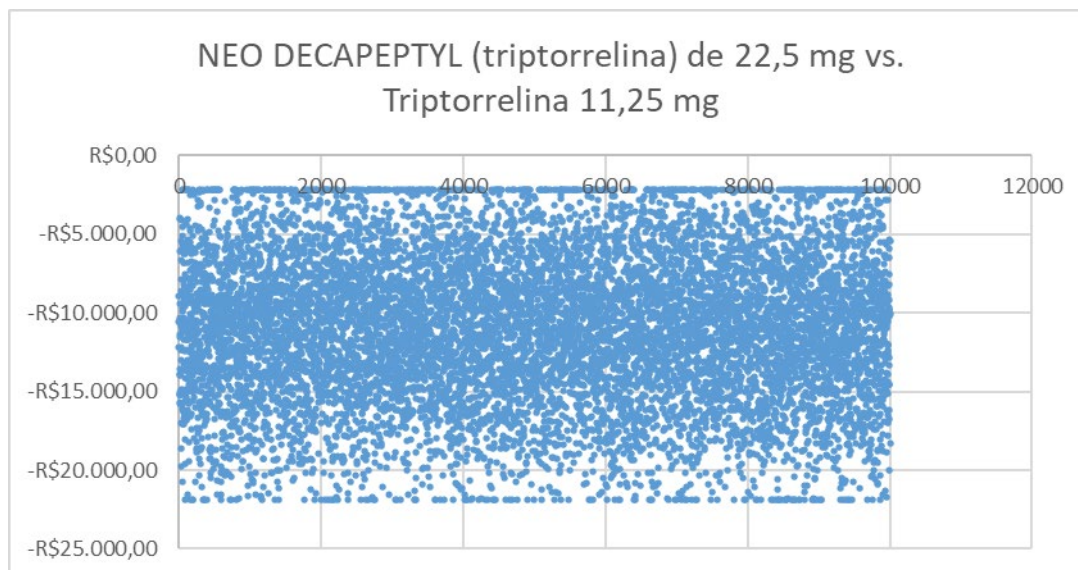
Figura 11. Análise de sensibilidade probabilística: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. triptorrelina 3,75 mg



NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) vs. triptorrelina 11,25 mg

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) após 10.000 interações, demonstrou que em 100% das vezes o NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) reduz custo.

Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística: NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) de vs. triptorrelina 11,25 mg



3.3. Conclusões da análise de custo minimização

De acordo com o modelo desenvolvido, a utilização do NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) apresenta uma diferença de custo de -R\$ 1.200.317,50, R\$ 2.124.800,00, R\$ 1.433.000,00, R\$ 415.040,00, R\$ 260.420,00, R\$ 466.500,00, R\$ 92.480,00, - R\$ 10.920,00, quando comparado com a acetato de ciproterona, acetato de medroxiprogesterona, leuprorrelina 3,75 mg, leuprorrelina 11,25 mg, goserrelina 3,60 mg, goserrelina 10,80 mg, triptorrelina 3,75 mg e triptorrelina 11,25 mg, respectivamente, em 5 anos de tratamento

A puberdade precoce central não tratada geralmente leva à baixa estatura e também pode causar problemas emocionais e comportamentais significativos.⁴ Poucos estudos mostraram que crianças em puberdade precoce correm alto risco de se envolver em comportamentos de alto risco, como abuso de substâncias, problemas de conduta, isolamento social, evasão escolar e múltiplos parceiros sexuais.⁴ Eles também têm muita pressão dos colegas e preocupações com a autoimagem.⁴ No entanto, a maioria desses problemas é resolvida no início da idade adulta.⁴

Um estudo sobre a aderência de tratamento em pacientes com esquizofrenia demonstrou que há maior adesão ao tratamento e menor risco de descontinuação quando o paciente recebe injeções de longa duração em relação ao tratamento oral.⁵

Com a adição do NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) ao arsenal terapêutico disponível no SUS, um medicamento com maior comodidade posológica, seguro e eficaz, temos a expectativa de potencializar a adesão ao tratamento e conseqüentemente, uma possível diminuição de complicações devido ao não tratamento da puberdade precoce central.

4. Impacto orçamentário

4.1. Métodos

4.1.1. Definição da população

A população indicada ao tratamento é de meninas com diagnóstico confirmado de Puberdade Precoce Central entre 2 e 8 anos e meninos com diagnóstico confirmado de Puberdade Precoce Central entre 2 e 9 anos.

Conforme apresentado no estudo de Teilmann 2005⁹, a prevalência em um estudo populacional na Dinamarca é de 20 casos para cada 10.000 meninas e de 5 casos para cada 10.000 meninos. Quanto a incidência, os autores apresentaram uma estimativa de incidência por idade, conforme Figura 13. A Tabela 15 apresenta a estimativa de pacientes em tratamento por ano.

Figura 13. Incidência de puberdade precoce⁹

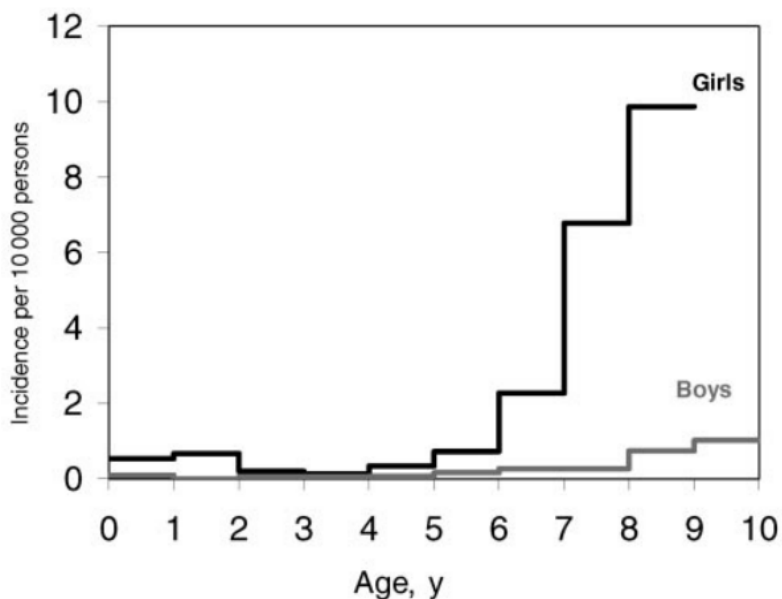


Tabela 15. Estimativa de pacientes em tratamento por ano

MENINAS- Estimativa populacional	2.021	2.022	2.023	2.024	2.025	Referência
<1 ano	1.426.278	1.414.600	1.401.615	1.388.158	1.374.314	Projeção IBGE
1 ano	1.434.673	1.424.564	1.412.943	1.400.020	1.386.627	
2 anos	1.443.013	1.433.860	1.423.766	1.412.159	1.399.262	
3 anos	1.450.935	1.442.539	1.433.394	1.423.307	1.411.711	
4 anos	1.425.083	1.450.574	1.442.173	1.433.033	1.422.956	
5 anos	1.436.087	1.424.796	1.450.277	1.441.880	1.432.746	
6 anos	1.465.983	1.435.838	1.424.547	1.450.024	1.441.636	
7 anos	1.436.471	1.465.736	1.435.589	1.424.303	1.449.782	
8 anos	1.417.344	1.436.221	1.465.480	1.435.339	1.424.065	
MENINOS- Estimativa populacional	2.021	2.022	2.023	2.024	2.025	Referência
<1 ano	1.495.092	1.482.939	1.469.396	1.455.357	1.440.908	Projeção IBGE
1 ano	1.503.576	1.493.084	1.481.012	1.467.542	1.453.582	
2 anos	1.512.039	1.502.556	1.492.085	1.480.036	1.466.598	
3 anos	1.520.011	1.511.348	1.501.867	1.491.415	1.479.390	
4 anos	1.492.581	1.519.459	1.510.804	1.501.328	1.490.886	
5 anos	1.503.791	1.492.152	1.519.017	1.510.373	1.500.907	
6 anos	1.534.825	1.503.433	1.491.792	1.518.647	1.510.014	
7 anos	1.503.586	1.534.457	1.503.064	1.491.431	1.518.289	
8 anos	1.483.167	1.503.222	1.534.082	1.502.696	1.491.071	
9 anos	1.486.883	1.482.812	1.502.855	1.533.711	1.502.337	

Prevalência	Meninas	Meninos	Referência			
	0,20%	0,05%	Teilmann 2005			
Incidência	Meninas	Meninos	Referência			
	<1 ano	0,0053%	0,0070%	Teilmann 2005		
1 ano	0,0072%	0,0026%				
2 anos	0,0021%	0,0048%				
3 anos	0,0017%	0,0024%				
4 anos	0,0038%	0,0045%				
5 anos	0,0078%	0,0015%				
6 anos	0,0227%	0,0027%				
7 anos	0,0670%	0,0027%				
8 anos	0,0986%	0,0072%				
9 anos		0,0097%				
População alvo	2.021	2.022	2.023	2.024	2.025	Referência
	33.390	3.795	3.802	3.766	3.761	Cálculo

4.1.2. Tecnologias consideradas

As tecnologias consideradas são:

- Acetato de Ciproterona;
- Acetato de medroxiprogesterona;
- Leuprorrelina 3,75 mg;
- Leuprorrelina 11,25 mg;
- Gosserrelina 3,60 mg;
- Gosserrelina 10,80 mg;
- Triptorrelina 3,75 mg
- Triptorrelina 11,25 mg
- **NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina)**

4.1.3. Descrição do cenário atual

O cenário atual é composto pelos tratamentos apresentados na Tabela 16.

Tabela 16. Medicamentos considerados no cenário atual e suas proporções de uso

Market share- cenário atual	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano	Referência
Acetato de ciproterona	0%	0%	0%	0%	0%	A quantidade de registros demonstra que não há pacientes que completaram o tratamento anual. Então foi assumido que não há consumo
Acetato de medroxiprogesterona	0%	0%	0%	0%	0%	Não é possível coletar essa informação, pois é componente básico
Leuprorrelina 3,75 mg	39%	39%	39%	39%	39%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS
Leuprorrelina 11,25 mg	50%	50%	50%	50%	50%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS
Gosserrelina 3,60 mg	1%	1%	1%	1%	1%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS
Gosserrelina 10,80 mg	1%	1%	1%	1%	1%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS
Triptorrelina 3,75 mg	5%	5%	5%	5%	5%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS
Triptorrelina 11,25 mg	5%	5%	5%	5%	5%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS

4.1.4. Descrição do cenário proposto

O cenário proposto é composto pelos tratamentos apresentados na Tabela 17. Adicionalmente, a premissa considerada é que a concentração de NEO DECAPEPTYL 22,5 mg (triptorrelina) será gradativamente utilizada entre os pacientes que já usam triptorrelina 3,75 mg ou 11,25 mg atualmente disponíveis, sendo a proporção de acesso de **0% no 1º ano, 10% no 2º ano, 20% no 3º ano, 30% no 4º ano e 40% no 5º ano.**

Tabela 17. Medicamentos considerados no cenário proposto e suas proporções de uso

Market share- cenário atual	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano	Referência
Acetato de ciproterona	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	A quantidade de registros demonstra que não há pacientes que completaram o tratamento anual. Então foi assumido que não há consumo
Acetato de medroxiprogesterona	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	Não é possível coletar essa informação, pois é componente básico
Leuprorrelina 3,75 mg	38,53%	38,53%	38,53%	38,53%	38,53%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS
Leuprorrelina 11,25 mg	49,68%	49,68%	49,68%	49,68%	49,68%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS
Gosserrelina 3,60 mg	0,65%	0,65%	0,65%	0,65%	0,65%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS
Gosserrelina 10,80 mg	1,03%	1,03%	1,03%	1,03%	1,03%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS
Triptorrelina 3,75 mg	5,37%	5,11%	4,84%	4,57%	4,30%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS
Triptorrelina 11,25 mg	4,75%	4,51%	4,27%	4,04%	3,80%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS
NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina)	0,00%	0,51%	1,01%	1,52%	2,02%	Premissa que a dosagem de 22,5 mg será utilizada entre os pacientes que já usam Triptorrelina 3,75mg ou 11,25mg atualmente disponíveis

4.1.5. Perspectiva da análise

A perspectiva primária do estudo foi a do sistema de saúde público do Brasil (SUS – Sistema Único de Saúde).

4.1.6. Horizonte temporal da análise

O período avaliado foi de cinco anos (2021-2025), conforme recomendado pela Diretriz Brasileira de Avaliação de Impacto Orçamentário¹⁰.

4.1.7. Custos

Os custos considerados são os mesmos descritos no item 3.1.7.

Sabe-se que o tratamento é realizado do período do diagnóstico até idade cronológica normal para o desenvolvimento de puberdade, considerando idade óssea, idade estatural, previsão de estatura final e aspectos psicossociais.¹ Portanto, não há como definir um tempo de tratamento padrão para a coorte. A fim de ser conservador, assumiu-se que durante o horizonte temporal da análise de impacto orçamentário, todos os pacientes estarão em tratamento.

4.1.8. Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade modificando a taxa de acesso do NEO DECAPEPTYL 22,5 mg. Foi aplicada a proporção de **5% no 1º ano, 11% no 2º ano, 18% no 3º ano, 26% no 4º ano e 30% no 5º ano** de utilização do NEO DECAPEPTYL 22,5 mg entre os pacientes que já usam triptorrelina 3,75 mg ou 11,25 mg atualmente disponíveis.

Tabela 18. Medicamentos considerados no cenário proposto e suas proporções de uso na análise de sensibilidade

Market share- cenário atual	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano	Referência
Acetato de ciproterona	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	A quantidade de registros demonstra que não há pacientes que completaram o tratamento anual. Então foi assumido que não há consumo
Acetato de medroxiprogesterona	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	Não é possível coletar essa informação, pois é componente básico
Leuprorrelina 3,75 mg	38,53%	38,53%	38,53%	38,53%	38,53%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS
Leuprorrelina 11,25 mg	49,68%	49,68%	49,68%	49,68%	49,68%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS
Gosserrelina 3,60 mg	0,65%	0,65%	0,65%	0,65%	0,65%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS
Gosserrelina 10,80 mg	1,03%	1,03%	1,03%	1,03%	1,03%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS
Triptorrelina 3,75 mg	5,24%	5,08%	4,89%	4,68%	4,57%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS
Triptorrelina 11,25 mg	4,63%	4,49%	4,32%	4,13%	4,04%	Consumo do medicamento para o CID E22.8 através de consulta no SIA/DATASUS
NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina)	0,25%	0,56%	0,91%	1,32%	1,52%	Premissa que a dosagem de 22,5 mg será utilizada entre os pacientes que já usam Triptorrelina 3,75mg ou 11,25mg atualmente disponíveis

4.2. Resultados

4.2.1. Cenário base

Tabela 19. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano

	2021	2022	2023	2024	2025	Em 5 anos
Cenário atual: acetato de medroxiprogesterona; acetato de ciproterona; leuprorrelina 3,75 mg e 11,25 mg; goserrelina 3,60 mg e 10,80 mg; triptorrelina 3,75 mg e 11,25 mg	R\$ 95.639.676,19	R\$ 106.510.590,62	R\$ 117.401.310,38	R\$ 128.188.576,36	R\$ 138.960.101,36	R\$ 586.700.254,92
Cenário proposto: acetato de medroxiprogesterona; acetato de ciproterona; leuprorrelina 3,75 mg e 11,25 mg; goserrelina 3,60 mg e 10,80 mg; triptorrelina 3,75 mg e 11,25 mg + NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina)	R\$ 95.639.676,19	R\$ 106.510.648,05	R\$ 117.401.431,76	R\$ 128.188.768,24	R\$ 138.960.370,21	R\$ 586.700.894,44
Impacto orçamentário	R\$ -	R\$ 57,43	R\$ 121,38	R\$ 191,87	R\$ 268,84	R\$ 639,52

4.3. Limitações da análise e considerações finais

Foram consideradas as seguintes premissas:

- Assumiu-se equivalência terapêutica.^{2,3}
- A taxa de mortalidade sobre 1 ano de tratamento não foi considerada.
- No modelo, o desperdício de medicamentos não foi considerado, uma vez que o Ministério da Saúde não considera essa variante.
- Não foi considerado o custo de eventos adversos
- Durante o horizonte temporal da análise de impacto orçamentário, 5 anos, todos os pacientes estarão em tratamento.

De acordo com o modelo desenvolvido, a utilização do NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) resultaria em um impacto orçamentário de **R\$ 639,52 em um horizonte temporal de 5 anos**. Na análise de sensibilidade, quando houve uma redução da taxa de acesso da NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina), o impacto orçamentário foi de **R\$ 591,83 em um horizonte temporal de 5 anos**.

A puberdade precoce não tratada geralmente leva à baixa estatura e também pode causar problemas emocionais e comportamentais significativos.⁴ Poucos estudos mostraram que crianças em puberdade precoce correm alto risco de se envolver em comportamentos de alto risco, como abuso de substâncias, problemas de conduta, isolamento social, evasão escolar e múltiplos parceiros sexuais.⁴ Eles também sofrem muita pressão dos colegas e apresentam muitas preocupações com a autoimagem.⁴ No entanto, a maioria desses problemas é resolvida no início da idade adulta.⁴

Um estudo sobre a aderência de tratamento em pacientes com esquizofrenia demonstrou que há maior adesão ao tratamento e menor risco de descontinuação quando o paciente recebe injeções de longa duração em relação ao tratamento oral.⁵

Com a adição do NEO DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptorrelina) no SUS, um medicamento com maior comodidade posológica, seguro e eficaz, pode-se haver uma maior adesão ao tratamento e conseqüentemente, uma possível diminuição de complicações devido ao não tratamento da puberdade precoce central.

5. Referência

1. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Puberdade Precoce Central. PORTARIA CONJUNTA Nº 3, DE 8 DE JUNHO DE 2017.
2. UpToDate. *Treatment of Precocious Puberty*. Disponível Em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-precocious-puberty?search=Central%20Precocious%20Puberty&source=search_result&selectedTitle=2~29&usage_type=default&display_rank=2#H23808992.
3. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(6):357-372. doi:10.1159/000501336
4. Kota AS, Ejaz S. Precocious Puberty. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2020. Accessed December 17, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544313/>
5. Greene M, Yan T, Chang E, Hartry A, Touya M, Broder MS. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *J Med Econ*. 2018;21(2):127-134. doi:10.1080/13696998.2017.1379412
6. NEO DECAPEPTYL LP (embonato de triptorrelina) 22,5 mg. [Bula]. Fabricado por: Debiopharm Research & Manufacturing S.A. Aprovada na ANVISA: 13/05/2020.
7. Klein K, Yang J, Aisenberg J, et al. Efficacy and safety of triptorelin 6-month formulation in patients with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(11):1241-1248. doi:10.1515/jpem-2015-0376
8. Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica*. Ministério Da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. Ed.-.; 2014.
9. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005;116(6):1323-1328. doi:10.1542/peds.2005-0012
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e T. *Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário : Manual Para o Sistema de Saúde Do Brasil*. 1ª edição.; 2014.