

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Julho / 2021

Nova apresentação do acetato de leuprorrelina subcutânea 45mg para tratamento de puberdade precoce central

Brasília – DF

2021



Conitec

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração da análise crítica

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Cid Manso de Mello Vianna – Coordenador do Núcleo de Avaliação Tecnológica

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes

Ivan Zimmermann

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.....	15
Figura 2. Proporção de pacientes que atingem o objetivo de supressão do hormônio luteinizante de acordo com o período de acompanhamento. Fonte: Klein, 2020 [4].	18
Figura 3. Representação esquemática da árvore de decisão do modelo.....	24

TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante...14	
Tabela 2. Perfil de evidências sobre o tratamento com acetato de leuprorrelina 45 mg (sem comparador) em pacientes com puberdade precoce central a partir do sistema GRADE. Elaboração própria, a partir de Klein, 2020 [4].....	20
Tabela 3. Probabilidades do modelo.....	24
Tabela 4. Custos por dose propostos pelo demandante para as alternativas comparadas no modelo.....	24
Tabela 5. Resultados da avaliação econômica conduzida.....	25
Tabela 6. População elegível para uso do medicamento segundo cálculo do demandante.	26
Tabela 7. Market Share de utilização da tecnologia proposta pelo demandante.	27
Tabela 8. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.....	27
Tabela 9. Número de pacientes tratando puberdade precoce central segundo medicamentos em consulto ao SABEIS. .27	
Tabela 10. Estimativa da população em uso de Leuprorrelina em ambas as dosagens.	28
Tabela 11. Resultado do Impacto Orçamentário após ajuste da população.	28
Tabela 12. Impacto orçamentário com o preço atual do SIASG da leuprorrelina 3,75mg.....	29

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	12
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	13
Quadro 3. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.....	16
Quadro 4. Avaliação da do risco de viés do estudo incluído na análise de acordo com o desfecho pelos critérios ROBINS-I.	17
Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	22

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO.....	10
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	10
	4.2 Tratamento recomendado	11
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	12
	5.1 Preço proposto para incorporação.....	13
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	14
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	14
	6.2 Evidência científica	16
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	18
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	19
	6.3 Certeza geral das evidências (GRADE).....	19
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	21
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	22
	7.1 Avaliação econômica	22
	7.2 Impacto orçamentário	25
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	29
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	29
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	31
12.	REFERÊNCIAS	32



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 23/03/2021 pela Zodiac Produtos Farmacêuticos, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da Leuprorrelina subcutânea 45mg para o tratamento de pacientes diagnosticados com puberdade precoce central, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Acetato de leuprorrelina.

Indicação: Tratamento de puberdade precoce central em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos

Demandante: Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A.

Introdução: A puberdade precoce se refere ao desenvolvimento de características sexuais secundárias antes dos oito anos, no sexo feminino, ou antes dos nove anos de idade, no sexo masculino, sendo classificada como puberdade precoce central quando as características sexuais se desenvolvem por ativação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG). Considerada uma condição rara, sua incidência é comumente relatada em torno de 1:5.000 a 1:10.000, sendo mais frequente no sexo feminino em uma proporção de 3 a 23 meninas: 1 menino, com o diagnóstico baseado no exame físico, exames laboratoriais e de imagem. Valores de pico do LH maiores que 5 UI/L após estímulo hormonal confirmam o diagnóstico. A antecipação da puberdade tem implicações psicossociais e na saúde a longo prazo substanciais, incluindo aumento de riscos de obesidade, hipertensão, diabetes tipo 2, doença isquêmica do coração, acidente vascular cerebral, câncer de mama e mortalidade cardiovascular. O uso de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) de longa ação com o objetivo de regredir ou estabilizar os sintomas da puberdade, reduzir a velocidade de crescimento para valores normais pré-púberes e diminuir o avanço da idade óssea é o tratamento de referência. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Puberdade Precoce Central, os esquemas de tratamentos com agonistas de GnRH recomendados no SUS são: goserrelina 3,6 mg subcutâneo (SC) a cada mês ou 10,8 mg a cada 3 meses; leuprorrelina 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 e/ou laboratorial insatisfatórios, 3,75 mg IM para o teste diagnóstico; ou triptorrelina 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 e/ou laboratorial insatisfatórios. O documento vigente do PCDT brasileiro ressalta que não há superioridade terapêutica do uso trimestral sobre o mensal e, assim, o tratamento com triptorrelina ou leuprorrelina pode ser feito com qualquer uma das posologias.

Pergunta: 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?

Evidências clínicas: A principal evidência disponível provém de um estudo clínico multicêntrico (25 locais em 6 países), não randomizado, aberto, de braço único com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tratamento da puberdade precoce central com uso de acetato de leuprorrelina na dose de 45 mg por via subcutânea a cada 6 meses durante o seguimento de aproximadamente 1 ano (48 semanas). Ao todo, 64 crianças (60 do sexo feminino), idade média de 7,5 ± 0,1 anos, diagnosticadas com puberdade precoce central e sem tratamento prévio com GnRHa participaram do estudo. Como desfecho primário, no período de 6 meses, 87,1% (IC95%: 76,5% a 93,3%; n = 54; N = 62) das crianças alcançaram o critério de resposta de se atender a níveis de LH <4 UI/L 30 minutos após a estimulação com GnRHa. No período de 12 meses, observou-se que 86,2% (IC95%: 75,5% a 93,4%; n = 50; N = 58) das crianças atingiram também o objetivo. Tanto a supressão de LH, como a redução da taxa média de crescimento foi persistente ao longo das 48 semanas de acompanhamento, saindo de 8,9 ± 1,7 cm/ano na semana 4 para 5,4 ± 0,5 cm/ano na semana 24 e 6,0 ± 0,5 cm/ano na semana 48. Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentes foram: dor no local da injeção (31%), nasofaringite (22%), pirexia (17%), dor de cabeça (16%), tosse (13%), dor abdominal (9%), eritema no local da injeção (9%), náusea (8%), constipação (6%), vômito (6%), infecção do trato respiratório superior (6%), broncoespasmo (6%), tosse produtiva (6%) e fogacho (5%). Após a análise do risco de viés com a ferramenta ROBINS-I e do nível de evidência dos desfechos críticos pelo sistema GRADE, considerou-se MODERADA (⊕⊕⊕⊖) a certeza na evidência de que o regime de 6 meses de leuprorrelina é eficaz e seguro no tratamento da puberdade precoce central em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos. As principais limitações da evidência disponível dizem respeito à ausência de um grupo comparador em um estudo randomizado, fator igualmente limitante nas demais apresentações já disponíveis no SUS. Apesar de não haver um grupo controle e uma comparação direta ou indireta, os níveis de resposta são observados logo nas primeiras semanas de tratamento e foram mantidos ao longo do período de seguimento do estudo (48 semanas), com amplitude de intervalos de confiança de 95% de suas respostas semelhantes aos esquemas disponíveis no SUS. O nível de certeza para o desfecho de eventos adversos foi BAIXA (⊕⊕⊖⊖) por se tratar de um estudo com uma pequena amostra e eventos raros podem não ter sido identificados, o que reforça a necessidade do monitoramento do uso numa eventual disponibilização do tratamento a um número maior de pacientes.

Avaliação econômica: Foi construído um modelo de custo-minimização baseado no pressuposto que os comparadores possuem a mesma efetividade. O estudo que baseou essa premissa não possui comparador e tem uma qualidade limitada. O resultado da avaliação econômica foi de uma economia média anual por paciente de R\$ 2.598 e R\$200,00 ao substituir a leuprorrelina de 11,25mg e 3,75mg respectivamente. Os valores da leuprorrelina de 3,75mg foram atualizados pelos valores de negociação no SIASG.

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário foi construído com os resultados do modelo de custo-minimização. A população e os preços das alternativas propostas pelo demandante foram atualizados e adequados a realidade brasileira. Os resultados do modelo do demandante e das adequações fizeram o impacto orçamentário em cinco anos variar de uma economia de R\$ 275.955.428,77 a R\$153.746.138.

Experiência internacional: Não foram encontradas avaliações realizadas da leuprorrelina 45mg para a indicação de puberdade precoce central nas agências de ATS consultadas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* e INFARMED.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram identificados medicamentos em desenvolvimento clínico para a indicação clínica.

Considerações finais: Quanto a evidência clínica, o estudo observou respostas favoráveis nos desfechos de eficácia com destaque para a supressão do hormônio luteinizante (LH). Não houve comparação a um grupo controle, tampouco foi construída uma indireta entre estudos. O risco de viés das evidências disponíveis é uma condição inerente ao contexto de condição rara e está também presente nas evidências das apresentações de leuprorrelina já incorporadas no SUS de (3,75 mg mensal e 11,25 trimestral), onde também não há ensaios clínicos de comparação direta. Tanto a avaliação econômica quanto o impacto orçamentário resultaram em economia de recursos para o SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 99ª Reunião Ordinária, no dia 30 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do acetato de leuprorrelina 45mg subcutânea para o tratamento de puberdade precoce central em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos de idade no SUS. O maior conforto posológico e a economia produzida ao SUS, em decorrência de um menor número de aplicações, proporcionadas pela nova apresentação justificaram a recomendação. A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública.



4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A puberdade se refere ao processo biológico de desenvolvimento em que os indivíduos atingem as características sexuais secundárias e a capacidade reprodutiva. No sexo feminino, o início da puberdade é sinalizado clinicamente com a telarca (aparecimento do broto mamário entre 8 e 13 anos), enquanto no sexo masculino com o aumento do volume testicular (entre 9 e 14 anos). Em ambos os sexos, o aparecimento de pelos pubianos pode começar antes, junto, ou após o início clínico da puberdade [1]. Por sua vez, a puberdade precoce se refere ao desenvolvimento de características sexuais secundárias antes dos oito anos, no sexo feminino, ou antes dos nove anos de idade, no sexo masculino. A condição é classificada como puberdade precoce central quando as características sexuais se desenvolvem por ativação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) ou puberdade precoce periférica, quando a secreção de esteroides ocorre independente da secreção das gonadotrofinas – hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH)[1,2].

Considerada uma condição rara, sua incidência é comumente relatada em torno de 1:5.000 a 1:10.000, sendo mais frequente no sexo feminino em uma proporção de 3 a 23 meninas: 1 menino [3,4]. Seu diagnóstico é baseado no exame físico, exames laboratoriais e de imagem. Na avaliação clínica, além da avaliação dos sinais clássicos, é importante o monitoramento de uma 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). Nos exames laboratoriais, a dosagem de LH em 0, 30 e 60 min após teste de estímulo com hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), 100 mcg endovenoso, é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico em ambos os sexos acima de 3 anos de idade. Valores de pico do LH maiores que 5 UI/L confirmam o diagnóstico. Em relação aos exames de imagem, o diagnóstico de puberdade precoce central é apoiado por: radiografia de mãos e punhos para avaliação da idade óssea (considerando-se avanço de pelo menos 1 ano ou 2 desvios-padrão acima da idade cronológica); ultrassonografia pélvica para avaliação do tamanho, forma e volume de útero e ovários e ressonância magnética do sistema nervoso central (SNC) pelo risco de lesões tumorais ou malformações de SNC [5].

Apesar da criança com puberdade precoce central poder apresentar alta estatura, a aceleração simultânea da maturação óssea implica no fechamento precoce das epífises e a altura final adulta muitas vezes é reduzida [2]. Adicionalmente, a antecipação da puberdade tem implicações psicossociais e na saúde a longo prazo substanciais [1,6]. Como exemplo, a idade precoce da menarca tem sido associada ao aumento de riscos de obesidade, hipertensão, diabetes tipo 2, doença isquêmica do coração, acidente vascular cerebral, câncer de mama e mortalidade cardiovascular [1].



4.2 Tratamento recomendado

O uso de agonistas de GnRH de longa ação com o objetivo de regredir ou estabilizar os sintomas da puberdade, reduzir a velocidade de crescimento para valores normais pré-púberes e diminuir o avanço da idade óssea tem sido o tratamento de referência mundial desde meados da década de 1980. Tais tratamentos atuam com estímulos gonadotrofos hipofisários contínuos, levando à dessensibilização e redução da liberação de LH e, em menor grau, FSH [1,5]. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Puberdade Precoce Central [5], os esquemas de tratamentos com agonistas de GnRH recomendados no Sistema Único de Saúde (SUS) são:

- Goserrelina: 3,6 mg subcutâneo (SC) a cada mês ou 10,8 mg a cada 3 meses;

- Leuprorrelina: 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 e/ou laboratorial insatisfatórios; 3,75 mg IM para o teste diagnóstico;

- Triptorrelina: 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 e/ou laboratorial insatisfatórios;

A supressão de LH para valores menores de 4,0 UI/L é uma meta de monitoramento do tratamento de pacientes em terapia com agonista de GnRH [1,5]. A progressão da mama ou desenvolvimento testicular geralmente indica uma adesão insuficiente, falha do tratamento ou diagnóstico incorreto, exigindo uma avaliação adicional. Além disso, os casos bem controlados devem ter concentrações de estradiol e testosterona em níveis pré-púberes durante a terapia com agonista de GnRH [1]. O documento vigente do PCDT brasileiro[5] ressalta que não há superioridade terapêutica do uso trimestral sobre o mensal e, assim, o tratamento com triptorrelina ou leuprorrelina pode ser feito com qualquer uma das posologias. Por fim, ressalta-se que o diagnóstico precoce é um fator primordial na atenuação dos danos potenciais, sendo as meninas tratadas antes dos 6 anos o grupo que mais se beneficia desse tratamento, com ganho estatura de cerca de 9 a 10 cm. 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). O benefício para meninos ainda não está claramente demonstrado [5].

Por fim, o tratamento no SUS é realizado do período do diagnóstico até idade cronológica normal para o desenvolvimento de puberdade, considerando idade óssea, estatura, previsão de estatura final e aspectos psicossociais, sendo sugerido avaliar a interrupção do tratamento com idade óssea próxima de 12,5 anos nas meninas e de 13,5 anos nos meninos [5].

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O acetato de leuprorrelina é um agonista do hormônio liberador das gonadotropinas (GnRH) que atua na regulação negativa dos receptores de GnRH na glândula pituitária, resultando em uma supressão completa do hormônio luteinizante (LH) após uma fase estimulatória inicial (exacerbação hormonal). A formulação de depósito de 6 meses busca reduzir o número de injeções necessárias para manter a supressão hormonal eficaz para duas vezes ao ano, comparada às apresentações de depósito de 3 meses [7].

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Acetato de leuprorrelina
Nome comercial	Eligard®
Apresentação	Pó liofilizado com 45 mg de acetato de leuprorrelina para solução injetável
Detentor do registro	Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A.
Fabricante	Tolmar, Inc. (Estados Unidos)
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento paliativo do câncer de próstata avançado e tratamento de puberdade precoce central em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos
Indicação proposta	Tratamento de puberdade precoce central em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos
Posologia e Forma de Administração	Deve ser administrada 1 injeção a cada 6 meses por via subcutânea em áreas com adequadas quantidades de tecido subcutâneo (por exemplo o abdômen)

Fonte: Bula do fabricante [8] e Documento Principal [9]

Contraindicações [8]:

- Contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a LH-RH, análogos agonistas de LH-RH ou a qualquer um dos componentes da fórmula;
- Reações anafiláticas ao LH-RH ou análogos agonistas de LH-RH sintéticos foram relatadas na literatura;
- Pode causar dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Alterações hormonais esperadas que ocorrem com o tratamento aumentam o risco de aborto e dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Contraindicado em mulheres que estão grávidas ou possam engravidar. Se este medicamento for utilizado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante o tratamento com este medicamento, a paciente deve ser informada sobre o possível risco ao feto; Categoria de risco na gravidez: X;
- Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento;
- Este medicamento pode causar malformação ao bebê durante a gravidez.

Cuidados e Precauções: A administração do medicamento está associada com [8]:

- Exacerbação de Tumor: Os pacientes podem apresentar agravamento dos sintomas ou início de novos sinais e sintomas durante as primeiras poucas semanas de tratamento, incluindo dor óssea, neuropatia, hematúria ou obstrução ureteral.
- Interações Medicamentosas com Exames Laboratoriais: Os resultados de testes diagnósticos das funções hipofisária gonadotrófica e gonadal realizados durante e após a terapia com leuprorrelina podem ser afetados.
- Hiperglicemia e diabetes: Hiperglicemia e um aumento no risco de desenvolvimento de diabetes tem sido reportado em homens recebendo análogos de GnRH
- Eventos Cardiovasculares: Foi observado aumento no risco de infarto do miocárdio, morte súbita e acidente vascular cerebral em associação ao uso de agonistas de GnRH em homens.
- Efeito sobre o intervalo QT/QTc: A terapia de privação androgênica pode resultar no prolongamento do intervalo QT/QTc.

Eventos adversos [8]:

Os seguintes eventos adversos sistêmicos possível ou provavelmente relacionados, ocorreram durante os estudos clínicos e foram relatados por $\geq 3\%$ dos pacientes em tratamento de Puberdade Precoce Central: Dor abdominal (9,4%), Náusea (7,8%), Constipação (6,3%), Vômito (6,3%), Febre (17,2%), Nasofaringite (21,9%), Infecção do trato respiratório superior (6,3%), Faringite (4,7%), Faringite estreptocócica (4,7%), Sinusite (4,7%), Bronquite (4,7%), Dor de cabeça (15,6%), Tosse (12,5%), Broncoespasmos (6,3%), Tosse produtiva (6,3%), Rubor (4,7%).

Reações no local da injeção relacionadas ao tratamento ocorreram dentro de 2 semanas após a administração: dor no local da injeção (26,6%) e eritema no local da injeção (9,4%).

Por fim, densidade óssea reduzida foi relatada na literatura médica em homens submetidos a orquiectomia ou que foram tratados com um análogo agonista de LH-RH.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Pó liofilizado com 45 mg de acetato de leuprorrelina para solução injetável	R\$ 1.250,00 por unidade, incluindo impostos	R\$ 7.325,08	R\$ 1.271,12, em 05/06/2021

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED);

³ Média ponderada das compras federais realizadas nos últimos 18 meses, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do acetato de leuprorrelina 45 mg, para o tratamento da puberdade precoce central em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes diagnosticados com puberdade precoce central (PPC)
Intervenção (tecnologia)	Leuprorrelina (em qualquer dose, frequência e via de administração)
Comparador	Leuprorrelina (em qualquer dose, frequência e via de administração) ou sem comparador.
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desfecho primário: • Valor do hormônio luteinizante (LH) < 4 UI/L. • Desfechos secundários: • 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. <p>Segurança: eventos adversos.</p>
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos, ensaios clínicos primários.

Pergunta: 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?

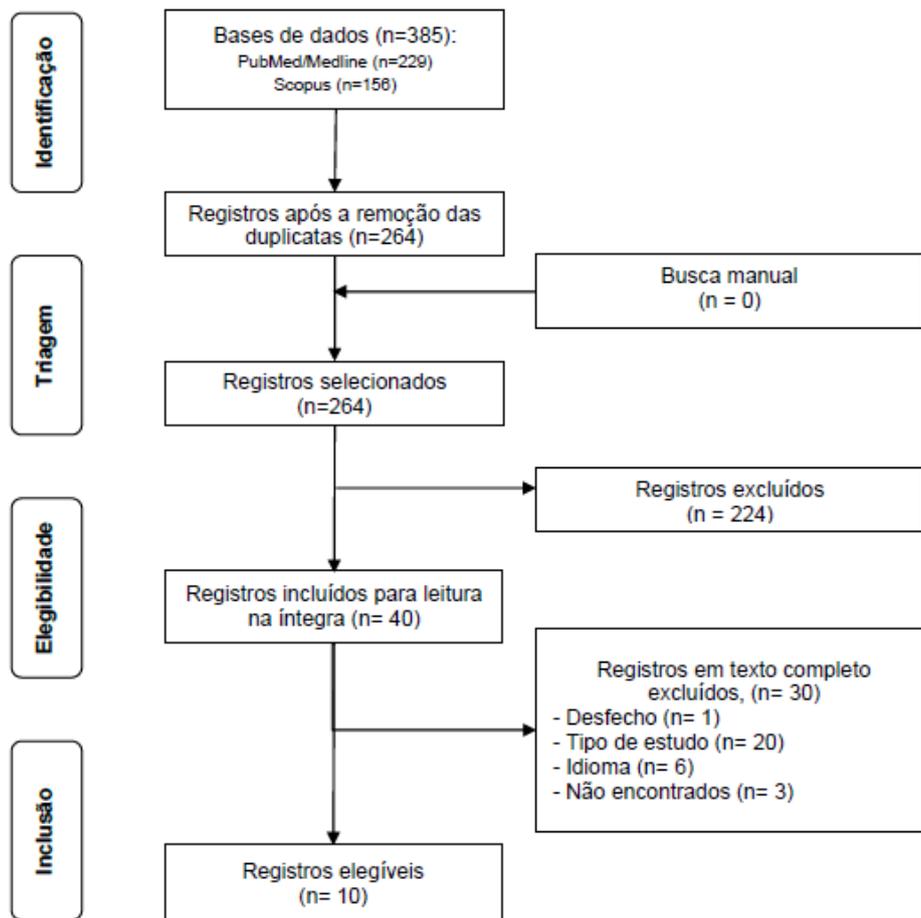


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.

FONTE: Dossiê do demandante [9].

A partir da pergunta de pesquisa, o demandante relata ter conduzido uma revisão sistemática e identificado 10 estudos que preencheram seus critérios de inclusão (Figura 1). Apesar de não ser indicado o registro público do protocolo de revisão sistemática e de não ficar claro se todo o processo de seleção foi conduzido de forma pareada e independente, a reprodução da estratégia de busca apresentada pelo demandante alcançou os mesmos resultados relevantes e não foram identificados estudos adicionais àqueles indicados em seu dossiê. A busca na base de registros de ensaios clínicos Clinicaltrials.gov identificou apenas 2 ensaios clínicos com a apresentação de 45 mg de acetato de leuprorrelina até a data de 05/06/2021, sendo um deles (NCT02452931) o estudo já incluído no relato de Klein, 2020 [10] e o outro um estudo ainda em andamento (NCT03695237). Dessa forma, considera-se baixo o potencial risco de viés de seleção do processo de identificação de evidências descrito.

Após a leitura do dossiê do demandante [9], observa-se que os 10 estudos incluídos avaliaram 8 posologias distintas de leuprorrelina, em sua maioria não comparativos (braço único) e apenas um estudo [10] avaliou a apresentação

de 45 mg com depósito de 6 meses (Quadro 3). Tal estudo será considerado com mais detalhes na discussão de evidências do presente relatório de recomendação.

Quadro 3. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Carel, 1995 [11]		Estudo sem comparação com a formulação demandada (45 mg)
Kim, 2013 [12]		Estudo sem comparação com a formulação demandada (45 mg)
Li, 2015 [13]		Estudo sem comparação com a formulação demandada (45 mg)
Neely, 2010 [14]		Estudo sem comparação com a formulação demandada (45 mg)
Mericq, 2009 [15]		Estudo sem comparação com a formulação demandada (45 mg)
Fuld, 2011 [16]		Estudo sem comparação com a formulação demandada (45 mg)
Carel, 2002 [17]		Estudo sem comparação com a formulação demandada (45 mg)
Lee, 2012 [18]		Estudo sem comparação com a formulação demandada (45 mg)
Lee, 2014 [19]		Estudo sem comparação com a formulação demandada (45 mg)
Klein, 2020 [10]	X	

Além da revisão sistemática para a identificação dos estudos disponíveis, foram conduzidos pelo demandante modelos de meta-análise de proporção com os estudos de braço único com o objetivo de uma comparação relativa do desempenho das diferentes apresentações em relação aos desfechos de eficácia e segurança citados. Apesar da meta-análise de proporção ser um modelo com reconhecida validade em contextos de estudos com dados binomiais (ex: prevalência, incidência, sensibilidade e especificidade)[20], não se trata de um método formal indicado nas diretrizes metodológicas comparações indiretas vigentes [21–23], dada a ausência da comparação baseada no efeito relativo dos tratamentos, afastamento da influência de fatores de confusão e adesão aos pressupostos para comparação indireta (transitividade e consistência). Embora pautado na plausibilidade e coerência com a discussão no contexto de doenças raras [24], ainda não está claro qual seria a melhor abordagem metodológica de meta-análise de estudos de braços únicos com tal objetivo [25–28]. Sendo assim, os modelos de meta-análise apresentados no dossiê original do demandante [9] não serão aqui discutidos, podendo ser consultados em seu documento original.

6.2 Evidência científica

A partir da evidência identificada, é aqui discutido o estudo relatado por Klein, 2020 [10]. Trata-se de um estudo multicêntrico (25 locais em 6 países), não randomizado, aberto, de braço único com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tratamento da puberdade precoce central com uso de acetato de leuprorrelina na dose de 45 mg por via subcutânea a cada 6 meses durante o seguimento de aproximadamente 1 ano (48 semanas). O estudo analisou a resposta hormonal ao medicamento, tendo como desfecho primário a proporção de participantes com supressão do hormônio luteinizante (LH) em 6 meses – níveis de LH <4 UI/L 30 minutos após a estimulação com GnRHa. Além da resposta a outros hormônios, foram também avaliados como desfechos secundários a taxa de crescimento, idade óssea, estágio puberal e

eventos adversos. Ao todo, 64 crianças (60 do sexo feminino), idade média de $7,5 \pm 0,1$ anos, diagnosticadas com puberdade precoce central e sem tratamento prévio com GnRHa participaram do estudo.

De forma coerente com o delineamento dos estudos não randomizados, o demandante fez uso da ferramenta preconizada pela Colaboração Cochrane para a avaliação do risco de viés de estudos de intervenção não randomizados ROBINS-I [29]. Todavia, de maneira geral, foi considerado como limitação o risco de avaliação dos desfechos pelo fato dos estudos serem abertos, sem outras limitações identificadas. Ao reconduzir a análise com enfoque no estudo de Klein, 2020 [4] no presente parecer, considerou-se que a ausência de mascaramento não necessariamente influenciaria a avaliação dos desfechos, dado que (exceto pela avaliação do estágio puberal) estariam restritos a métricas e mensurações laboratoriais com pouca influência subjetiva. Por outro lado, a ausência de um grupo de comparação e da randomização possui uma relação direta com a dificuldade em afastar a influência de potencial confundimento nas estimativas. O Quadro 4 apresenta o resumo da nova análise do estudo de Klein, 2020 [4] seguindo os critérios da ferramenta ROBINS-I para os desfechos de eficácia e segurança estudados.

Quadro 4. Avaliação da do risco de viés do estudo incluído na análise de acordo com o desfecho pelos critérios ROBINS-I.

Desfecho	Confundimento	Seleção dos participantes	Classificação das intervenções	Não recebimento da intervenção atribuída	Perdas	Aferição dos desfechos	Relato seletivo dos desfechos
Resposta hormonal	Grave ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Taxa de crescimento	Grave ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Idade óssea	Grave ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Estádio puberal	Grave ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave ²	Baixo
Eventos adversos	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave ²	Baixo
Notas: ¹ Ausência de grupos de comparação, randomização ou ajustes para fatores de confusão ² Ausência de mascaramento dos avaliadores e participantes, podendo influenciar desfechos subjetivos							

Considerando a avaliação geral dos desfechos analisados por Klein, 2020 [10], considera-se o risco de viés como grave pelo fato do estudo apresentar problemas importantes em pelo menos um domínio preconizado pela ferramenta ROBINS-I. A seguir, são descritos os achados nos desfechos analisados.

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Resposta hormonal (Supressão do hormônio luteinizante - LH)

Adotado como desfecho primário, avaliou-se supressão do hormônio luteinizante (LH) em 6 meses (24 semanas) após a administração do acetato de leuprorrelina 45 mg. Para tanto considerou-se o critério de se atender a níveis de LH <4 UI/L 30 minutos após a estimulação com GnRHα. Tal desfecho foi avaliado em outros períodos até o seguimento completo do estudo em 48 semanas. No período de 6 meses, 87,1% (IC95%: 76,5% a 93,3%; n = 54; N = 62) das crianças atingiram o objetivo. Como pode ser observado na Figura 2, o efeito foi também observado em períodos subsequentes à segunda dose de acetato de leuprorrelina, mantendo-se os níveis de LH sempre abaixo de 4UI/L. No período de 12 meses, observou-se que 86,2% (IC95%: 75,5% a 93,4%; n = 50; N = 58) das crianças atingiram o objetivo.

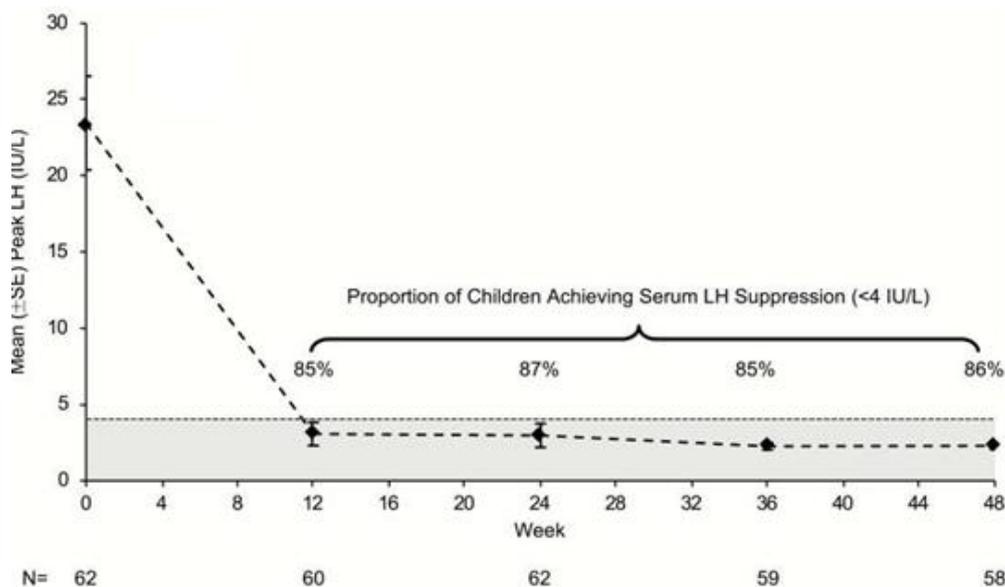


Figura 2. Proporção de pacientes que atingem o objetivo de supressão do hormônio luteinizante de acordo com o período de acompanhamento. Fonte: Klein, 2020 [4].

Altos índices de resposta hormonal nos demais hormônios sexuais avaliados (estradiol, testosterona e FSH) também foram observados ao longo do seguimento, exceto pelo FSH, onde 66% (26/59) e 55% (32/58) crianças atingiram o objetivo de níveis < 2,5 UI/L na semana 24 e 48 respectivamente.

Outros desfechos de eficácia



Além dos efeitos hormonais, observou-se que uma redução da taxa de crescimento média. Assim como a supressão de LH, o efeito da redução da taxa média de crescimento foi persistente ao longo das 48 semanas de acompanhamento, saindo de $8,9 \pm 1,7$ cm/ano na semana 4 para $5,4 \pm 0,5$ cm/ano na semana 24 e $6,0 \pm 0,5$ cm/ano na semana 48. Ressalta-se que essa redução da taxa de crescimento foi observada em 57,4% (35/61) das crianças na semana 24 e em 52,5% (31/59) na semana 48.

Foi observada também a redução da diferença entre a idade óssea e a relação idade cronológica, com valores médios saindo de $3,0 \pm 0,1$ anos no início do estudo para $2,8 \pm 0,1$ anos na semana 24 ($p = 0,001$) e $2,7 \pm 0,1$ anos na semana 48 ($p < 0,001$).

Em quase todas as meninas (55/57), houve estabilização ou regressão dos sinais clínicos da puberdade. Ao final do estudo, os dois meninos também haviam regredido do estágio 3 para o estágio 2 no surgimento da genitália externa.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Os autores do estudo de Klein, 2020 [10] concluem que as injeções semestrais foram bem toleradas, mas informam que foram administrados anestésicos locais (principalmente lidocaína) em 82% das injeções. Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentes foram: dor no local da injeção (31%), nasofaringite (22%), pirexia (17%), dor de cabeça (16%), tosse (13%), dor abdominal (9%), eritema no local da injeção (9%), náusea (8%), constipação (6%), vômito (6%), infecção do trato respiratório superior (6%), broncoespasmo (6%), tosse produtiva (6%) e fogacho (5%).

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências dos desfechos críticos foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Em geral, os desfechos críticos e importantes tiveram a qualidade da evidência julgada como moderada, sendo o principal motivos de rebaixamento do nível de certeza o fato dos dados do acetato de leuprorrelina 45 mg serem provenientes de um único ensaio clínico não randomizado e sem grupo controle (Tabela a).

Tabela 2. Perfil de evidências sobre o tratamento com acetato de leuprorrelina 45 mg (sem comparador) em pacientes com puberdade precoce central a partir do sistema GRADE. Elaboração própria, a partir de Klein, 2020 [4].

Avaliação da qualidade da evidência							№ de participantes	Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
№ dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Leuprorrelina			
Resposta hormonal (seguimento: 6 meses; avaliado com: supressão de LH)										
1	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave	não grave	não grave	Grande magnitude de efeito ² e gradiente dose-resposta ³	62	87,1% (IC95%: 76,5% a 93,3%) de resposta a favor do acetato de leuprorrelina 45 mg	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	CRÍTICO
Resposta hormonal (seguimento: 12 meses; avaliado com: supressão de LH)										
1	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave	não grave	não grave	Grande magnitude de efeito ² e gradiente dose-resposta ³	58	86,2% (IC95%: 75,5% a 93,4%) de resposta a favor do acetato de leuprorrelina 45 mg	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	CRÍTICO
Taxa de crescimento (seguimento: 48 semanas)										
1	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave	não grave	não grave	nenhum	59	Redução de 8,9 ± 1,7 cm/ano para 6,0 ± 0,5 cm/ano a favor do acetato de leuprorrelina 45 mg	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	IMPORTANTE
Estágio puberal (seguimento: 48 semanas)										
1	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave	não grave	não grave	nenhum	59	Estabilização ou regressão dos sinais clínicos da puberdade em quase todos os participantes a favor do acetato de leuprorrelina 45 mg	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos (seguimento: 48 semanas)										
1	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave	não grave	grave ⁴	nenhum	62	Sem eventos adversos graves relacionados ao tratamento	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	CRÍTICO

NOTA: ¹ Ausência de grupos de comparação, randomização ou ajustes para fatores de confusão; ² Resposta de 87,1% (IC95%: 76,5% a 93,3%) em 6 meses, sustentada no período de 12 meses em 86,2% (IC95%: 75,5% a 93,4%); ³ Correlação da tendência temporal entre o gradiente do pico de concentração sérica da leuprorrelina e a supressão do hormônio LH; ⁴ Pequeno tamanho amostral impossibilitando a observação de eventos raros.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Foram observadas respostas favoráveis nos desfechos de eficácia avaliados no estudo de Klein, 2020 com destaque para a supressão do hormônio luteinizante (LH). Apesar de não haver um grupo controle e uma comparação direta ou indireta, os níveis de resposta foram de grande magnitude (87,1% em 6 meses e 86,2% em 12 meses), sendo observados logo nas primeiras semanas de tratamento e foram mantidos ao longo do período de seguimento do estudo. Tal comportamento é observado em estudos com as demais apresentações de leuprorrelina disponíveis no SUS com amplitude dos intervalos de confiança de 95% de suas respostas semelhantes. Neste aspecto, é importante destacar que risco de viés identificado nas evidências disponíveis é uma condição inerente ao contexto de condição rara e está também presente nas evidências das apresentações de leuprorrelina já incorporadas no SUS de (3,75 mg mensal e 11,25 trimestral). Embora não tenha sido mensurado formalmente em termos de preferências dos pacientes, é importante destacar a vantagem da posologia particular de administrações subcutâneas semestrais do medicamento em análise. Os demais desfechos analisados de taxa de crescimento e estágio puberal também foram favoráveis ao tratamento.

Após a análise do risco de viés com a ferramenta ROBINS-I e do nível de evidência dos desfechos críticos pelo sistema GRADE, considerou-se MODERADA ($\oplus\oplus\oplus\ominus$) a certeza na evidência de que o regime de 6 meses de leuprorrelina é eficaz e seguro no tratamento da puberdade precoce central em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos. As principais limitações da evidência disponível dizem respeito à ausência de um grupo comparador em um estudo randomizado, fator igualmente limitante nas demais apresentações já disponíveis no SUS. Por outro lado, destacam-se a grande magnitude de efeito apresentada nos resultados e um indício de gradiente dose-resposta na supressão hormonal, o que caminha a favor da certeza nas evidências do desfecho estudado. Quanto à segurança, não foram observados eventos adversos graves relacionados ao tratamento. O nível de certeza para o desfecho de eventos adversos foi rebaixado para BAIXA ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) por se tratar de um estudo com uma pequena amostra e eventos raros podem não ter sido identificados, o que reforça a necessidade do monitoramento do uso numa eventual disponibilização do tratamento a um número maior de pacientes.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 5 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-minimização	A evidência que afirma similaridade de eficácia entre as alternativas é de baixa qualidade.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Leuprorrelina de 45mg Subcutâneo, Semestral <i>versus</i> Leuprorrelina de 11,25mg Intramuscular, Trimestral ou Leuprorrelina de 3,75mg Intramuscular, Mensal	Há outros comparadores incluídos no PCDT do SUS e usados no sistema, porém em frequência consideravelmente menor que foram desconsiderados como: - Gosserrelina 10,8 MG - Gosserrelina 3,6MG - Triptorrelina 11,25MG - Triptorrelina 3,75MG
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com puberdade precoce central entre meninas com idade máxima de 8 anos e meninos de 9 anos de idade.	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Diferença de custo médio por paciente entre as diferentes dosagens e posologias.	A evidência que afirma similaridade de eficácia entre as alternativas é de baixa qualidade.
Horizonte temporal	1 ano	O tempo médio de tratamento é de 4 anos, porém o horizonte temporal permite avaliar o impacto nos custos por ano que pode ser adaptado facilmente ao tempo médio total.
Taxa de desconto	Não há. Horizonte anual	Adequado
Perspectiva da análise	SUS	Adequado
Medidas da efetividade	Resposta terapêutica e descontinuação do tratamento.	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Foi considerado apenas os custos dos medicamentos.	Adequado.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Árvore de decisão	Adequado.



Pressupostos do modelo	Horizonte temporal de 1 ano, perspectiva do SUS, sem taxa de desconto. Não foram considerados custos que incidem de forma igual em ambas as alternativas. 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). 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)	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi realizada análise de sensibilidade probabilística com os parâmetros de custo dos medicamentos e das probabilidades como distribuições no modelo.	Adequado.

O demandante assumiu que os medicamentos possuem a mesma eficácia para desenhar a avaliação econômica como custo-minimização. Porém não há evidência de comparação direta, tampouco indireta que avaliam a tecnologia inovadora em comparação com as já incorporadas no SUS. Foi comparado apenas as estimativas de taxa de resposta entre os estudos sem comparador e assumiu que dada a interseção dos intervalos de confiança com as medidas pontuais os medicamentos teriam a mesma eficácia. Esse pressuposto é baseado em uma evidência de baixa qualidade.

O benefício da adição da nova tecnologia segundo o demandante, reside no menor número de aplicações anuais do medicamento. Foi construída uma árvore de decisão simulando pacientes com puberdade precoce central elegíveis para o tratamento com leuprorrelina com idade máxima de início do tratamento de 8 anos para meninas e 9 anos para meninos. O horizonte adotado foi de 12 meses na perspectiva de Sistema Único de Saúde. O regime de 45mg de leuprorrelina com aplicação semestral, foi comparado as doses previstas no PCDT de Puberdade Precoce Central: 3,75mg mensal e 11,25 mg trimestral [5]. Além da resposta ao tratamento a árvore também simulou a sua descontinuação como mostra a figura 3. Foi considerada resposta terapêutica ao tratamento a redução de LH para níveis inferiores a 4mUI/ml. Por se tratar de uma análise de custo-minimização, os valores desses parâmetros foram os mesmos para todas as alternativas. O valor utilizado na resposta terapêutica foi extraído de uma meta-análise realizada pelo demandante que avaliou a resposta clínica em 12 meses, incluindo todas as doses. Para descontinuação do tratamento, as informações foram extraídas dos estudos incluídos na revisão sistemática e que reportaram esse dado. Os valores dos parâmetros estão na tabela 3.

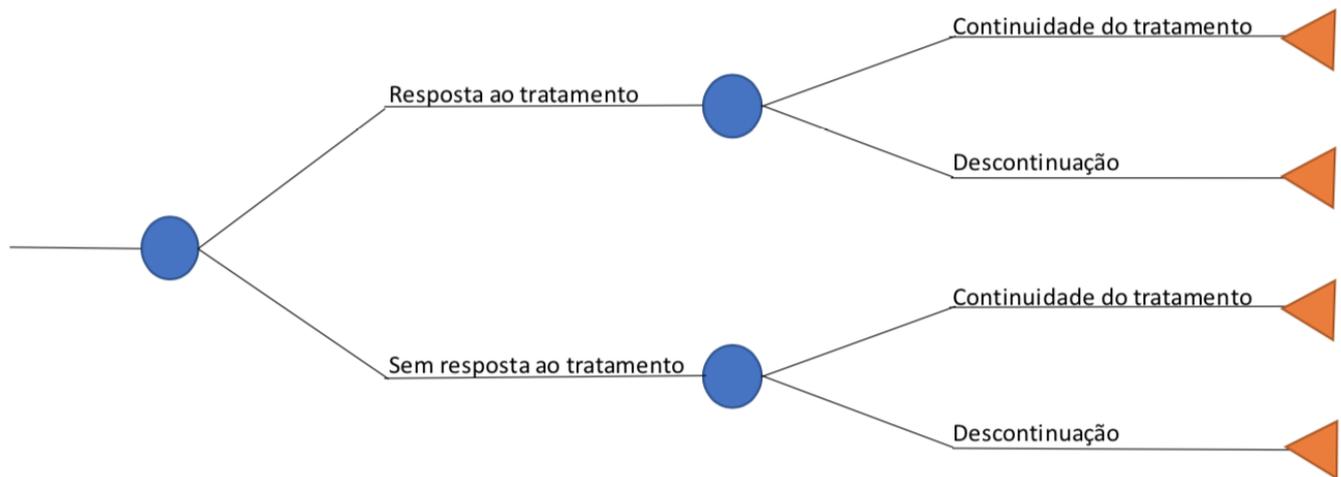


Figura 3. Representação esquemática da árvore de decisão do modelo.

Tabela 3. Probabilidades do modelo.

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

Dois cenários de análise foram propostos. No cenário 1 foi desconsiderada a descontinuação do tratamento e todos os pacientes tomaram leuprorelina até o fim dos 12 meses. No cenário 2 pacientes usando leuprorelina 45mg não respondedores, modificaram o regime de tratamento. Metade migrou para a dosagem de 3,75mg mensal e a outra metade dos não respondedores para a dosagem de 11,25mg trimestral.

Custos

No modelo foram considerados apenas custos relacionados aos medicamentos. Como fonte de dados foi utilizado o Banco de Preços em Saúde a na Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo.

Tabela 4. Custos por dose propostos pelo demandante para as alternativas comparadas no modelo.

Dose de leuprorelina	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.

Em pesquisa ao banco de preços em saúde na base SIASG observou-se uma diferença grande no preço da leuprorrelina 3,75mg proposto pelo demandante (mostrado na tabela 4) e o encontrado na base, que foi de R\$212,10 na média ponderada. Foi construído um cenário com esse novo preço para verificar o impacto da diferença nos resultados do modelo.

O demandante também realizou uma análise de sensibilidade probabilística e fez 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem. Utilizou distribuições beta para probabilidades e gama para os custos, extraindo os desvios padrão dos bancos de preços de compra governamentais analisados.

Resultados

Tabela 5. Resultados da avaliação econômica conduzida.

Dose de leuprorrelina	CASO BASE Custo anual / pacientes	CENÁRIO 1 Custo anual / pacientes	CENÁRIO 2 Custo anual / pacientes	Diferenças Probabilística 45mg vs SUS Custo anual / pacientes
11,25mg	R\$5.026	R\$5.058	R\$5.026	- R\$ 2.598,00 (-R\$2.616 a -R\$ 2.580)
3,75mg	R\$4.309	R\$4.336	R\$4.309	- R\$ 1.888,00 (-R\$1.906 a R\$ 1.869)
45mg	R\$2.492	R\$2.500	R\$2.506	

Os resultados apresentados pelo demandante mostram que a leuprorrelina de 45mg resulta em uma economia média anual por paciente de R\$1.888,00 e de R\$2.598,00 em relação a dosagem de 3,75mg e 11,25mg, respectivamente. Com a alteração de preço da leuprorrelina 3,75mg de R\$339,51 para R\$212,10 o custo anual dessa alternativa cai de R\$4.309 para R\$2.692. A economia média anual por paciente diminui para R\$200,00.

7.2 Impacto orçamentário

Foi realizada a análise de impacto orçamentário referente à incorporação da dose de 45mg subcutânea de leuprorrelina semestral, para o tratamento de puberdade precoce central (PPC). A tecnologia em análise apresenta a vantagem de ter um menor número de aplicações além da via de administração subcutânea.

A partir da população de meninos com até 9 anos de idade e meninas com até 8 anos de idade, foi aplicada a prevalência e a incidência de PPC estratificada por sexo. A prevalência é de 5/ 10 mil meninos e 23 /10 mil meninas, e a incidência é de 1/10 mil meninos e 8/10 mil meninas. Esses dados foram extraídos de um estudo dinamarquês [30] e pode trazer resultados imprecisos a realidade brasileira. Foi considerado que o tempo de tratamento médio de PPC é de 4 anos.

A prevalência foi utilizada para determinar a população elegível para 2021 e assumiu-se que a distribuição dos pacientes em relação ao ano de tratamento seria homogênea. Assim, 25% da população estaria no 1º ano de tratamento, 25% no 2º ano, 25% no 3º ano e 25% 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 e as estimativas populacionais estão na tabela 6.

Tabela 6. População elegível para uso do medicamento segundo cálculo do demandante.

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.

Dois cenários foram construídos. No primeiro (cenário 1) desconsiderou-se a descontinuação ao tratamento e no segundo (cenário 2) os pacientes que receberam leuprorrelina 45mg e que não responderam ao tratamento tiveram seu regime modificado: metade dos pacientes passou a receber leuprorrelina 3,75mg mensalmente e a outra metade passou a receber leuprorrelina 11,25mg trimestralmente.

O *market share* adotado começou em 20% para a leuprorrelina 45mg no primeiro ano e aumenta 20% anualmente até o quarto ano. No quinto e último ano o aumento é de apenas 10%, entendendo que há manutenção do uso das doses de 3,75mg e 11,25mg, (tabela 7).

Tabela 7. Market Share de utilização da tecnologia proposta pelo demandante.

<i>Market share Atual</i>	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%
<i>Market share Proposto</i>	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%

Foi considerado 4 anos como tempo médio de tratamento do PPC com leuprorrelina. Para o primeiro ano de 2021, assumiu-se que a distribuição dos pacientes ao longo dos 4 anos de tratamento seria homogênea, ou seja: 25% da população estaria no 1º ano de tratamento, 25% no 2º ano, 25% no 3º ano e 25% no 4º ano.

Tabela 8. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2021	37.238	R\$ 173.802.439,54	20%	R\$157.599.232,61	- R\$ 16.203.206,93
2022	39.759	R\$ 185.569.109,32	40%	R\$ 150.968.735,64	- R\$ 34.600.373,68
2023	42.257	R\$ 197.227.679,56	60%	R\$ 142.066.412,92	- R\$ 55.161.266,64
2024	44.707	R\$ 208.662.340,38	80%	R\$ 130.849.874,97	- R\$ 77.812.465,41
2025	47.076	R\$ 219.720.310,47	90%	R\$ 127.542.194,35	- R\$ 92.178.116,12
Total em 5 anos		R\$ 984.981.879,27		R\$ 709.026.450,50	-R\$ 275.955.428,77

¹ Custo de tratamento anual com o comparador = 11,25mg -> R\$ 5.026; R\$ 3,75mg -> R\$4.309

² Custo de tratamento anual com a intervenção = R\$ 2.492.

Foi realizada uma consulta a Sala aberta de Situação em Saúde (SABEIS) [31] para aferir a população de pacientes no PCDT de PPC e adequar as estimativas de prevalência e incidência a realidade brasileira. A tabela 9 mostra o número de pacientes em tratamento em 2019 segundo medicamento utilizado.

Tabela 9. Número de pacientes tratando puberdade precoce central segundo medicamentos em consulto ao SABEIS.

Medicamento	Número de pacientes 2019
-------------	--------------------------

GOSSERRELINA 10.80 MG INJETAVEL	280
GOSSERRELINA 3.60 MG INJETAVEL	212
LEUPRORRELINA 11.25 MG INJETAVEL	13.011
LEUPRORRELINA 3.75 MG INJETAVEL	12.046
TRIPTORRELINA 11.25 MG INJETAVEL	1.365
TRIPTORRELINA 3.75 MG INJETAVEL	1.966
Total	28.880

Para o recálculo do impacto orçamentário foi considerado apenas os pacientes em uso de leuprorrelina no ano de 2019 (25.057) que representam 86,7% do total. Não foi utilizado o ano de 2020 como base por conta do possível envio ainda incompleto dos dados desse ano no início de 2021. Dados até 2019 representam informações mais consolidadas e confiáveis. Baseado no aumento do número de pacientes de 2015 a 2019 e descontando mortalidade geral da população de 1,4% para cada ano [32], foi calculado uma incidência média de 0,097 por ano. Essas estimativas resultaram numa população em uso de leuprorrelina projetada ao longo dos anos mostrada na tabela 10.

Tabela 10. Estimativa da população em uso de Leuprorrelina em ambas as dosagens.

Ano	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
População usando leuprorrelina	25.057	27.502	30.184	33.129	36.361	39.909	43.802

O resultado do novo cálculo de impacto orçamentário com a nova população mostra uma economia um pouco menor de R\$244.660.636,53 ao final de 5 anos. Os resultados com as taxas de difusão ao longo dos 5 anos estão na tabela 11.

Tabela 11. Resultado do Impacto Orçamentário após ajuste da população.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2021	30.184	R\$ 140.880.245,11	20%	R\$127.746.299,65	- R\$ 13.133.945,47
2022	33.129	R\$ 154.630.351,20	40%	R\$ 125.798.677,90	- R\$ 28.831.673,30
2023	36.361	R\$ 169.715.328,41	60%	R\$ 122.248.803,92	- R\$ 47.466.524,50

2024	39.909	R\$ 186.265.863,44	80%	R\$ 116.805.288,86	-R\$ 69.460.574,58
2025	43.802	R\$ 204.440.647,25	90%	R\$ 118.672.728,57	- R\$ 85.767.918,68
Total em 5 anos		R\$ 855.932.435,42		R\$ 611.271.798,89	- R\$ 244.660.636,53

Ao utilizar o novo preço da leuprorrelina 3,75 mg encontrado na base SIASG do BPS a economia anual e acumulada em 5 anos com a incorporação da dose de 45mg segue o padrão da tabela 12.

Tabela 12. Impacto orçamentário com o preço atual do SIASG da leuprorrelina 3,75mg.

2021	2022	2023	2024	2025	Total 5 anos
-R\$ 8.253.446	-R\$ 18.117.988	-R\$ 29.828.234	-R\$ 43.649.421	-R\$ 53.897.049	- R\$153.746.138

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Não foram encontradas avaliações realizadas da leuprorrelina 45mg para a indicação de puberdade precoce central nas agências de ATS consultadas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* e *INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.)*.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Realizou-se o monitoramento do horizonte tecnológico com o objetivo de localizar medicamentos potenciais para pacientes com puberdade precoce central a partir de dois anos de idade.

Realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™. No ClinicalTrials utilizaram-se o termo "*Puberty; Precocious, Central*". No Cortellis™, empregaram-se as seguintes estratégias de busca: *Current Development Status (Indication (Precocious puberty) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas. Os dados de situação regulatória foram consultados nos sítios eletrônicos da

Não foram identificados medicamentos em desenvolvimento clínico para a indicação clínica.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quanto a evidência clínica, o estudo observou respostas favoráveis nos desfechos de eficácia com destaque para a supressão do hormônio luteinizante (LH). Não houve comparação a um grupo controle, tampouco foi construída uma análise indireta entre estudos. Porém os níveis de resposta são observados logo nas primeiras semanas de tratamento e foram mantidos ao longo do período de seguimento do estudo (48 semanas), comportamento observado em estudos com as demais apresentações de leuprorrelina disponíveis no SUS, onde a amplitude dos intervalos de confiança de 95% de suas respostas são semelhantes. Neste aspecto, é importante destacar que risco de viés das evidências disponíveis é uma condição inerente ao contexto de condição rara e está também presente nas evidências das apresentações de leuprorrelina já incorporadas no SUS de (3,75 mg mensal e 11,25 trimestral), onde também não há ensaios clínicos de comparação direta.

Após a análise do risco de viés com a ferramenta ROBINS-I e do nível de evidência dos desfechos críticos pelo sistema GRADE, considerou-se MODERADA ($\oplus\oplus\oplus\ominus$) a certeza na evidência de que o regime de 6 meses de leuprorrelina é eficaz e seguro no tratamento da puberdade precoce central em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos. As principais limitações da evidência disponível dizem respeito à ausência de um grupo comparador em um estudo randomizado, fator igualmente limitante nas demais apresentações já disponíveis no SUS. Por outro lado, destacam-se a grande magnitude de efeito apresentada nos resultados e um indício de gradiente dose-resposta na supressão hormonal, o que caminha a favor da certeza nas evidências do desfecho estudado. Quanto à segurança, não foram observados eventos adversos graves relacionados ao tratamento. O nível de certeza para o desfecho de eventos adversos foi rebaixado para BAIXA ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) por se tratar de um estudo com uma pequena amostra e eventos raros podem não ter sido identificados, o que reforça a necessidade do monitoramento do uso numa eventual disponibilização do tratamento a um número maior de pacientes.

Um estudo de custo-minimização foi construído para avaliação econômica assumindo que a eficácia de todas as apresentações não apresentava diferença. Esse pressuposto partiu de um estudo sem comparador e da comparação dos intervalos de confiança das medidas de eficácia de diferentes estudos, o que fragiliza o pressuposto. Os resultados demonstram uma economia anual média ao substituir ambas as apresentações pela leuprorrelina de 45mg. Mesmo atualizando o preço da apresentação de 3,75mg o resultado ainda sim foi favorável, porém de magnitude pequena, resultando em R\$200,00 por paciente/ano.

O impacto orçamentário foi realizado com os resultados do modelo de custo-minimização apresentando também uma economia ao longo dos anos com a incorporação da leuprorrelina de 45mg. Ajustes na população estimada foram feitos com dados nacionais e os preços dos comparadores também foram atualizados, mas o cenário de economia de recursos se manteve apesar de ter o valor diminuído.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 99ª Reunião Ordinária, no dia 30 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do acetato de leuprorrelina 45mg subcutânea para o tratamento de puberdade precoce central em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos de idade no SUS. O maior conforto posológico e a economia produzida ao SUS, em decorrência de um menor número de aplicações, proporcionadas pela nova apresentação justificaram a recomendação.

A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública.



12 REFERÊNCIAS

1. Latronico AC, Brito VN, Carel J-C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:265–74.
2. Beserra ICR. Puberdade precoce. *Rev Pediatr SOPERJ.* 2011;12(supl 1):62–7.
3. Eugster EA. Treatment of Central Precocious Puberty. *J Endocr Soc.* 2019;3:965–72.
4. Macedo DB, Cukier P, Mendonca BB, Latronico AC, Brito VN. Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58:108–17.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA CONJUNTA No - 3, DE 8 DE MAIO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Puberdade Precoce Central. Brasília: D.O.U.; 2017. p. 25.
6. Klein KO, Soliman AM, Grubb E, Nisbet P. A survey of care pathway and health-related quality of life impact for children with central precocious puberty. *Curr Med Res Opin.* 2020;36:411–8.
7. Spitz A, Young JM, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Donnelly J, Chwalisz K. Efficacy and safety of leuprolide acetate 6-month depot for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012;15:93–9.
8. Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A. ELIGARD® acetato de leuprorrelina. Bula do profissional (aprovada pela ANVISA em 10/11/2020). Brasília: Anvisa; 2020.
9. Riveros BS, Garmatter LPL, Salvador BC. Leuprorrelina 45 mg subcutânea para o tratamento de puberdade precoce central. São Paulo: Mapes; 2021. p. 57.
10. Klein KO, Freire A, Gryngarten MG, Kletter GB, Benson M, Miller BS, 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:e3660–71.
11. Carel J-C, Lahlou N, Guazzarotti L, Joubert-Collin M, Roger M, Colle M, et al. Treatment of central precocious puberty with depot leuprorelin. *Eur J Endocrinol.* 1995;132:699–704.
12. Kim YJ, Lee HS, Lee YJ, Lim JS, Kim SY, Kim EY, et al. Multicenter clinical trial of leuprolide acetate depot (Luphere depot 3.75 mg) for efficacy and safety in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;18:173.
13. Li W-J, Gong C-X, Guo M-J, Xing J, Li T, Song W-H, et al. Efficacy and Safety of Domestic Leuprorelin in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty. *Chin Med J (Engl).* 2015;128:1314–20.
14. Neely EK, Lee PA, Bloch CA, Larsen L, Yang D, Mattia-Goldberg C, et al. Leuprolide Acetate 1-Month Depot for Central Precocious Puberty: Hormonal Suppression and Recovery. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:1–9.
15. Mericq V, Lammoglia JJ, Unanue N, Villaroel C, Hernández MI, Ávila A, et al. Comparison of three doses of leuprolide acetate in the treatment of central precocious puberty: preliminary results. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:686–90.
16. Fuld K, Chi C, Neely EK. A Randomized Trial of 1- and 3-Month Depot Leuprolide Doses in the Treatment of Central Precocious Puberty. *J Pediatr.* 2011;159:982-987.e1.
17. Carel J-C, 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;87:4111–6.
18. Lee PA, Klein K, Mauras N, Neely EK, Bloch CA, 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;97:1572–80.
19. Lee PA, 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;99:3153–9.
20. Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch Public Heal.* 2014;72:39.

21. EUnetHTA. GUIDELINE COMPARATORS & COMPARISONS: Direct an indirect comparisons. 2013. p. 1–34.
22. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. *Value Heal.* 2011;14:417–28.
23. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting Indirect-Treatment-Comparison and Network-Meta-Analysis Studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 2. *Value Heal.* 2011;14:429–37.
24. Bell SA, Tudur Smith C. A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: an analysis of ClinicalTrials.gov. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:170.
25. Langham S, Pooley N, Madrigal A. The Challenges of Carrying out an Indirect Comparison with Single-Arm Studies. *Value Heal.* 2015;18:A558.
26. Ouwens M. Inclusion of Comparator Single Arm Trials Used for Ema/Fda Registration In The Network Meta-Analysis Using Matching Adjusted Indirect Comparisons. *Value Heal.* 2017;20:A734.
27. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons: A New Tool for Timely Comparative Effectiveness Research. *Value Heal.* 2012;15:940–7.
28. Jiang Y, Ni W. Performance of unanchored matching-adjusted indirect comparison (MAIC) for the evidence synthesis of single-arm trials with time-to-event outcomes. *BMC Med Res Methodol.* 2020;20:241.
29. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;i4919.
30. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebæk NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: An epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics.* 2005;116:1323–8.
31. BRASIL. Ministério da Saúde. Sala Aberta de Situação em Saúde. SABEIS. 2021.
32. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tabua de mortalidade. Tabua de mortalidade. 2018.

