

# Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Outubro/2021

## **Embonato de triptorrelina 22,5 mg para o tratamento da puberdade precoce central**

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](mailto:conitec@saude.gov.br)

***Elaboração do Relatório***

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

***Monitoramento do Horizonte Tecnológico***

COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE (CGITS)

***Revisão técnica***

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

## 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 população<sup>1</sup>.

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.

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
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.

---

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

## TABELA

Tabela 1. Custo dos medicamentos considerados na análise.....	27
Tabela 2. Comparação do custo dos medicamentos disponíveis para o tratamento de PPC no SUS (dados do SIGTAP); horizonte temporal: 5 anos; coorte de 100 pacientes. ....	28
Tabela 3. Comparação do custo dos medicamentos disponíveis para o tratamento de PPC no SUS (dados do Banco de preços em Saúde); horizonte temporal: 5 anos, por paciente.....	29
Tabela 4. Análise de sensibilidade univariada: triptorrelina 22,5 mg versus acetato de ciproterona .....	29
Tabela 5. Prevalência e incidência de PPC na população da Dinamarca. ....	31
Tabela 6. Estimativa populacional de meninos (0 a 9 anos) e meninas (0 a 8 anos) no Brasil. ....	32
Tabela 7. Estimativa de pacientes com PPC, faixa etária 0 a 9 anos, Brasil. ....	32
Tabela 8. Medicamentos considerados no cenário atual e proporções de uso. ....	33
Tabela 9. Medicamentos considerados no cenário proposto e proporções de uso.....	33
Tabela 10. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise .....	35
Tabela 11. Impacto orçamentário após ajuste no custo dos tratamentos. ....	35

## QUADRO

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	12
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante. ....	13
Quadro 3. Acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) .....	14
Quadro 4. Acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborado pela parecerista .....	14
Quadro 5. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante. ....	16
Quadro 6. Característica do estudo incluído no relatório. ....	17
Quadro 7. Avaliação do risco de viés pelos critérios ROBINS-I. ....	21
Quadro 8. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com puberdade precoce central com embonato de triptorrelina, a partir da metodologia GRADE <sup>1</sup> . ....	22
Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	25
Quadro 10. Medicamentos disponibilizados no SUS para o tratamento de PPC.....	26

## FIGURA

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. ....	16
Figura 2. Média (DP) dos níveis séricos de LH (hormônio luteinizante) após teste de estímulo, FSH (hormônio folículo-estimulante) e estradiol em meninas (análise por intenção de tratar). ....	19
Figura 3. Média (DP) dos níveis séricos de LH (hormônio luteinizante) após teste de estímulo, FSH (hormônio folículo-estimulante) e testosterona em meninos (análise por intenção de tratar).....	19

Figura 4. Análise de sensibilidade probabilística: A. triptorrelina 22,5 mg x ciproterona; B. triptorrelina 22,5 mg x triptorrelina 11,25 mg; C. triptorrelina 22,5 mg x triptorrelina 3,75 mg .....30

SUMÁRIO_Toc83658963.....	5
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 Busca por evidências .....	15
6.3 Evidência Clínica .....	17
6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	18
6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	20
6.4 Avaliação do risco de viés .....	21
6.5 Certeza geral das evidências (GRADE).....	21
6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	24
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	24
7.1 Avaliação econômica .....	24
7.1.1 Modelo e parâmetros incluídos.....	25
7.1.2 Resultados .....	28
7.1.3 Limitações.....	30
7.2 Impacto orçamentário .....	31
7.2.1 Métodos .....	31
População .....	31
Cenário proposto.....	32
Perspectiva da análise .....	33

Horizonte temporal .....	34
Preço proposto para incorporação .....	34
Análise de sensibilidade.....	34
7.2.2 Resultados .....	34
7.2.3 Limitações.....	36
8. ACEITABILIDADE .....	36
10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	37
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	38
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
13. REFERÊNCIAS.....	41
ANEXO 1 .....	48
ANEXO 2 .....	49



## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas, em 31/05/2021, pela empresa Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do embonato de triptorrelina 22,5 mg para o tratamento de pacientes com puberdade precoce central, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Embonato de triptorrelina.

**Indicação:** Puberdade precoce central (meninas até 8 anos e meninos até 10 anos)

**Demandante:** Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

**Contexto:** Considera-se puberdade precoce o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos, em meninas, e antes dos 9 anos, em meninos. Em 80% dos casos, a precocidade sexual é dependente de gonadotrofinas, sendo chamada de puberdade precoce central (PPC) ou verdadeira. Neste caso, há uma ativação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. A secreção prematura dos hormônios sexuais leva à aceleração do crescimento e à fusão precoce das epífises ósseas, antecipando o final do crescimento e comprometendo a estatura final. Trata-se de uma condição rara, com incidência estimada de 1:5.000 a 1:10.000, acometendo mais frequentemente as meninas (10 a 23 vezes mais). O diagnóstico é baseado em exame físico, laboratorial e de imagem. No diagnóstico laboratorial utiliza-se a dosagem de LH. O tratamento é feito com agonistas de GnRH com o objetivo de bloquear a evolução puberal, retardar os caracteres sexuais secundários, diminuir a velocidade de crescimento e a progressão da idade óssea. Os agonistas de GnRH suprimem a secreção de gonadotrofinas hipofisárias, evitando a produção de esteroides sexuais.

**Pergunta:** A triptorrelina de 22,5 mg é eficaz e segura para o tratamento de puberdade precoce central?

**Evidências clínicas:** A busca por evidência científica retornou apenas um estudo clínico multicêntrico (18 locais em 3 países), braço único, aberto, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de triptorrelina formulação semestral no tratamento de pacientes com PPC. Foram incluídos 44 participantes (39 meninas e 5 meninos) com puberdade precoce central sem tratamento prévio com análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH<sub>a</sub>); idade média de 7,41 ± 1,28 anos. Os participantes receberam duas injeções intramuscular contendo 22,5 mg de triptorrelina em um intervalo de 6 meses. O nível sérico de LH, FSH, estradiol (nas meninas) e testosterona (nos meninos) foi medido na etapa de triagem e em 6 diferentes momentos ao longo de 12 meses. Os eventos adversos foram monitorados e registrados pelo investigador a cada consulta. Os exames laboratoriais para avaliação dos parâmetros de segurança (hematológico, bioquímico e urinário) foram realizados no 6º e 12º mês do estudo, sendo analisados centralmente. O desfecho primário analisado foi a supressão de LH a níveis pré-puberal, avaliado no 6º mês após administração de triptorrelina 22,5 mg. Em 41 participantes foi observado resultados compatíveis com os níveis normais de LH na fase pré-puberal (93,2%; 95% IC 81,3%;98,6%). A supressão de LH foi mantida até o 12º mês do estudo. Os desfechos secundários também foram atingidos. A porcentagem de participantes com redução na relação idade óssea/idade cronológica (BA/CA) foi de 63,6% no 6º mês e 95,5% no 12º mês. A média (DP) foi de 1,40 (0,24) no 6º mês e 1,34 (0,20) no 12º mês. A velocidade média de crescimento foi de 6,8 cm/ano no 6º mês e 6,1 cm/ano no 12º mês. No gráfico de avaliação da curva de crescimento de escore Z, a alteração média em relação ao valor basal foi de 0,1 no 6º mês e 0,0 no 12º mês. No gráfico de avaliação da curva de crescimento de percentis as médias foram 1,0 no 6º mês e 0,9 no 12º mês, sugerindo que a aceleração no crescimento foi desacelerando. Em relação ao estágio puberal, a comparação entre o valor basal e o 6º mês, o estágio de Tanner estabilizou ou reduziu em 90,9% dos participantes do estudo. Ao término das 48 semanas do estudo, um total de 82 (89,0%) eventos adversos leves emergentes do tratamento foram reportados por 33 (75,0%) dos 44 participantes incluídos. Os eventos adversos mais frequentes, reportados em >5% dos pacientes, foram nasofaringite (13,6%), dor de cabeça (13,6%), infecção no trato respiratório superior (9,1%), gastroenterite (6,8%), tosse (6,8%). Um evento adverso grave, avaliado como não associado ao tratamento, foi relatado durante o estudo. Para avaliação da qualidade metodológica do estudo, aplicou-se a ferramenta ROBINS-I, e concluiu-se que há sério risco de viés no estudo apresentado. Para avaliação do nível de evidência dos desfechos, adotou-se o sistema GRADE e considerou-se baixa ou muito baixa a certeza na evidência de que triptorrelina 22,5 mg é eficaz e segura no tratamento da PPC.

**Avaliação econômica:** Foi apresentada análise de custo-minimização baseada no pressuposto que os comparadores são equivalentes em termos de eficácia, no entanto, não foi apresentada a evidência para sustentar esse pressuposto, bem como não foi localizada na literatura científica nenhum estudo. Com base nos dados apresentados pelo demandante, com valores obtidos no SIGTAP, a triptorrelina 22,5 mg apresenta custo inferior à ciproterona e triptorrelina 11,25 mg. Com dados obtidos no banco de preços em saúde, triptorrelina 22,5 mg com administração semestral tem custo inferior à

leuprorrelina 11,25 mg, gossereleina (3,60 e 10,80 mg), e triptorrelina 11,25 mg. O custo incremental é observado em relação à ciproterona 50 mg, acetato de medroxiprogesterona e triptorrelina 3,75 mg.

**Análise de impacto orçamentário:** A análise realizada pelo demandante se baseou nos resultados do modelo de custo-minimização e valores obtidos no SIGTAP. Em um horizonte temporal de cinco anos (2021-2025), os resultados mostraram custo incremental no valor de R\$ 639,52.

**Experiências internacionais:** Não foram encontradas avaliações realizadas para incorporação de triptorrelina 22,5 mg no tratamento 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 ou estudos clínicos em andamento com novos medicamentos para o tratamento da puberdade precoce central.

**Considerações finais:** A respeito da evidência clínica, o único estudo clínico com triptorrelina 22,5 mg encontrado, obteve respostas favoráveis nos desfechos de eficácia, com redução nos níveis séricos dos principais hormônios marcadores da doença (LH, FSH, estradiol e testosterona) e também nos parâmetros clínicos (velocidade de crescimento). O estudo não foi conduzido com grupo controle, favorecendo a introdução riscos de viés no domínio “confundimento”. Na avaliação econômica elaborada pelo demandante, a incorporação da tecnologia resultaria em custo superior frente aos medicamentos já incorporados: medroxiprogesterona, leuprorrelina, gossereleina, e triptorrelina 3,75 mg. Na avaliação do impacto orçamentário apresentada pelo demandante haveria impacto incremental no valor de R\$ 639,52 ao término de 5 anos. Em ambas as análises, recálculos foram feitos pelo parecerista e há limitações a serem consideradas.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Diante do exposto, os membros do plenário, em sua 102ª reunião realizada no dia 07 de outubro de 2021, deliberaram por unanimidade encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da triptorrelina 22,5 mg administração semestral para o tratamento da puberdade precoce central no SUS.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A puberdade é um complexo processo biológico de desenvolvimento sexual no qual se atinge as características sexuais secundárias e capacidade reprodutiva como resultado do aumento da secreção pulsátil do hormônio de liberação de gonadotrofinas (GnRH), o qual estimula a produção de duas gonadotrofinas: hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). Nas meninas, o início da puberdade é sinalizado clinicamente pelo aparecimento do botão mamário (estágio de Tanner B2) e nos meninos, pelo aumento do volume testicular (estágio de Tanner G2). A faixa etária considerada normal para o início da puberdade é de 8 a 13 anos nas meninas, e 9 aos 14 anos nos meninos(1).

É considerado puberdade precoce quando há o desenvolvimento das características sexuais secundárias antes dos 8 anos nas meninas e 9 anos nos meninos. A puberdade precoce central (PPC) é causada pela maturação prematura do eixo hipotalâmico-pituitário-gonadal (2,3) e consequente ativação de secreção do hormônio de liberação de gonadotrofina (GnRH). A origem do distúrbio pode ser decorrente de tumores neurológicos, trauma ou malformação. Quando não há lesão no sistema nervoso central detectável, a PPC é definida como idiopática, podendo ter componentes genéticos, metabólicos, ou ambientais, envolvidos (3).

A secreção prematura dos hormônios sexuais leva à aceleração do crescimento e à fusão precoce das epífises ósseas, antecipando o final do crescimento e comprometendo a estatura final (4). O avanço desproporcional da maturação óssea, secundário ao efeito dos esteróides sexuais, determina o fechamento prematuro da cartilagem de crescimento (5).

A idade em que ocorre a puberdade tem implicações biológicas, psicossocial e na saúde de um modo geral, no longo prazo (1). O início precoce da menarca tem sido associada com aumento nos riscos de obesidade, hipertensão, diabetes tipo 2, doença cardíaca isquêmica, câncer e mortalidade cardiovascular (6,7).

A incidência estimada desta condição na população feminina americana é de 1 em 5.000-10.000 (8). Na base de registro dinamarquesa, a prevalência entre as meninas foi de 1 em 500 (9). A prevalência mostra-se aumentada em meninas (15 a 20 meninas para cada menino)(1). Não foram encontrados dados epidemiológicos brasileiros.

A criança com sinais de puberdade precoce deve ser avaliada, levando-se em conta a idade de início das características puberais, bem como a velocidade em que as mudanças ocorreram. O exame físico inclui avaliação das características sexuais secundárias – por exemplo, desenvolvimento da mama em meninas e medida do testículo, nos meninos. Tais características são classificadas com base no critério Marshall e Tanner(1). Nos meninos, volume testicular > 4 mL ou comprimento > 2,5 cm, sugere estimulação de gonadotrofina.

O diagnóstico bioquímico padrão é baseado na avaliação das gonadotrofinas, principalmente LH, após estimulação com GnRH exógeno ou agonista de GnRH(1). A puberdade é caracterizada pelo aumento da amplitude dos pulsos de secreção dos hormônios LH e FSH, os quais são detectáveis antes que os sinais externos da puberdade sejam evidentes. Níveis de LH > 0,2 UI/L pode ser considerado um valor puberal (10). Valores basais de LH maiores que 0,3 UI/L (ensaio imunoluminométrico) ou maior que 0,6 UI/L (ensaio imunofluorométrico) sugerem o diagnóstico de PPC (4). O teste de estímulo consiste na avaliação do resultado das concentrações de LH antes e após a administração de GnRH ou agonista. Na impossibilidade do teste com GnRH, o mesmo é feito com um agonista do GnRH. Valores de pico de concentração de LH acima de 5 UI/L sugere PPC, em ambos os sexos (11). Adicionalmente, exames de imagem complementam o diagnóstico(1).

## 4.2. Tratamento recomendado

O uso de agonistas de GnRH (GnRHa) de longa ação tem sido o tratamento padrão desde a década de 1980 (10). Estes agentes estimulam continuamente as gonadotrofinas hipofisárias, levando a dessensibilização e diminuição na liberação de LH e, em menor extensão, FSH (10). O uso dos medicamentos agonistas de GnRH resulta na regressão ou estabilização dos sintomas puberais, diminuindo a velocidade de crescimento a valores normais pré-puberal, e reduz o avanço da idade óssea (1). A supressão de LH a valores abaixo de 4,5 UI/L é considerado uma meta adequada em pacientes sob tratamento com agonista de GnRH(1).

No Brasil, há recomendação publicada via Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Puberdade Precoce Central, divulgado em 2017, para o uso dos seguintes fármacos (4):

- Gosserrelina (3,6 mg – mensal; 10,8 mg – trimestral)
- Leuprorrelina (3,75 mg – mensal; 11,25 mg – trimestral)
- Triptorrelina (3,75 – mensal; 11,25 mg – trimestral)
- Acetato de medroxiprogesterona (50 mg a 150 mg – mensal)
- Acetato de ciproterona (50 mg a 100 mg/m<sup>2</sup>/dia, via oral, – mensal)

No PCDT menciona que não há superioridade terapêutica entre os medicamentos de uso mensal em relação aos medicamentos de uso trimestral (4). A dose inicial de triptorrelina é tipicamente 3,75 mg a cada 28 dias e pode ser titulada, conforme a necessidade, até 11,25 mg (10).

O tempo de duração do tratamento não está formalmente estabelecido, no entanto, considerando o objetivo do tratamento de maximizar a altura final do paciente na vida adulta, o tratamento deve ser longo o suficiente para alcançar este propósito e ao mesmo tempo permitir a progressão das características pubertárias em uma idade que coincide com os indivíduos sem a doença. Quando o agonista de GnRH administrado mensalmente é interrompido, as características puberais retornam, em média, dentro de 12 a 18 meses (12).

Os parâmetros clínicos de eficácia incluem(10):

- Redução na velocidade de crescimento;
- Regressão ou ausência de progressão de sinais clínicos de puberdade;
- Redução progressiva na razão de idade óssea e idade cronológica;
- Aumento na altura adulta estimada.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O embonato de triptorrelina é um decapeptídeo sintético, um agonista análogo ao LHRH natural (hormônio de liberação do LH). Após um estímulo inicial, a administração prolongada de triptorrelina leva a uma inibição da secreção gonadotrófica, suprimindo as funções testiculares e ovarianas. Há também um efeito direto nas gônadas pela diminuição da sensibilidade dos receptores periféricos do LHRH(13).

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Embonato de triptorrelina
<b>Nome comercial</b>	Neo Decapeptyl LP
<b>Apresentação</b>	22,5 mg, pó liofilizado para suspensão injetável com liberação prolongada: frasco-ampola contendo microgrânulos liofilizados + diluente
<b>Detentor do registro</b>	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
<b>Fabricante</b>	Debiopharma Research Manufacturing S.A. (Suíça)
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento de puberdade precoce central em crianças com 2 anos de idade ou mais, com início da puberdade antes dos 8 anos em meninas e dos 9 anos em meninos. Neoplasia maligna da próstata em estágio avançado.
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento da puberdade precoce central
<b>Posologia e forma de Administração</b>	Administrar uma injeção intramuscular profunda a cada 24 semanas. A duração do tratamento deve ser a critério médico
<b>Registro</b>	1. 057301200075 (13/04/2015)
<b>Contraindicações*</b>	O medicamento é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer componentes da formulação; hipersensibilidade ao hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) ou ao hormônio liberador de gonadotropina (GnRH). Categoria de risco na gravidez: X. Não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.
<b>Cuidados e precauções*</b>	Casos raros de reações alérgicas foram observadas imediatamente após a injeção de Neo Decapeptyl LP 22,5 mg, bem como foram descritos casos raros de choque anafilático e edema angioneurótico. Cuidado especial é indicado em relação aos pacientes tratados com anticoagulantes por conta do risco de hematoma no local da injeção. Pode ocorrer sangramento vaginal leve durante as primeiras semanas após a primeira injeção de Neo Decapeptyl em meninas. A ocorrência de sangramento menstrual moderado a intenso, ou prolongado, pode indicar falta de eficácia ou erro de medicação.

	Não requer ajuste de dose na insuficiência hepática ou renal.
<b>Eventos adversos*</b>	Os eventos adversos descritos na bula foram considerados com base no potencial de relação com o medicamento, em pacientes com metástase de câncer de próstata. Não está descrito de forma clara os eventos adversos relacionados aos pacientes com puberdade precoce central.

Fonte: Aché Laboratórios Farmacêuticos, bula de medicamento, Neo Decapeptyl LP (embonato de triptorrelina), 2020 (13).

\*Mais informações disponíveis na bula do medicamento registrada na Anvisa: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>

## 5.1 Preço proposto para incorporação

O preço do Neo Decapeptyl LP (embonato de triptorrelina 22,5 mg) é regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). O preço unitário proposto para incorporação e o preço máximo de venda ao governo disponibilizado na lista publicada pela CMED em 04/09/2021, está descrito no **Quadro 2**. Em consulta realizada no Banco de Preços em Saúde, não houve nenhuma compra registrada no período de março de 2020 a setembro de 2021, consta apenas uma compra federal no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (Siasg) realizada em março de 2021.

**Quadro 2.** Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante <sup>1</sup>	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>2</sup>	Preço praticado em compras públicas (SIASG) <sup>3</sup>
Pó liofilizado com 22,5 mg de embonato de triptorrelina para suspensão injetável	R\$ 2.196,92 <sup>4</sup> por unidade	R\$ 3.747,99	R\$ 3.659,94

<sup>1</sup>Preço proposto pelo demandante;

<sup>2</sup>Lista de preços de medicamentos publicada pela CMED em 04/09/2021; Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%; consulta realizada em 04/09/2021;

<sup>3</sup>Consulta realizada em 04/09/2021;

<sup>4</sup>O demandante não informou se incluiu no valor os impostos PIS/COFINS e ICMS.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela empresa Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do Neo Decapeptyl LP – embonato de triptorrelina 22,5 mg, administração semestral, para o tratamento da puberdade precoce central em crianças com dois anos ou mais, visando 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 **Quadro 3**.

**Quadro 3.** Acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])

<b>População</b>	Pacientes diagnosticados com puberdade precoce central (PPC)
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Triptorrelina 22,5 mg
<b>Comparador</b>	Em aberto
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Eficácia e segurança
<b>Tipo de estudo</b>	Estudo clínico, revisão sistemática com ou sem metanálise

**Pergunta de pesquisa:** A triptorrelina de 22,5 mg é eficaz e segura para o tratamento de puberdade precoce central?

Os elementos do PICO elencados pelo demandante estão parcialmente adequados e foram recriados pelo parecerista (**Quadro 4**). Apesar de a pergunta da pesquisa não contemplar de forma direta a comparação da apresentação de triptorrelina 22,5 mg com as demais apresentações já existentes e disponibilizadas no SUS (3,75 mg e 11,25 mg), como a estratégia de busca não delimitou à apresentação de 22,5 mg, julga-se que todos os estudos, com as três apresentações, poderiam ser localizados nas bases consultadas.

**Quadro 4.** Acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborado pela parecerista

<b>População</b>	Crianças com idade $\leq 10$ anos diagnosticadas com puberdade precoce central (PPC)
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Triptorrelina 22,5 mg
<b>Comparador</b>	Triptorrelina 3,75 mg e/ou triptorrelina 11,25 mg
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Primário: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução na velocidade de crescimento.</li> </ul> Secundários: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regressão ou ausência de progressão de sinais clínicos de puberdade;</li> <li>• Redução progressiva na razão de idade óssea e idade cronológica;</li> <li>• Aumento na altura adulta estimada.</li> </ul>
<b>Tipo de estudo</b>	Estudo clínico, revisão sistemática com ou sem metanálise



Em alinhamento com os critérios de inclusão do PCDT, uma nova pergunta de pesquisa foi elaborada: A triptorrelina 22,5 mg é eficaz e segura no tratamento de crianças com idade  $\leq 10$  anos diagnosticadas com puberdade precoce central (PPC)?

O demandante estabeleceu os seguintes critérios de elegibilidade: pacientes com diagnóstico confirmado de puberdade precoce central e ensaios clínicos com triptorrelina administrada na dose de 22,5 mg. Foram excluídas as revisões narrativas, estudos de caso, estudos em animais e pôster de congresso.

## 6.2 Busca por evidências

A estratégia de busca elaborada pelo demandante contemplou os elementos do PICO de forma adequada, inserindo os termos essenciais com vocabulário controlado e termos descritos na literatura científica, bem como aplicou adequadamente o uso dos operadores booleanos. O demandante fez as buscas nas seguintes bases: Embase, MEDLINE (via PubMed), *The Cochrane Lybrary* e Lilacs; não foi informada a data em que as buscas foram conduzidas, bem como se foram aplicadas restrições de idioma e data de publicação. Foi aplicado o filtro de delineamento de estudo (*Randomized Controlled Trial e Systematic Review*). Para cada base de dados, a estratégia de busca elaborada pelo demandante foi construída de modo a equilibrar sensibilidade e precisão (**ANEXO 1**).

A estratégia de busca apresentada pelo demandante para buscas na base EMBASE foi reproduzida no dia 10/08/2021 e não resultou em estudos adicionais ao que foi indicado no dossiê. Ao reproduzir essa estratégia, foi localizada uma revisão sistemática publicada em 2021<sup>2</sup>, porém nenhum dos estudos selecionados contemplava o uso de triptorrelina 22,5 mg.

A reprodução das estratégias de busca na *Cochrane Lybrary* e Lilacs resultou nas mesmas publicações apuradas pelo demandante. Uma nova estratégia de busca foi elaborada para busca no PubMed (**ANEXO 2**). Na busca realizada em 10/08/2021 havia 81 publicações, um pouco a mais do que resultou com a estratégia do demandante, porém, sem nenhum estudo adicional.

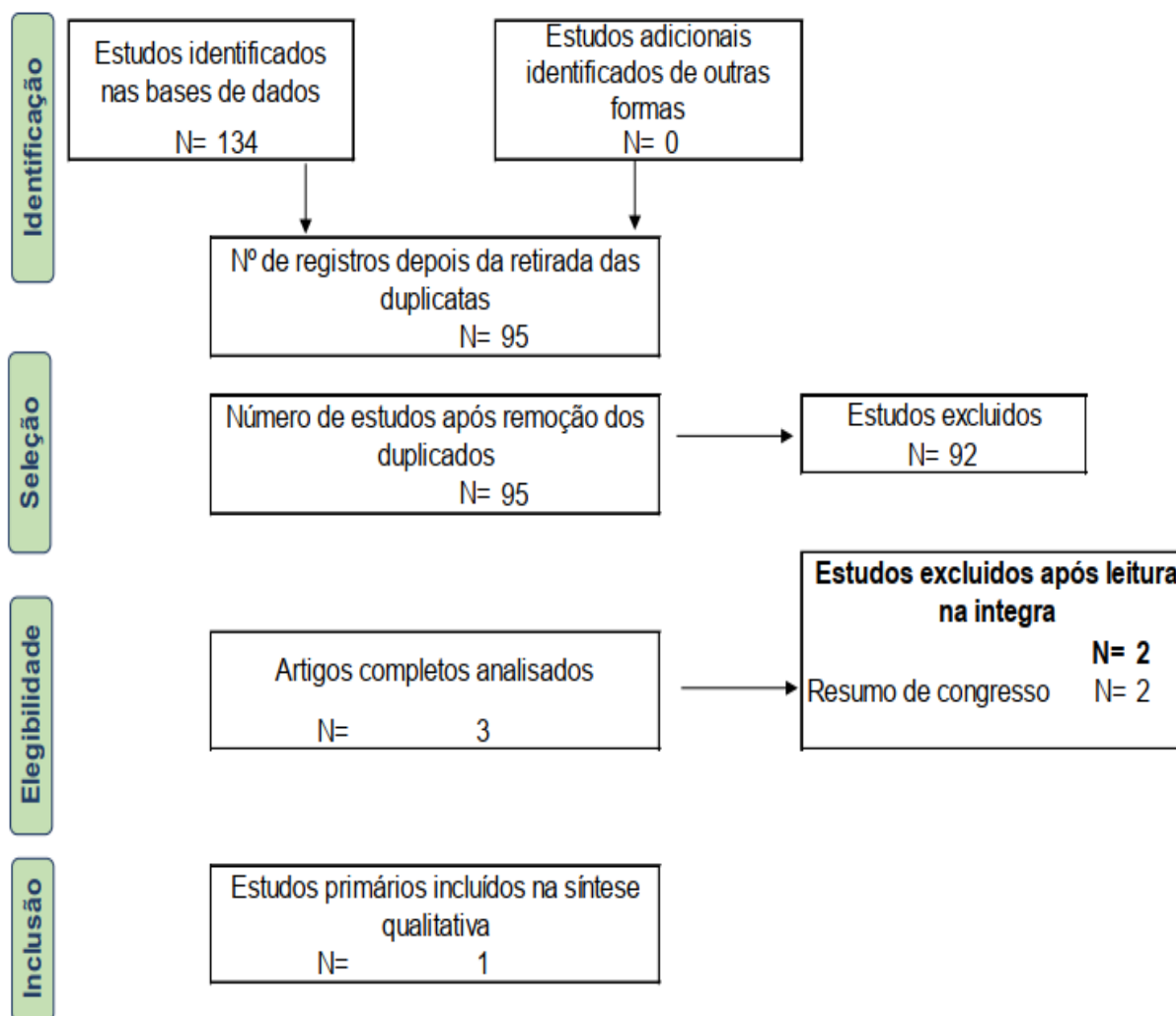
Complementando as buscas, realizou-se pesquisa na base de registros de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov) com os termos “*triptorelin*” e “*precocious puberty, central*” a qual resultou em apenas um estudo elegível (NCT01467882)(14) cujos resultados estão descritos no artigo incluído pelo demandante (data de consulta: 10/08/2021). Deste modo, o risco de viés de seleção é considerado baixo no processo de identificação de estudos.

---

<sup>2</sup> Luo X, Liang Y, Hou L, Wu W, Ying Y, Ye F. Long-term efficacy and safety of ganadotropin-releasing hormone analog treatment in children with idiopathic central precocious puberty: A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol 2021; 94:786-796.

A revisão sistemática elaborada pelo demandante foi conduzida de forma pareada na etapa de seleção de títulos e resumos, bem como na etapa de leitura na íntegra, sendo as divergências sanadas por consenso. Os desfechos escolhidos eram todos “substitutos”, incluindo resultados laboratoriais, exames de imagem e clínico. O demandante não realizou a etapa de avaliação de risco de viés dos estudos.

A **Figura 1** descreve o fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos para extração e análise dos dados. Ao final do processo, o demandante incluiu apenas um estudo clínico de fase III não comparativo (**Quadro 5**).



FONTE: Dossiê do demandante (15)

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

**Quadro 5.** Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec
--------------------------------------	--

	Incluído	Excluídos - motivos
Klein, 2016	x	---

### 6.3 Evidência Clínica

O demandante selecionou apenas um artigo referente a um estudo conduzido no período de 2012 a 2014 com inclusão de 44 participantes (16). As características do estudo estão descritas no **Quadro 6** e no texto a seguir. O objetivo do estudo foi analisar a eficácia e a segurança da triptorrelina, formulação para administração semestral, em pacientes com puberdade precoce central.

**Quadro 6.** Característica do estudo incluído no relatório.

Estudo	Delineamento	População, N	Intervenção/ posologia	Comparador/ posologia	Tempo de estudo	Limitações
Klein, 2016	Fase III, aberto, não comparativo, multicêntrico	Indivíduos com puberdade precoce central N = 44	Embonato de triptorrelina 22,5 mg administrada a cada 6 meses	Sem comparador	12 meses	Tamanho da amostra; estudo não comparativo, aberto; tempo de seguimento

No estudo multicêntrico (18 locais, em 3 países), pacientes com puberdade precoce central (PPC) foram incluídos desde que o início das características sexuais tivesse ocorrido antes dos 8 anos de idade, no caso das meninas, e 9 anos de idade, no caso dos meninos. A evidência clínica de puberdade foi definida como estágio  $\geq 2$  no desenvolvimento da mama (meninas) e volume testicular  $\geq 4$  mL (meninos), de acordo com o método de Tanner. A idade cronológica no início do tratamento com triptorrelina variou de 2 a 8 anos nas meninas e 2 a 9 anos nos meninos. O tratamento foi iniciado dentro de um período de não mais do que 18 meses após o início dos primeiros sinais de puberdade. A diferença entre a idade óssea e a cronológica era  $\geq 1$  ano, avaliada de acordo com os critérios de Greulich e Pyle (17). Os participantes deveriam ter resultado de LH  $\geq 6$  UI/L no teste com agonista de GnRh antes de iniciar o tratamento. O nível sérico de LH, FSH, estradiol (nas meninas) e testosterona (nos meninos) foi medido na etapa de triagem e em seis diferentes momentos ao longo de 12 meses. Os níveis séricos foram avaliados antes e 30 minutos após a estimulação com agonista do GnRH. As amostras foram analisadas centralmente em um instituto de pesquisa em Paris. Um subgrupo de 22 participantes foi analisado 48h após a administração da segunda dose de triptorrelina. Foram coletados os exames de LH, estradiol (nas meninas) e testosterona (nos meninos) para investigar a ocorrência do fenômeno “agudo sobre crônico”<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> *Acute-on-chronic phenomenon, end-of-dose phenomenon ou flare-up*: representa uma exaustão prematura da formulação de liberação prolongada de GnRH que resulta no aumento dos níveis hormonais ao término do intervalo de administração entre as doses, podendo resultar no avanço das mudanças puberais na fase inicial do tratamento devido à ação agonista.

As meninas foram submetidas ao exame de ultrassom transabdominal na triagem e no 6º e 12º mês do estudo. A idade óssea foi avaliada por dois revisores independentes, por meio de imagem de RX da mão esquerda e do pulso no período de triagem, 6 e 12 meses do estudo.

Os participantes receberam duas injeções intramuscular contendo 22,5 mg de triptorrelina ao longo de 12 meses, num intervalo de seis meses. O tempo de seguimento foi de 12 meses (337 dias). Os eventos adversos foram monitorados e registrados pelo investigador a cada consulta. A tolerância no local onde o medicamento foi administrado foi avaliada imediatamente após aplicação de triptorrelina e duas horas após. Os exames laboratoriais para avaliação dos parâmetros de segurança (hematológico, bioquímico e urinário) foram realizados no 6º e 12º mês do estudo, sendo analisados centralmente

Ao todo, foram incluídos 44 participantes com puberdade precoce central, sem tratamento prévio com GnRHa (39 meninas e 5 meninos), com idade média de 7,41 (1,28) anos; 65,9% dos pacientes foram avaliados com estágio 3 de Tanner, 20,4% como estágio 4 e 13,6% como estágio 2.

O demandante não procedeu à avaliação metodológica do estudo, sendo esta etapa verificada pela parecerista com o uso da ferramenta de avaliação do risco de viés de estudos de intervenção não randomizados – ROBINS-I (18).

Apesar do estudo de Klein (2016) ter sido conduzido sem mascaramento, considera-se neste parecer que a ausência do mascaramento não influenciaria a avaliação dos desfechos primários, uma vez que estes foram obtidos por exames laboratoriais analisados centralmente, com pouca influência subjetiva. A ausência de um grupo comparador dificulta o potencial confundimento nas estimativas e foi levado em conta na avaliação da evidência.

### 6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

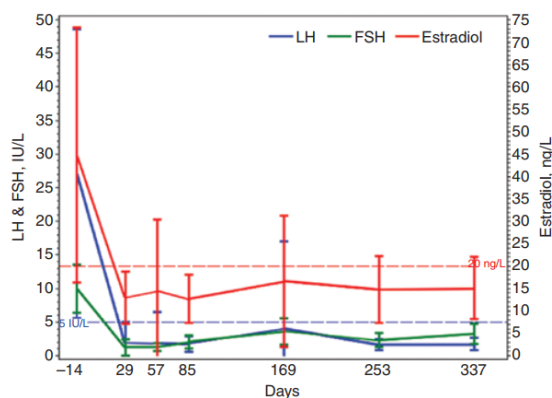
#### **Supressão de LH a níveis pré-puberal (desfecho primário)**

Este desfecho foi avaliado no 6º mês após administração de triptorrelina 22,5 mg e considerou a porcentagem de participantes que tiveram os níveis de LH reduzidos a níveis considerados normais na fase pré-puberal ( $\leq 5$  UI/L). Em 41 participantes dos 44 incluídos, foram observados resultados compatíveis com os níveis normais de LH na fase pré-puberal no 6º mês (93,2%; IC de 95%: 81,3%;98,6%). A supressão de LH foi mantida até o 12º mês do estudo.

Três pacientes não conseguiram obter supressão de LH no 6º mês, destes, e um não conseguiu obter a supressão de LH no 12º mês após administração de triptorrelina 22,5 mg.

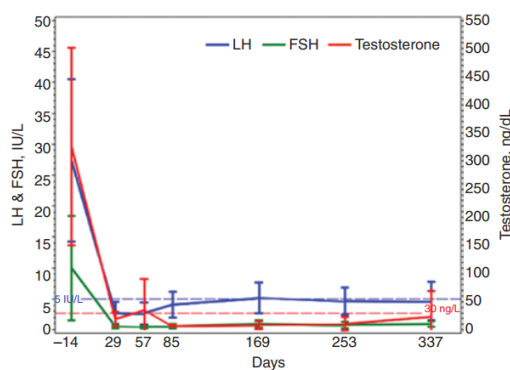
Em média, o LH medido no teste de estimulação com GnRHa reduziu de 27,2 UI/L (valor basal) para níveis variando de 2,0 a 4,2 UI/L. O mesmo foi observado em relação aos níveis de FSH, os quais reduziram no teste de estimulação com GnRHa de 10,0 UI/L, na medida basal, para níveis variando de 1,2 a 3,3 UI/L. Na Erro! Fonte de referência não encontrada.

e na Erro! Fonte de referência não encontrada. estão as médias dos hormônios analisados (LH, FSH, estradiol e testosterona) nos seis períodos subsequentes à administração de triptorelina 22,5 mg.



Fonte: Klein et al, 2016 (16).

**Figura 2.** Média (DP) dos níveis séricos de LH (hormônio luteinizante) após teste de estímulo, FSH (hormônio folículo-estimulante) e estradiol em meninas (análise por intenção de tratar).



Fonte: Klein et al, 2016 (16).

**Figura 3.** Média (DP) dos níveis séricos de LH (hormônio luteinizante) após teste de estímulo, FSH (hormônio folículo-estimulante) e testosterona em meninos (análise por intenção de tratar).

### Desfechos de eficácia não relacionados aos parâmetros hormonais (desfechos secundários)

Redução na relação idade óssea/idade cronológica (BA/CA): a porcentagem de participantes com redução neste parâmetro foi de 63,6% no 6º mês e 95,5% no 12º mês. A média (DP) foi de 1,40 (0,24) no 6º mês e 1,34 (0,20) no 12º mês.

Velocidade de crescimento: a velocidade média de crescimento foi de 6,8 cm/ano no 6º mês e 6,1 cm/ano no 12º mês. No gráfico de avaliação da curva de crescimento de escore Z por idade e sexo, considerando os parâmetros antropométricos peso e altura, a alteração média em relação ao valor basal foram as seguintes: 0,1 no 6º mês e 0,0 no 12º mês. No gráfico de avaliação da curva de crescimento de percentis, as médias foram 1,0 no 6º mês e 0,9 no 12º mês, sugerindo desaceleração do crescimento.

Desenvolvimento puberal (estágio de Tanner): Na comparação entre o valor basal e o 6º mês, o estágio de Tanner estabilizou ou reduziu em 90,9% dos participantes do estudo. Na comparação entre o valor basal e o 12º mês, o estágio de Tanner estabilizou ou reduziu em 88,6%. A porcentagem de meninas com regressão no tamanho do útero foi de 69,2% no 6º mês e 76,9% no 12º mês. Entre os meninos, todos não tiveram progressão do volume testicular nos períodos analisados (6º e 12º meses).

### 6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

#### Eventos adversos

Ao término das 48 semanas do estudo, um total de 82 (89,0%) eventos adversos leves, emergentes do tratamento, foram reportados por 33 (75,0%) dos 44 participantes incluídos. Cinco dos eventos adversos reportados para quatro participantes foram considerados relacionados à triptorrelina. Duas participantes tiveram sangramento vaginal leve após o início do tratamento, entre o 15º e 18º; e entre o 3º e 18º dia, respectivamente.

Os eventos adversos mais frequentes, reportados em >5% dos pacientes, foram:

- ✓ Nasofaringite (13,6%)
- ✓ Dor de cabeça (13,6%)
- ✓ Infecção no trato respiratório superior (9,1%)
- ✓ Gastroenterite (6,8%)
- ✓ Tosse (6,8%)

Um evento adverso grave, avaliado como não associado ao tratamento, foi relatado durante o estudo. Trata-se de um paciente com convulsão no início do tratamento que desenvolveu infecção grave do nervo vago. Dor no local da administração do medicamento, imediatamente após e duas horas após, foi relatada apenas por um participante. Não foram observadas alterações significativas nos parâmetros laboratoriais ou sinais vitais.

## 6.4 Avaliação do risco de viés

Como o demandante não fez uso de ferramenta para avaliação do risco de viés, procedeu-se à análise da avaliação da qualidade metodológica do ensaio clínico com a ferramenta *Risk of Bias in non-randomised studies of interventions* (ROBINS-I), da colaboração Cochrane (18). O resultado está resumido no **Quadro 7**.

**Quadro 7.** Avaliação do risco de viés pelos critérios ROBINS-I.

Desfecho	Confundimento	Seleção dos participantes	Classificação das intervenções	Desvio na intervenção pretendida	Dados faltantes	Aferição dos desfechos	Relato seletivo dos desfechos
Resposta hormonal	Grave <sup>1</sup>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Alteração na curva de crescimento	Grave <sup>1</sup>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave <sup>2</sup>	Baixo
Estabilização da maturidade sexual	Grave <sup>1</sup>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave <sup>2</sup>	Baixo
Redução na razão idade óssea/idade cronológica	Grave <sup>1</sup>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Eventos adversos	Grave <sup>1</sup>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave <sup>2</sup>	Baixo
Comentários: <sup>1</sup> A ausência do grupo comparador, bem como da randomização, insere fatores confundidores. <sup>2</sup> Desfecho avaliado por exames físicos ou avaliação clínica (subjetivo), sujeito a influência por conta da ausência de mascaramento do avaliador.							

Considerando a ausência de mascaramento, apenas os desfechos dependentes de avaliação subjetiva (alteração na curva de crescimento, maturidade sexual e alguns eventos adversos) poderiam ser influenciados. Os demais desfechos foram analisados por meio exames laboratoriais em uma unidade central, e radiológico, por dois revisores independentes, estando menos sujeitos a influência subjetiva. Por este motivo, apenas os desfechos com avaliação subjetiva foram considerados com risco de viés grave no domínio “aferição”.

No julgamento do risco de viés com a ferramenta ROBINS-I, conclui-se que há sério risco de viés no estudo de Klein (2016) em função de problemas importantes nos domínios “confundimento” e “aferição dos desfechos”.

## 6.5 Certeza geral das evidências (GRADE)

Apesar de a etapa de seleção dos estudos ter resultado na inclusão de apenas um estudo, a parecerista procedeu à avaliação da qualidade das evidências utilizando o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)<sup>4</sup> e estão descritas no **Quadro 8**. Cabe destacar que, ao avaliar um único estudo, os domínios

<sup>3</sup> Gopalakrishna, Gowri, et al. "Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable." *Journal of clinical epidemiology* 67.7 (2014): 760-768.

“inconsistência” e “imprecisão” ficaram comprometidos por não haver comparação entre os desfechos de diferentes estudos.

**Quadro 8.** Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com puberdade precoce central com embonato de triptorrelina, a partir da metodologia GRADE<sup>1</sup>.

Avaliação da qualidade da evidência							No de pacientes	Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
No do estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Triptorrelina			
<b>Resposta hormonal (seguimento: 6 meses; parâmetro: valores de LH &lt; 5 UI/L)</b>										
1	ensaio clínico não randomizado	Grave <sup>1</sup>	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Grave <sup>2</sup>	Grande magnitude de efeito <sup>4</sup> e gradiente dose-resposta <sup>4</sup>	44	93,2% (IC 95%: 81,3% a 98,6%) de resposta a favor do embonato de triptorrelina 22,5 mg	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
<b>Resposta hormonal (seguimento 12 meses; parâmetro: valores de LH &lt; 5 UI/L)</b>										
1	ensaio clínico não randomizado	Grave <sup>1</sup>	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Grave <sup>2</sup>	Grande magnitude de efeito <sup>4</sup> e gradiente dose-resposta <sup>4</sup>	44	97,7% de resposta a favor do embonato de triptorrelina 22,5 mg (não há informação do IC)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
<b>Taxa de crescimento (seguimento:12 meses)</b>										
1	ensaio clínico não randomizado	Grave <sup>1</sup>	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Grave <sup>2</sup>	nenhum	44	<b>Score Z</b> - alteração média do valor basal até 6º mês: 0,1 Alteração média do valor basal até 12º mês: 0,0 <b>Percentil:</b> alteração média do valor basal até 6º mês: 1,0 Alteração média do valor basal até 12º mês: 0,9	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
<b>Estágio puberal (seguimento: 12 meses)</b>										
1	ensaio clínico não randomizado	Grave <sup>1</sup>	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Grave <sup>2</sup>	Grande magnitude de efeito <sup>4</sup> e gradiente dose-resposta <sup>4</sup>	44	Estágio Tanner estável ou reduzido em 90,9% (6º mês) e 88,6 % (12º mês)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
<b>Redução na razão idade óssea/idade cronológica</b>										
1	ensaio clínico não randomizado	Grave <sup>1</sup>	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Grave <sup>2</sup>	Grande magnitude de efeito <sup>4</sup> e gradiente dose-resposta <sup>4</sup>	44	Participantes com redução: 63,6% (6º mês)/95,5% (12º mês) Média: 1,44 (DP 0,30)(basal)/ 1,40 (DP 0,24) (6º mês)/1,34 (DP 0,20) (12º mês)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
<b>Eventos adversos (seguimento: 12 meses)</b>										



Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº do estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Triptorrelina				
1	ensaio clínico não randomizado	Grave <sup>1</sup>	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Grave <sup>3</sup>	nenhum	44	Não há relatos de eventos adversos graves relacionados ao tratamento	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE	

**NOTA:** **1.** Ausência de grupo de comparação, randomização ou ajustes para fatores de confundimento; **2.** O estudo foi conduzido em uma amostra pequena e é o único estudo a compor o quadro de evidência, inviabilizando analisar as medidas de associação. Há de se considerar o risco de os resultados superestimarem a magnitude do efeito. **3.** O pequeno tamanho amostral impossibilita a observação de eventos adversos raros. **4.** A resposta obtida no 6º mês foi sustentada até o fim do estudo (12º mês); há uma clara relação entre o desfecho e a intervenção.

Imprecisão: não há informação sobre o cálculo do tamanho da amostra e se é consistente com o número de eventos.

Fonte: Elaboração própria, a partir do estudo de Klein et al (2016) (16).

## 6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O estudo de Klein (2016) apresentou respostas favoráveis nos desfechos de eficácia, em especial, no desfecho primário (supressão do hormônio luteinizante – LH). Os níveis de resposta foram de grande magnitude para os parâmetros hormonais, no qual 93,2% dos participantes obtiveram resultados de LH em níveis pre-puberal no 6º mês do estudo. Tais resultados foram mantidos até o fim do estudo, no 12º mês (16). Dados semelhantes foram demonstrados no estudo com metanálise com a apresentação de triptorrelina 11,25 mg, onde as percentagens de pacientes com supressão da resposta ao teste com GnRHa (pico LH  $\leq$  3 UI/L) variou entre 70% e 100% (19).

Com base no julgamento do risco de viés com a ferramenta ROBINS-I, e do nível de evidência dos desfechos críticos, pelo sistema GRADE, considerou-se baixa ou muito baixa a certeza na evidência de que o regime posológico semestral com triptorrelina 22,5 mg é eficaz e seguro no tratamento da puberdade precoce central em pacientes com idade igual ou superior a dois anos.

No balanço entre os efeitos, com base nos resultados de um único estudo clínico sem comparador, há de se considerar as limitações da evidência disponível, listadas abaixo:

- ✓ Ausência de informação relacionada ao cálculo do tamanho da amostra;
- ✓ Curto período de seguimento, limitando a identificação de efeitos adversos tardios;
- ✓ Tamanho da amostra, a qual insere incerteza quanto aos efeitos adversos raros.

Contrapondo as limitações, os resultados de supressão hormonal dão indícios de grande magnitude de efeito, com forte associação entre a intervenção e o desfecho, bem como efeito observado em curto prazo (seis meses). Associado a isso, a trajetória da doença foi modificada com o uso da intervenção, sugerindo uma relação causal.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-minimização partindo do pressuposto de equivalência entre as tecnologias atualmente disponibilizadas no SUS. Tal pressuposto não foi encontrado em literatura científica, nem como estudo clínico comparativo ou comparação indireta com metodologia apropriada.

No **Quadro 9** estão descritas 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 (20).

**Quadro 9.** Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Custo minimização	Parcialmente adequado à proposta. Não foi apresentado estudo clínico comparativo de eficácia ou efetividade entre as tecnologias, nem comparação indireta com metodologia apropriada.
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Intervenção: triptorrelina 22,5 mg Comparador: Goserrelina 3,6mg (administração mensal) e 10,8 mg (administração trimestral); Leuprorelina 3,75mg (administração mensal) e 11,25 mg (administração trimestral); Triptorrelina 3,75 mg (administração mensal) e 11,25 mg (administração trimestral); Acetato de medroxiprogesterona 150 mg/mL (administração mensal); Acetato de ciproterona em comprimidos, 75 mg/m <sup>2</sup> /dia	Adequado à proposta, todos os medicamentos disponibilizados no SUS para o tratamento de PPC foram contemplados.
<b>População em estudo e Subgrupos</b>	Indivíduos com PPC: Meninas: 2 a 8 anos Meninos: 2 a 9 anos	Adequado à proposta.
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Custos associados a cada alternativa terapêutica	Parcialmente adequado à proposta. Não foi apresentado estudo clínico comparativo de eficácia ou efetividade entre as tecnologias, nem comparação indireta com metodologia apropriada.
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos	Adequado à proposta, visto que o tempo médio de tratamento varia de 3 a 5 anos (21).
<b>Taxa de desconto</b>	Não aplicou	Inadequado. Não seguiu a diretriz metodológica de avaliação econômica e não apresentou justificativa para não adotar a taxa de desconto.
<b>Perspectiva da análise</b>	SUS	Adequado à proposta.
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Custo dos medicamentos	Adequado à proposta.
<b>Unidade monetária utilizada</b>	Real	Adequado à proposta.
<b>Pressupostos do modelo</b>	Horizonte temporal de 5 anos, perspectiva do SUS, sem taxa de desconto. Assumiu-se equivalência terapêutica, não se considerou taxa de mortalidade, eventos adversos ou desperdício de medicamento.	Parcialmente adequado. O demandante assumiu equivalência terapêutica, porém não apresentou estudo clínico comparativo de eficácia ou efetividade entre as tecnologias, nem comparação indireta com metodologia apropriada.
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Análise de sensibilidade univariada e probabilística	Adequado à proposta.

PPC: puberdade precoce central

### 7.1.1 Modelo e parâmetros incluídos

O modelo de avaliação econômica empregado pelo demandante assumiu que os medicamentos disponibilizados no SUS possuem a mesma eficácia e são equivalentes entre si. No entanto, na literatura científica, não foram localizados estudos clínicos randomizados comparando tais medicamentos ou estudos de comparação indireta. Há algumas

metanálises<sup>5</sup> publicadas, as quais incluíram estudos clínicos e observacionais, porém as comparações não se dão com triptorrelina 22,5 mg e incluíram pacientes recebendo, além da triptorrelina, o hormônio de crescimento.

Para avaliação de custo-minimização, o demandante simulou uma coorte com 100 pacientes com PCC tratados ao longo de cinco anos. O regime com triptorrelina 22,5 mg, administração semestral, foi comparado com os medicamentos disponibilizados atualmente no SUS e suas respectivas doses recomendadas no PCDT para o tratamento de PPC (4), estão apresentadas no Quadro 10. Medicamentos disponibilizados no SUS para o tratamento de PPC **Quadro 10**. A taxa de desconto não foi aplicada e também não foi apresentada justificativa para não aplicação por parte do demandante.

**Quadro 10.** Medicamentos disponibilizados no SUS para o tratamento de PPC.

Fármaco	Via de administração e posologia
Gosserrelina <sup>1</sup>	Via subcutânea 3,6mg (administração mensal) 10,8 mg (administração trimestral)
Leuprorrelina <sup>1</sup>	Via intramuscular 3,75mg (administração mensal) 11,25 mg (administração trimestral) 7,5 mg mensal, em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios
Triptorrelina <sup>1</sup>	Via intramuscular 3,75 mg (administração mensal) 11,25 mg (administração trimestral) 7,5 mg (mensal) em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios
Acetato de medroxiprogesterona <sup>2</sup>	Via intramuscular 50 a 150 mg (administração mensal)
Acetato de ciproterona <sup>1</sup>	Via oral 50 a 100 mg/m <sup>2</sup> /dia

1 = Medicamentos contemplados no grupo 1B do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)<sup>6</sup>. 2 = Medicamento contemplado no Componente Básico da Assistência Farmacêutica<sup>7</sup>

Na análise, o demandante considerou apenas os custos relacionados aos medicamentos, sendo obtido os valores no SIGTAP, exceto acetato de medroxiprogesterona que foi obtido do banco de preços em saúde por não estar contemplado no CEAF. A quantidade de dose por ano foi calculada com base na dose recomendada no PCDT; as informações estão descritas na **Tabela 1**. O tratamento, conforme previsto no PCDT publicado em 2017, deve ocorrer em serviços especializados.

Os medicamentos contemplados no grupo 1B do CEAF (gosserrelina, leuprorrelina, triptorelina, acetato de ciproterona) são financiados com transferência de recursos financeiros pelo Ministério da Saúde para aquisição pelas Secretarias de Saúde dos estados e do Distrito Federal. Para fins de custo da intervenção, os valores mais próximos do

<sup>5</sup> Li P et al. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment to increase final stature in children with precocious puberty: a meta-analysis. *Medicine* 2014; 93(27):e260.

Gu Q et al. Comparative efficacy and safety of three current clinical treatments for girls with central precocious puberty: a network meta-analysis. *Endocr Pract* 2019; 25(7):717.

<sup>6</sup>Elenco de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica atualizado em junho/2020; <<https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/22/Elenco-de-medicamentos-do-CEAF-junho2020.pdf>>.

<sup>7</sup> Relação Nacional de Medicamentos 2020 (RENAME), <<http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>>.

que é praticado nas compras realizadas pelas Secretarias Estaduais de Saúde (SES) poderiam ser obtidos no banco de preços em saúde ao invés do SIGTAP. O valor disponibilizado no SIGTAP se refere ao valor de referência nacional mínimo para remuneração do procedimento (22). Com intuito de demonstrar a diferença nos valores pagos pelas SES, foi acrescentado à tabela do demandante os valores divulgados no banco de preços em saúde (consulta em 06/09/2021). Adicionalmente, os valores apresentados pelo demandante foram conferidos com os valores divulgados no SIGTAP na data de 06/09/2021. As divergências estão apontadas em vermelho na Tabela 1.

**Tabela 1.** Custo dos medicamentos considerados na análise.

Medicamento	Custo por dose Informado pelo demandante <sup>1</sup>	Valor do procedimento <sup>2</sup>	Preço unitário <sup>3</sup>
Acetato de ciproterona	R\$ 0,51 (75 mg/m <sup>2</sup> )	R\$ 1,31 (comprimido 50 mg)	R\$ 1,15 (comprimido 50 mg)
Acetato de medroxiprogesterona Frasco-ampola 150 mg/ml	R\$ 12,02	N/A	R\$ 9,38
Leuprorrelina 3,75 mg	R\$ 127,32	R\$ 256,58	R\$ 204,71
Leuprorrelina 11,25 mg	R\$ 890,94	R\$ 1.159,44	R\$ 1.225,00
Gosserrelina 3,60 mg	R\$ 322,75	R\$ 367,55	R\$ 485,40
Gosserrelina 10,80 mg	R\$ 865,51	R\$ 967,00	R\$ 1.174,12
Triptorrelina 3,75 mg	R\$ 350,74	R\$ 350,74	R\$ 324,26 <sup>4</sup>
Triptorrelina 11,25 mg	R\$ 1.103,92	R\$ 1.103,92	R\$ 1.312,41 <sup>4</sup>
Triptorrelina 22,5 mg	R\$ 2.196,92	N/A	N/A

Notas: <sup>1</sup>SIGTAP, informação do demandante. <sup>2</sup>SIGTAP, informação do parecerista, data da consulta: 15/08/2021. <sup>3</sup>Consulta no Banco de Preços em Saúde; menor valor de compra em 2021; data da consulta: 06/09/2021. <sup>4</sup>Valor da última compra em 2020.

Legenda: N/A = não se aplica.

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante (15).

Adicionalmente, o demandante aplicou análise de sensibilidade univariada, adotando os parâmetros “dose” ou “duração do tratamento” para testar. Foi aplicada também análise de sensibilidade probabilística com 10.000 simulações de Monte Carlo. O demandante não especificou quais foram as doses testadas na comparação de triptorrelina 22,5 mg versus acetato de ciproterona. No documento consta apenas a informação “mudança de dose” ou “amplitude de dose” e no anexo com todos os dados da avaliação econômica (planilha em Excel), também não menciona a dose adotada para a análise.

Para condução da avaliação econômica, o demandante adotou os seguintes pressupostos:

- Assumiu-se equivalência terapêutica entre os medicamentos (intervenção e comparadores);
- Assumiu-se que não haveria mortes ao longo do horizonte temporal;
- Não se considerou perdas (desperdício) de medicamentos;
- Não se considerou o custo de eventos adversos.

A despeito destes pressupostos, cabe destacar que o demandante está assumindo que todos os pacientes da coorte simulada apresentariam evolução clínica semelhante. No entanto, na prática, existe a possibilidade de falha no tratamento com qualquer um dos GnRHa empregados na análise, e que, em se tratando de leuprorelina e triptorrelina, a opção é aumentar a dose ou diminuir o intervalo de administração (10).

### 7.1.2 Resultados

Na análise de comparação de custo entre os medicamentos disponíveis no SUS, com base nos valores apresentados pelo demandante, a triptorrelina 22,5 mg (administração semestral) mostrou custo incremental, em um horizonte temporal de cinco anos, em relação aos medicamentos medroxiprogesterona, leuprorelina (3,75 mg e 11,25 mg), goserrelina (3,60 mg e 10,80 mg), e em relação à apresentação de triptorrelina 3,75 mg para administração mensal. O custo foi inferior ao acetato de ciproterona e da triptorrelina 11,25 mg administração trimestral. Os valores estão descritos na **Tabela 2**.

**Tabela 2.** Comparação do custo dos medicamentos disponíveis para o tratamento de PPC no SUS (dados do SIGTAP); horizonte temporal: 5 anos; coorte de 100 pacientes.

Medicamento	Quantidade por ano	Custos em Real (R\$)		
		Por dose	Total em 5 anos (coorte 100 pacientes)	Incremental
Acetato de ciproterona comp	13.323 <sup>1</sup>	0,51	3.397.237,50	- 1.200.317,50
Acetato de medroxiprogesterona 150 mg/mL	12	12,02	72.120,00	2.124.800,00
Leuprorelina 3,75 mg	12	127,32	763.920,00	1.433.000,00
Leuprorelina 11,25 mg	4	890,94	1.781.880,00	415.040,00
Goserrelina 3,60 mg	12	322,75	1.936.500,00	260.420,00
Goserrelina 10,80 mg	4	865,51	1.730.420,00	466.500,00
Triptorrelina 3,75 mg	12	350,74	2.104.440,00	92.480,00
Triptorrelina 11,25 mg	4	1.103,92	2.207.840,00	- 10.920,00
Triptorrelina 22,5 mg	2	2.196,92	2.196.920,00	---

Legenda: comp = comprimido.

Nota: 1. Média de comprimidos para uma coorte masculina/feminina, considerando a dose média de 75 mg/m<sup>2</sup>/dia.

Fonte: Dossiê do demandante (15).

Para complementar a visualização dos resultados, o custo mensal, anual, e em cinco anos, por paciente, com base nos custos dos medicamentos apresentados na **Tabela 3** (valores do Banco de Preços em Saúde) foram acrescentados. A

dose de ciproterona foi ajustada para a menor dose recomendada no PCDT (50 mg/m<sup>2</sup>/dia) em um paciente com superfície corporal igual a 1,0 m<sup>2</sup>(equivalente a uma criança de 8 anos, peso médio e altura média = 26 kg e 1,28 m). O custo incremental foi recalculado e os resultados descritos na **Tabela 3**.

Com os valores dos medicamentos obtidos no Banco de Preços em Saúde, a triptorrelina 22,5 mg com administração semestral tem custo inferior ao tratamento com leuprorrelina 11,25 mg, goserrelina (3,60 e 10,80 mg), e triptorrelina 11,25 mg. O custo incremental é observado em relação à ciproterona 50 mg, acetato de medroxiprogesterona, leuprorrelina 3,75 mg e triptorrelina 3,75 mg (Tabela 1).

**Tabela 3.** Comparação do custo dos medicamentos disponíveis para o tratamento de PPC no SUS (dados do Banco de preços em Saúde); horizonte temporal: 5 anos, por paciente.

Medicamento e dose	Nº de unidades por ano por paciente	Por dose	Custos em Real (R\$)		Diferença entre valores de triptorrelina 22,5 mg e comparador
			Anual	Em 5 anos	
Acetato de ciproterona comp 50 mg	365 comp	1,15	419,75	2.098,75	19.899,20
Acetato de medroxiprogesterona 150 mg/mL	12 FA	9,38	112,56	562,80	21.406,40
Leuprorrelina 3,75 mg	12 FA	204,71	2.456,52	12.282,60	9.686,60
Leuprorrelina 11,25 mg	4 FA	1.225,00	4.900,00	24.500,00	- 2.530,80
Goserrelina 3,60 mg	12 Ser	485,40	5.824,80	29.124,00	- 7.154,80
Goserrelina 10,80 mg	4 Ser	1.174,12	4.696,48	23.482,40	- 1.513,20
Triptorrelina 3,75 mg	12 FA	324,26	3.891,12	19.455,60	2.513,60
Triptorrelina 11,25 mg	4 FA	1.312,41	5.249,64	26.248,20	- 4.279
Triptorrelina 22,5 mg	2 FA	2.196,92 <sup>1</sup>	4.393,84	21.969,20	---

Comp = comprimido. FA = frasco-ampola. Ser = seringa contendo depot.

Nota: Valores calculados com base no menor preço unitário e mais atual, disponibilizado no Banco de Preços de Saúde, consulta no dia 06/09/2021.

1 = Valor informado pelo demandante.

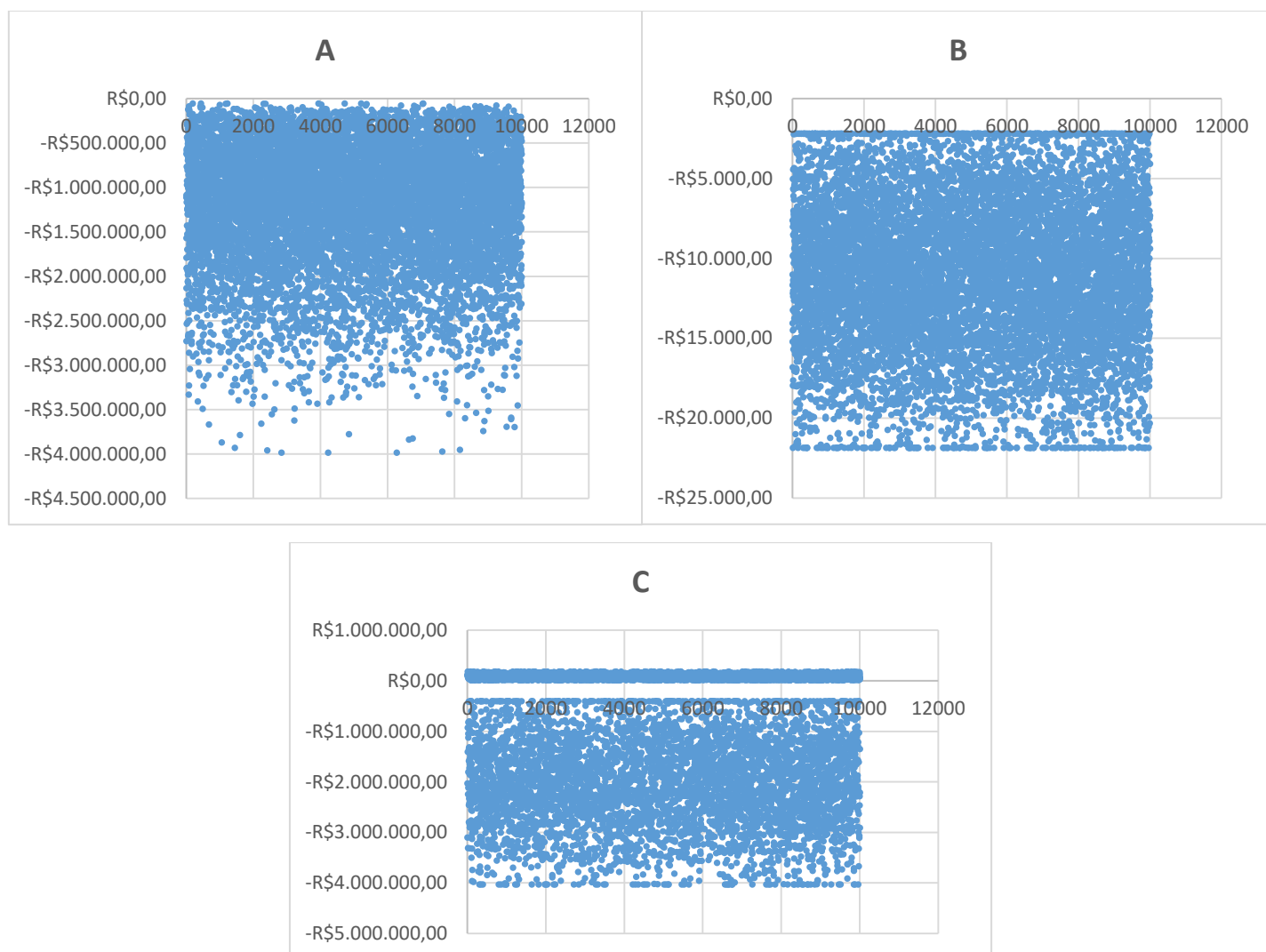
Fonte: Elaboração do parecerista.

Na análise de sensibilidade univariada, o demandante não deixou claro quais foram as doses testadas na comparação de triptorrelina 22,5 mg versus acetato de ciproterona (**Tabela 4**). No documento consta apenas a informação “mudança de dose” ou “amplitude de dose” e no anexo (planilha em Excel) que apresenta todos os dados da avaliação econômica, também não menciona a dose adotada para a análise.

**Tabela 4.** Análise de sensibilidade univariada: triptorrelina 22,5 mg versus acetato de ciproterona

Parâmetros	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

Na análise de sensibilidade probabilística utilizando os valores do SIGTAP, após 10.000 interações, triptorrelina 22,5 mg reduziu o custo em 100% das vezes em relação ao acetato de ciproterona (**Figura 4A**) e à triptorrelina 11,25 mg (**Figura 4B**) Nas demais interações testadas, triptorrelina 22,5 mg não reduziu o custo, exceto nas interações com triptorrelina 3,75 mg (**Figura 4C**), onde triptorrelina 22,5 mg demonstrou em 49,55% das vezes, redução do custo.



Fonte: Dossiê do demandante

**Figura 4.** Análise de sensibilidade probabilística: **A.** triptorrelina 22,5 mg x ciproterona; **B.** triptorrelina 22,5 mg x triptorrelina 11,25 mg; **C.** triptorrelina 22,5 mg x triptorrelina 3,75 mg

### 7.1.3 Limitações

A respeito da escolha do modelo, a limitação mais importante é a ausência de uma evidência para a afirmação de equivalência entre os medicamentos que foram elencados na análise como comparadores, o que impede uma conclusão definitiva sobre o modelo de avaliação econômica escolhido e, conseqüentemente, os resultados apresentados.



Para mensuração de custos, o demandante utilizou os valores disponibilizados no sistema SIGTAP, constituindo-se, deste modo, os valores reembolsados e não os valores reais dos recursos de saúde empregados na aquisição dos medicamentos. Quando os valores foram atualizados com base no Banco de Preços em Saúde (análise do parecerista), os resultados mostraram-se favoráveis à tecnologia, resultando em menor custo em relação a leuprorrelina 11,25 mg, gossereleina (3,60 mg e 10,80 mg) e à triptorrelina 11,25 mg.

## 7.2 Impacto orçamentário

O demandante realizou uma análise para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação da apresentação de 22,5 mg de triptorrelina, administrada semestralmente, por um período de cinco anos no SUS, comparado com as demais tecnologias recomendadas no PCDT para o tratamento de puberdade precoce central (PPC) (9).

### 7.2.1 Métodos

#### População

A população com indicação em bula para o tratamento com triptorrelina 22,5 mg é constituída de meninas com diagnóstico confirmado de puberdade precoce central entre 2 e 8 anos, e meninos entre 2 e 9 anos. Porém, o demandante considerou para os cálculos do impacto orçamentário a população que atende aos critérios de inclusão do PCDT: meninas menores de 3 anos a 8 anos; meninos até 10 anos (4).

Devido à falta de dados precisos sobre prevalência da PPC no Brasil ou a nível global, a população elegível foi determinada com base no estudo de Teilmann (2005)(9) em que descreve a prevalência populacional da enfermidade na Dinamarca (**Tabela 5**). No estudo, os autores estimaram a ocorrência de 20 casos para cada 10.000 meninas e 5 casos para cada 10.000 meninos. Com estas informações o demandante procedeu ao cálculo de estimativa de pacientes em tratamento no Brasil (**Tabela 6**).

**Tabela 5.** Prevalência e incidência de PPC na população da Dinamarca.

	Meninas	Meninos
Prevalência	0,20%	0,05%
Incidência	Meninas	Meninos
<1 ano	0,0053%	0,0070%
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%

Fonte: Teilmann G e col (9)

**Tabela 6.** Estimativa populacional de meninos (0 a 9 anos) e meninas (0 a 8 anos) no Brasil.

	2.021	2.022	2.023	2.024	2.025	Referência
<b>MENINAS</b>	12.935.867	12.928.728	12.889.784	12.808.223	12.743.099	Projeção IBGE
<b>MENINOS</b>	15.035.551	15.025.462	15.005.974	14.952.536	14.853.982	

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante(15).

Com base na prevalência e na incidência descritas na **Tabela 5**, e o total de população na faixa etária de 0 a 9 anos (**Tabela 6**), o demandante apresentou estimativa de população elegível ao tratamento ao longo do horizonte temporal de cinco anos (**Tabela 7**).

No cálculo da população total de pacientes por ano, o demandante utilizou as estimativas populacionais e a prevalência da doença para o ano 2021. De 2022 em diante, o demandante incorporou a incidência anual da doença na estimativa de pacientes, somando o número de novos pacientes ao número de pacientes do ano anterior, conforme demonstrado na Tabela 6.

**Tabela 7.** Estimativa de pacientes com PPC, faixa etária 0 a 9 anos, Brasil.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Total de pacientes (estimativa da prevalência)</b>	33.390	...	...	...	...
<b>Total de pacientes (estimativa de incidência)</b>	...	3.795	3.802	3.766	3.761
<b>Total de pacientes</b>	33.390	37.185	40.987	44.753	48.513

Fonte: Elaborada pelo parecerista com base nos dados informados pelo demandante

### Cenário proposto

Dois cenários foram construídos pelo demandante. O cenário atual incluiu as tecnologias mencionadas anteriormente, apresentadas na **Tabela 8** com suas respectivas percentagens de distribuição. A informação de estimativa de consumo foi obtida pelo demandante em consulta ao sistema SIASUS disponibilizado pelo DATASUS. Para consultar o dado, o demandante utilizou o CID E22.8 (outras hiperfunções da hipófise), que corresponde ao CID informado no PCDT. O demandante não incluiu o ano a que estes consumos se referiam e se representavam a quantidade total ou média de consumo.

O segundo cenário proposto pelo demandante é composto pelos mesmos tratamentos e o *market share* adotado considerou inclusão gradativa de triptorrelina 22,5 mg entre os pacientes que já utilizam triptorrelina 3,75 mg ou 11,25 mg, atualmente disponíveis no SUS, sendo a proporção de acesso proposta em 0% no primeiro ano, 10%, 20%, 30% e 40% nos anos subsequentes (Tabela 9).

**Tabela 8.** Medicamentos considerados no cenário atual e proporções de uso.

Market-share	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
Acetato de ciproterona <sup>1</sup>	0%	0%	0%	0%	0%
Acetato de medroxiprogesterona <sup>2</sup>	0%	0%	0%	0%	0%
Leuprorrelina 3,75 mg <sup>3</sup>	38,5%	38,5%	38,5%	38,5%	38,5%
Leuprorrelina 11,25 mg <sup>3</sup>	49,7%	49,7%	49,7%	49,7%	49,7%
Gosserrelina 3,60 mg <sup>3</sup>	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%
Gosserrelina 10,80 mg <sup>3</sup>	1%	1%	1%	1%	1%
Triptorrelina 3,75 mg <sup>3</sup>	5,4%	5,4%	5,4%	5,4%	5,4%
Triptorrelina 11,25 mg <sup>3</sup>	4,8%	4,8%	4,8%	4,8%	4,8%

Nota: 1. Na consulta dos dados referentes ao acetato de ciproterona não retornou resultados, o demandante assumiu que não houve consumo. 2. Acetato de medroxiprogesterona está inserida no componente básico, por este motivo o demandante não obteve resultados de consumo. 3. Consumo do medicamento para o CID E22.8 consulta no SIA/DATASUS.

Fonte: Anexo do dossiê do demandante(15).

**Tabela 9.** Medicamentos considerados no cenário proposto e proporções de uso.

Market-share	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
Acetato de ciproterona <sup>1</sup>	0%	0%	0%	0%	0%
Acetato de medroxiprogesterona <sup>2</sup>	0%	0%	0%	0%	0%
Leuprorrelina 3,75 mg <sup>3</sup>	38,5%	38,5%	38,5%	38,5%	38,5%
Leuprorrelina 11,25 mg <sup>3</sup>	49,7%	49,7%	49,7%	49,7%	49,7%
Gosserrelina 3,60 mg <sup>3</sup>	0,6%	0,7%	0,7%	0,7%	0,7%
Gosserrelina 10,80 mg <sup>3</sup>	1%	1%	1%	1%	1%
Triptorrelina 3,75 mg <sup>4</sup>	5,4%	5,1%	4,8%	4,6%	4,3%
Triptorrelina 11,25 mg <sup>4</sup>	4,8%	4,5%	4,3%	4,0%	3,8%
Triptorrelina 22,5 mg <sup>4</sup>	0,00%	0,5%	1,0%	1,5%	2,0%

Nota: 1. Na consulta dos dados referentes ao acetato de ciproterona não retornou resultados, o demandante assumiu que não houve consumo. 2. Acetato de medroxiprogesterona está inserida no componente básico, por este motivo o demandante não obteve resultados de consumo. 3. Consumo do medicamento para o CID E22.8 consulta no SIA/DATASUS. 4. Premissa que a apresentação de 22,5 mg será utilizada por pacientes que já usam apresentação de 3,75 mg ou 11,25 mg.

Fonte: Anexo do dossiê do demandante (15)

## Perspectiva da análise

A perspectiva do estudo foi a do Sistema Único de Saúde.

## Horizonte temporal

O período avaliado foi de cinco anos (2021 a 2025) conforme recomendado pela Diretriz Brasileira de Avaliação de Impacto Orçamentário (15).

## Preço proposto para incorporação

Para o cálculo do impacto orçamentário foram considerados somente os preços do tratamento com análogos de GnRH. Os valores foram apresentados na **Tabela 2** e se refere a todas as demandas já incorporadas no SUS, no componente especializado de assistência farmacêutica ou no componente básico (medroxiprogesterona). Os valores foram obtidos no SIGTAP.

No item “resultados” estão descritos os valores do impacto orçamentário apresentados pelo demandante e os valores recalculados pelo parecerista, com base nos valores identificados no banco de preços em saúde.

## Análise de sensibilidade

O demandante realizou análise de sensibilidade modificando a taxa de acesso à triptorrelina 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 de triptorrelina 22,5 mg entre os pacientes que já faziam uso de triptorrelina 3,75 mg ou 11,25 mg.

### 7.2.2 Resultados

Com o objetivo de estimar o impacto orçamentário incremental com a introdução da tecnologia em avaliação, o demandante criou dois cenários, adotando o custo do tratamento com as tecnologias atuais (cenário atual) e outro com o custo de tratamento acrescido da apresentação pleiteada para incorporação.

O demandante utilizou os valores disponibilizados no SIGTAP e calculou o impacto orçamentário no cenário atual e no cenário proposto, com a incorporação da tecnologia (**Tabela 10**). Neste modelo o demandante considerou redistribuição das percentagens de dispensação do medicamento triptorrelina 3,75 mg e 11,25 mg em relação à triptorrelina 22,5 mg. O demandante está assumindo que a incorporação de seu medicamento não afetará a dispensação dos demais medicamentos. Com estes valores, a triptorrelina 22,5 mg implicaria em custos adicionais ao sistema de saúde no montante de R\$ 639,52 em cinco anos.

**Tabela 10.** Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário atual)	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com a intervenção e comparador <sup>1</sup>	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2021	33.390	95.639.676,19	0%	R\$ 95.639.676,19	---
2022	37.185	106.510.590,62	0,5%	R\$ 106.510.648,05	R\$ 57,43
2023	40.987	117.401.310,38	1,0%	R\$ 117.401.431,76	R\$ 121,38
2024	44.753	128.188.576,36	1,5%	R\$ 128.188.768,24	R\$ 191,87
2025	48.413	138.960.101,36	2,0%	R\$ 138.960.370,21	R\$ 268,84
<b>Total em 5 anos</b>		<b>586.700.254,92</b>		<b>R\$ 586.700.894,44</b>	<b>R\$ 639,52</b>

<sup>1</sup> Custo de tratamento anual com a intervenção = R\$ 4.393,84.

Fonte: dossiê do demandante (15)

No recálculo do impacto orçamentário foram aplicados os valores obtidos no banco de preços em saúde. Mantendo o *market share* proposto pelo demandante, a incorporação da tecnologia reduziria os custos do tratamento da PPC em um valor correspondente a R\$ 253.340,67 (**Tabela 11**).

**Tabela 11.** Impacto orçamentário após ajuste no custo dos tratamentos.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário atual)	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador e a intervenção <sup>1</sup>	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2021	33.390	131.051.272,09	0%	R\$ 131.051.272,09	---
2022	37.185	145.947.256,92	0,5%	R\$ 145.924.508,03	- R\$ 22.748,88
2023	40.987	160.870.380,19	1,0%	R\$ 160.822.296,66	- R\$ 48.083,53
2024	44.753	175.651.744,85	1,5%	R\$ 175.575.736,21	- R\$ 76.008,64
2025	48.413	190.411.540,26	2,0%	R\$ 190.305.040,64	- R\$ 106.499,62
<b>Total em 5 anos</b>		<b>803.932.194,31</b>		<b>R\$ 803.678.853,63</b>	<b>- R\$ 253.340,67</b>

Fonte: Elaborada pelo parecerista

O modelo elaborado pelo demandante pressupõe a substituição gradual dos pacientes ao longo de cinco anos e considerou as seguintes premissas:

- ✓ Assumiu-se equivalência terapêutica entre todos os análogos disponibilizados no SUS;
- ✓ Não foi considerada a taxa de mortalidade em um ano de tratamento;
- ✓ Não foi considerado o desperdício de medicamento;
- ✓ Não foi considerado o custo de eventos adversos;
- ✓ Considerou-se que, no horizonte temporal de cinco anos, todos os pacientes estariam em tratamento.

Na análise de sensibilidade, quando houve uma redução da taxa de acesso à triptorrelina 22,5 mg, com os valores atualizados, o impacto orçamentário resultou em economia no valor de R\$ 234.448,55 em um horizonte temporal de cinco anos.

### 7.2.3 Limitações

É importante ressaltar que as premissas assumidas no modelo, embora tenham sido exploradas em dois cenários (atual e proposto), devido a escassez de dados epidemiológicos robustos e atuais sobre a prevalência e incidência de PPC no Brasil, ou no mundo, torna as estimativas adotadas cercadas de incertezas a respeito da quantidade de pacientes tratados, podendo não corresponder à realidade, e conseqüentemente, subestimando o impacto orçamentário.

Ao longo do horizonte temporal de cinco anos o demandante assumiu que a distribuição dos pacientes seria homogênea, levando em conta apenas a incidência, desconsiderando possíveis falhas terapêuticas que resultariam em aumento da dose de algum comparador, como ocorre no caso dos pacientes em tratamento com triptorrelina 3,75 mg ou leuprorrelina 3,75 mg. Desconsiderou também as taxas de abandono do tratamento que podem ocorrer em doenças crônicas.

O demandante não incluiu na análise de impacto orçamentário as percentagens de consumo do medicamento ciproterona assumindo que não houve dispensação do medicamento, de acordo com os registros que consultaram no SIA/DATASUS.

## 8. ACEITABILIDADE

A respeito da tecnologia a ser incorporada, alguns pontos podem ser considerados:

- A apresentação para administração semestral é passível de gerar mais comodidade em função dos intervalos mais espaçados entre as administrações quando comparado com as apresentações para administração mensal ou trimestral;

- O preparo e administração da apresentação de triptorrelina 22,5 mg segue as mesmas recomendações das apresentações de 3,75 mg e 11,25 mg, de modo que não demandará treinamento ou capacitação dos profissionais da enfermagem;
- Existe a possibilidade de falha terapêutica ou resultados insatisfatórios com qualquer apresentação de triptorrelina. Na apresentação de 3,75 mg há recomendação no PCDT para aumentar a dose para 7,5 mg mensal (4). Na apresentação de 11,25 mg e 22,5 mg não há dados que apoiem o aumento da dose.

## 9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Atualmente, os medicamentos recomendados no PCDT para o tratamento de puberdade precoce central, disponibilizados via Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CEAF), são: goserrelina, leuprorrelina, acetato de ciproterona e triptorrelina. O medicamento acetato de medroxiprogesterona é disponibilizado via Componente Básico da Assistência Farmacêutica<sup>8</sup>.

Caso a apresentação de triptorrelina 22,5 mg seja incorporada, a mesma será, possivelmente, direcionada para o CEAF e a aquisição será de responsabilidade das Secretarias Estaduais de Saúde. Será necessário gerar novo código de procedimento no SIGTAP para reembolso do procedimento.

Na prática clínica, a incorporação não acarretará impactos, salvo pela necessidade de atenção dos prescritores, profissional da farmácia e enfermagem, para não se confundir na escolha de uma das três apresentações de triptorrelina no momento da prescrição, dispensação ou administração. Medidas para evitar erros de medicação com diferentes apresentações de um mesmo medicamento, estão descritas no Protocolo de Segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos, coordenado pelo Ministério da Saúde e Anvisa, em parceria com a Fiocruz e FHEMIG (23).

O monitoramento dos pacientes com a apresentação pleiteada para incorporação, poderá ser mantido do mesmo modo em que se encontra descrito atualmente no PCDT. Uma vez incorporado o medicamento, o PCDT precisará ser atualizado.

## 10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca nos sítios eletrônicos das agências citadas abaixo para verificar a existência de avaliações e/ou recomendações do medicamento triptorrelina 22,5 mg, administração semestral. Em nenhuma das agências houve retorno com resultados. A agência escocesa (SMC) tem uma carta de recomendação de triptorrelina para o tratamento de puberdade precoce central, divulgada em 03/2005, porém se refere apenas à apresentação de 3,75 mg(15).

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

---

<sup>8</sup> Relação Nacional de Medicamentos 2020 (RENAME), <<http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>>.

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*
- *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
- *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*
- *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)*

## 11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de Puberdade Precoce Central. A busca foi realizada no dia 02 de setembro de 2021, utilizando-se as seguintes estratégias de busca e filtros:

- ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Central precocious puberty | Phase 3, 4;*
- Cortellis: Current Development Status (Indication (Precocious puberty) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).*

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram considerados estudos realizados com triptorrelina (tecnologia avaliada neste relatório de recomendação). Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency (EMA)* ou na *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico da Puberdade Precoce Central.

## 12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência apresentada neste parecer, com resultados de eficácia e segurança de triptorrelina 22,5 mg no tratamento da puberdade precoce central em crianças na faixa etária de 2 a 9 anos é baseada em um ensaio clínico aberto, não comparativo, multicêntrico.

As evidências reportadas no estudo de Klein (2016) foram analisadas com a ferramenta GRADE e julgadas como de qualidade baixa ou muito baixa, isso é decorrente do delineamento do estudo, risco de viés e imprecisão observados. Dentre os desfechos analisados, a supressão de LH a níveis pré-puberal apontou gradiente dose-resposta e magnitude de efeito com 93,2% (IC 95%: 81,3%;98,6%) alcançando os resultados no 6º mês e mantendo-os até o fim do estudo (12º mês). A porcentagem de participantes com redução na relação idade óssea/idade cronológica foi de 63,6% no 6º mês e



95,5% no 12º mês. A velocidade média de crescimento foi de 6,8 cm/ano no 6º mês e 6,1 cm/ano no 12º mês. O perfil de segurança ao término das 48 semanas do estudo contou com um total de 82 (89,0%) eventos adversos leves emergentes do tratamento, reportados por 33 (75,0%) dos 44 participantes incluídos. Cinco dos eventos adversos reportados para quatro participantes foram considerados relacionados à triptorrelina. Os eventos adversos mais frequentes, reportados em >5% dos pacientes, foram: nasofaringite (13,6%), dor de cabeça (13,6%), infecção no trato respiratório superior (9,1%), gastroenterite (6,8%), tosse (6,8%).

Na avaliação econômica, o demandante conduziu um estudo de custo-minimização. De acordo com o resultado apresentado, triptorrelina 22,5 mg resultou em custo superior quando comparada com medroxiprogesterona, leuprorrelina (3,75 mg e 11,25 mg), gosserelelina (3,60 mg e 10,80 mg), e em relação à apresentação de triptorrelina 3,75 mg para administração mensal. Já com os valores dos medicamentos obtidos no Banco de Preços em Saúde, a triptorrelina 22,5 mg com administração semestral tem custo inferior ao tratamento com leuprorrelina 11,25 mg, gosserelelina (3,60 e 10,80 mg), e triptorrelina 11,25 mg. O custo incremental é observado em relação à ciproterona 50 mg, acetato de medroxiprogesterona, leuprorrelina 3,75 mg e triptorrelina 3,75 mg.

A principal limitação da avaliação econômica é a ausência de uma evidência robusta para a afirmação de equivalência entre os medicamentos que foram elencados na análise como comparadores, o que impede uma conclusão definitiva sobre o modelo de avaliação econômica escolhido e, conseqüentemente, os resultados apresentados.

Na avaliação de impacto orçamentário o demandante apresentou dados relativos a dois cenários: o atual e o proposto, ambos calculados num horizonte temporal de cinco anos. No cenário proposto pelo demandante e com valores obtidos no SIGTAP, o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 639,52 ao término de cinco anos. Na análise de impacto orçamentário com os valores obtidos pelo parecerista no banco de preços em saúde, a incorporação da tecnologia reduziria os custos do tratamento da PPC em R\$ 253.340,60 ao longo de cinco anos.

A principal limitação desta avaliação diz respeito aos dados epidemiológicos, visto que não há dados consolidados de prevalência e incidência de puberdade precoce central na população brasileira, de modo que as estimativas adotadas no estudo podem ter subestimado ou superestimado o impacto orçamentário.

Frente a tudo o que foi apresentado neste relatório, há de se destacar a importância de estudos epidemiológicos com a população acometida por esta enfermidade, bem como, estudos comparativos, diretos ou indiretos, preenchendo desta forma lacunas da ciência. Há incertezas tanto em relação às evidências apresentadas, quanto às avaliações econômicas e impacto orçamentário.

### 13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do plenário, em sua 102ª reunião realizada no dia 07 de outubro de 2021, deliberaram por unanimidade encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da triptorrelina 22,5 mg administração semestral para o tratamento da puberdade precoce central no SUS.

## 14. REFERÊNCIAS

1. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016;4(3):265–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00380-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00380-0)
2. Kaplowitz P, Bloch C. Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Aug 27];137(1). Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/137/1/e20153732>
3. Farello G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G, Verrotti A. Review of the literature on current changes in the timing of pubertal development and the incomplete forms of early puberty. *Front Pediatr*. 2019;7(147).
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 3, de 08 de junho de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Puberdade Precoce Central.
5. Monte O, Longui CA, Calliari LEP. Puberdade precoce: dilemas no diagnóstico e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2001 Aug [cited 2021 Sep 4];45(4):321–30. Available from: <http://www.scielo.br/j/abem/a/5pTnqYWF4p9SXG6bLQMLznN/?lang=pt>
6. Lakshman R, Forouhi N, Sharp S, Luben R, Bingham S, Khaw K, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 [cited 2021 Aug 27];94(12):4953–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19880785/>
7. Prentice P, Viner R. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2013 Aug [cited 2021 Aug 27];37(8):1036–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23164700/>
8. Partsch C, Sippell W. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2001 [cited 2021 Aug 27];7(3):292–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11392376/>
9. Teilmann G, Pedersen C, Jensen T, Skakkebaek N, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics* [Internet]. 2005 Dec [cited 2021 Aug 27];116(6):1323–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16322154/>
10. Krishna B, Fuqua J, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 27];91:357–72. Available from: [www.karger.com/hrp](http://www.karger.com/hrp)
11. Harrington J, Palmert MR. Definition, etiology, and evaluation of precocious puberty. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021. In 2021.
12. Harrington J, Palmert MR. Treatment of precocious puberty. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021. In 2021.
13. Aché Laboratórios Farmacêuticos S . A . NEO DECAPEPTYL embonato de triptorelina. Bula do profissional (aprovada pela Anvisa em 13/05/2020). Brasília: Anvisa; 2020.
14. NCT01467882. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics (PK) of Triptorelin 6-month Formulation in Patients With Central Precocious Puberty [Internet]. 2017 [cited 2021 Aug 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01467882?term=triptorelin&cond=Precocious+Puberty%2C+Central&draw=2&rank=2>
15. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Neo Decapeptyl LP (embonato de triptorelina) 22,5 mg para o tratamento de puberdade precoce central: revisão sistemática, custo-minimização e impacto orçamentário. 2021.
16. Klein K, Yang J, Aisenberg J, Wright N, Kaplowitz P, Lahlou N, et al. Efficacy and safety of triptorelin 6-month formulation in patients with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(11):1241–8.
17. Bayer LM. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist: second edition. *Calif Med* [Internet].

- 1959 [cited 2021 Sep 4];91(1):53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1577858/>
18. 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* [Internet]. 2016 Oct 12 [cited 2021 Sep 4];355. Available from: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
  19. Carel J-C, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2021 Sep 6];154(1):119–24. Available from: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/154/1/1540119.xml>
  20. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica [Internet]. 2014 [cited 2021 Aug 28]. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf)
  21. Eugster EA. Treatment of Central Precocious Puberty. *J Endocr Soc* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Sep 13];3(5):965. Available from: [/pmc/articles/PMC6486823/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6486823/)
  22. Ministério da Saúde. Portaria de consolidação nº 1, de 28 de setembro de 2017.
  23. Ministério da Saúde. Anexo 03: Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos. Ministério da Saúde. 2013;

## ANEXO 1

### Estratégias de busca do demandante, em cada uma das bases de dados pesquisadas

Base de dados	Estratégia de busca	Nº de estudos
<b>Embase</b>	('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 'fertipectil' 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
<b>Pubmed</b>	"puberty, precocious"[MeSH Terms] AND ("triptorelin pamoate"[MeSH Terms] OR ("triptorelin"[All Fields] AND "pamoate"[All Fields]) OR "triptorelinpamoate"[All Fields] OR "triptorelin"[All Fields] OR "triptoreline"[All Fields]). Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Humans	48
<b>Cochrane</b>	puberty precocious AND triptorelin	33
<b>Lilacs</b>	puberty precocious AND triptorelin AND (systematic review OR randomized trial)	0
<b>Total</b>		<b>134</b>

## ANEXO 2

### Estratégia de busca elaborada para análise crítica

Base de dados	Estratégia de busca	Nº de estudos
<b>PubMed</b>	<p>((((((puberty precocious[MeSH Terms]) OR (precocity sexual[Title/Abstract])) OR (premature pubarche[Title/Abstract])) OR (premature puberty[Title/Abstract])) OR (premature thelarche[Title/Abstract])) OR (sex precocity[Title/Abstract])) OR (sexual precocity[Title/Abstract]) and (((((((((((((((((((triptorelin[MeSH Terms]) OR (luteinising hormone releasing hormone[Title/Abstract])) OR (decapeptyl[Title/Abstract])) OR (decapeptyl depot[Title/Abstract])) OR (decapeptyl lp[Title/Abstract])) OR (decapeptyl retard[Title/Abstract])) OR (diphereline[Title/Abstract])) OR (gonadotropin releasing hormone[Title/Abstract])) OR (gonapeptyl depot[Title/Abstract])) OR (luteinizing hormone releasing hormone[Title/Abstract])) OR (neo decapeptyl[Title/Abstract])) OR (pamorelin[Title/Abstract])) OR (trelstar[Title/Abstract])) OR (trelstar depot[Title/Abstract])) OR (trelstar la[Title/Abstract])) OR (triptodur[Title/Abstract])) OR (triptorelin[Title/Abstract])</p> <p>Filters: Clinical Trial, Infant: 1-23 months, Child: 6-12 years, Preschool Child: 2-5 years</p>	<b>81</b>
<b>ClinicalTrials</b>	<p>Condition disease: "<i>precocious puberty, central</i>"</p> <p>Intervention/treatment: "<i>triptorelin</i>"</p>	<b>5</b>

